

Epigenetická role vitamínu C ve zdraví a nemoci

Již dlouho je známo, že vitamin C má nenahraditelný význam pro lidský organismus vzhledem k roli, již hraje v řadě metabolických reakcí, například v syntéze kolagenu, v antioxidační ochraně buněk a mnoha dalších důležitých oblastech. Teprve nedávno však byla objevena zcela překvapivá a zásadní role, kterou má pro fungování samotného genomu. Přehled současných znalostí v této oblasti (kde však zbývá ještě mnohé objasnit) přináší článek publikovaný v odborném časopise Cellular and Molecular Life Sciences.¹ Článek se zabývá rolí vitamínu C v epigenetických regulacích. Podle autorů článků jde o zásadní zjištění, která ukazují, že vitamin C má u člověka ještě další významné role, než byly dosud známy.

Vitamin C jako kofaktor enzymů

Kromě toho, že vitamin C (resp. askorbát) působí jako antioxidant, má v lidském organismu ještě řadu dalších úloh. K nim patří i role kofaktoru enzymů ze skupin monooxygenáz a dioxygenáz. K monooxygenázám závislým na askorbátu patří například dopamin β -hydroxyláza, důležitá pro syntézu noradrenalinu. K dioxygenázám závislým na askorbátu patří např. kolagen prolyl 4-hydroxyláza (P4H) a další enzymy, které potřebují k plné katalytické aktivitě dvoumocný iont železa (Fe^{2+}) jako kofaktor a jako další kofaktor askorbát; ten zajišťuje převod katalyticky inaktivního iontu trojmocného železa (Fe^{3+}) na aktivní dvojmocný (Fe^{2+}).

Příkladem, jak nedostatek askorbátu ovlivňuje aktivitu enzymů, je deficit vitamínu C u pacientů se skorbutem. Následkem nedostatečné konverze Fe^{3+} na aktivní Fe^{2+} (ke konverzi je potřebný askorbát) přestává být enzym kolagen P4H aktivní, hydroxylace kolagenu je narušena, nedochází k jeho dokonalému zesíťování (cross-linking) a vznikají příznaky skorbutu. Po dodání vitamínu C dochází k dostatečné redukci iontu Fe^{3+} na katalyticky aktivní iont Fe^{2+} , enzym kolagen P4H je aktivní, obnovuje se hydroxylace kolagenu, což u možňuje jeho zesíťování a příznaky skorbutu vymizí. Obdobný vliv na aktivitu důležitých enzymů má askorbát např. při syntéze katecholaminů a v dalších důležitých reakcích.

Jak však ukázal moderní výzkum, má askorbát také zásadní význam i pro ochranu genetické informace: bylo prokázáno, že askorbát je potřebný pro funkci enzymů ze skupiny dioxygenáz, zajišťujících epigenetické modifikace deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a tzv. histonu. Askorbát tedy ovlivňuje epigenom, což má zásadní význam pro organismus, jeho zdravý vývoj a případně vznik různých onemocnění.

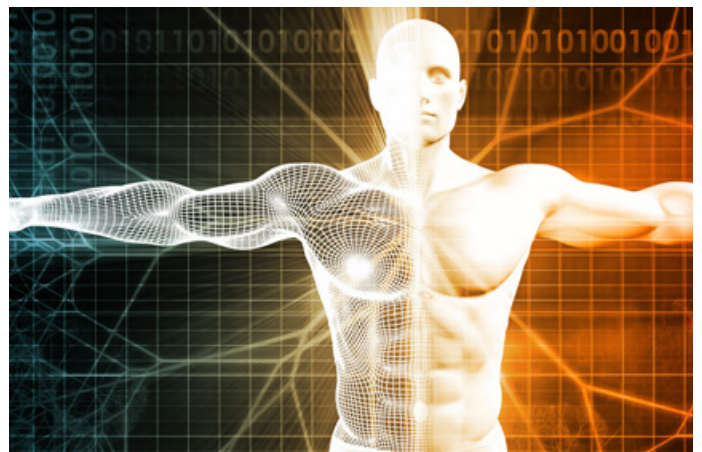
Epigenom, demethylace DNA a histonů

Každý chromozom se skládá z jedné molekuly DNA a komplexu bílkovin – histonů –, které jsou navázané na DNA, aby umožnily svinutí DNA do kompaktnější struktury (DNA a histony tvoří komplex označovaný jako chromatin, který se skládá z menších jednotek – nukleozomů). Všechny geny nejsou však vždy exprimovány, tj. aktivní; jejich exprese musí nastat v „pravý čas“, např. v adekvátní době vývoje organismu. To zajišťuje tzv. epigenom.

Epigenom je označení pro biochemické („epigenetické“) změny DNA a histonů, které regulují expresi jednotlivých genů. Na rozdíl od DNA má epigenom dynamický charakter a liší se v různých buňkách jediného organismu. Epigenetika studuje reverzibilní dědičné změny ve funkci genu, které nastávají bez ohledu na sekvenci DNA. Modifikace genomu probíhá pomocí metylace/demethylace bází DNA, především cytosinu. Methylace je realizována pomocí enzymů DNA-metyltransferáz (DNMT).

Methylace DNA má za následek inhibici exprese genů (buď blokováním vazby příslušného transkripčního faktoru pro cílovou sekvenci DNA, nebo nepřímo vazbou na proteiny, které blokují expresi genu navozením remodelace tzv. korepresorového komplexu chromatinu). Kromě DNA mohou podléhat epigenetické modifikaci (tedy být modifikovány metylací) i histony. Porucha epigenetických modifikací může být příčinou patologických stavů, např. onkologických onemocnění: nádorové buňky se vyznačují současným výskytem různých patologických epigenetických modifikací.

Hlavní epigenetickou modifikaci lidské DNA představuje navázání metylové skupiny (-CH₃) na cytosin – jednu ze čtyř bází (stavebních složek) DNA. Stav methylace cytosinové báze DNA v pozici C5 (5-metylcytosin, 5mC) hraje zásadní roli v regulaci genové transkripce a udržení stability genomu a normální identity a funkce buňky. Teprve nedávno se zjistilo, jak může dojít k změnám stavu methylace, resp. k demethylaci cytosinu. Důležitou roli v tomto procesu hrají tzv. TET enzymy (methylcytosin dioxygenase ten-eleven translocation, TET1, TET2 a TET3), které katalyzují hydroxylaci 5mC (5-metylcytosinu) na 5-hydroxymetylcytosin (5hmC). TET enzymy dále oxidují 5hmC na 5-formylcytosin (5fC) a 5-karboxylcytosin (5caC), které mohou vést též k demethylaci cytosinu. 5-hydroxymetylcytosin (5hmC), jak bylo zjištěno, se vyskytuje v genomu poměrně často a hraje jako epigenetický marker svou regulační funkci v organismu. Kaskáda zprostředkovaná TET enzymy je jedním z nejdůležitějších demethylačních procesů, ovlivňující epigenetické modifikace. TET enzymy patří k dioxygenázám, závislých na kofaktoru - dvojmocném iontu železa (Fe^{2+}) – a na substrátu 2-oxoglutarátu (2OG). Dalším kofaktorem pro tyto enzymy je askorbát, který, jak bylo již řečeno, má schopnost redukovat iont třímocného železa na iont dvojmocný, jenž umožňuje, aby proběhly reakce katalyzované enzymy TET - včetně demethylace cytosinových bází.



Kromě metylace/demethylace cytosinu v DNA patří k epigenetickým regulacím (které vedou k aktivaci či „uspání“) genů také metylace/demethylace histonu, resp. v něm obsažených aminokyselin lysinu a argininu. Tento proces regulují dvě skupiny enzymů: tzv. lysin-specifické histon demethylázy a tzv. histon demethylázy obsahující JmJc doménu. Opět v i v tomto procesu hraje roli schopnost askorbátu redukovat trojmocné železo na dvojmocné (resp. regenerovat katalyticky aktivní iont Fe²⁺), potřebné pro aktivitu těchto enzymů. Nedostatek askorbátu v buněčném jádru může vést k nedostatečné aktivitě enzymů TET nebo enzymů demethylujících histon a tím může být narušen proces demethylace. Askorbát tak ovlivňuje epigenom, resp. způsob působení genomu na organismus, což může mít za následek vznik různých vývojových poruch vývoje během ontogeneze a/nebo vzniku různých onemocnění.¹



Variace dostupnosti vitamínu C v organismu

Dostupnost askorbátu v buněčném jádru pro oba uvedené typy enzymů se v současnosti považuje za zásadní faktor udržení fyziologického epigenomu. Je známo, že i v rozvinutých zemích nejsou výjimkou stavy nedostatečného příjmu vitamínu C. Jak uvádějí autoři, deficit askorbátu (plazmatická koncentrace přibližně pod 11,4 mikromolů) vykazuje více než 7 % populace v USA (tedy více než 20 milionů lidí). Hraniční hladinu askorbátu (plazmatická koncentrace pod 23 mikromolů) má podle odhadů 10 % dospělých osob v rozvinutých zemích.² Navíc obrát askorbátu v organismu je velmi rychlý. Plazmatická hladina askorbátu je snižována některými faktory životosprávy, například kouřením a zvýšeným příjmem alkoholu. Dostupnost askorbátu v organismu je ovlivňována i ekonomickými faktory – až čtvrtina nízkopříjmové populace má snížený příjem vitamínu C. Dostupnost askorbátu je ovlivněna i řadou onemocnění, například chorob zažívacího traktu, ledvin či onkologických onemocnění. Dalším faktorem ovlivňujícím plazmatickou hladinu askorbátu jsou genetické odchylky transportních molekul SVCT 1 a SVCT 2, které ovlivňují nejen vstřebávání vitamínu C ze střeva, ale i jeho dostupnost pro tkáň.¹

Epigenetická role askorbátu v embryonálním a fetálním vývoji

Pro nitroděložní vývoj člověka má zásadní význam epigenetické programování; platí to jak pro embryonální fázi (do 8. týdne těhotenství), tak pro fetální vývoj. Během vývoje embrya probíhají dvě epigenetické fáze (tj. demethylace/remethylace DNA a histonů), které řídí regulaci exprese genů. Svou důležitou roli tu mají zmíněné TET enzymy. Bezprostředně

Významný deficit askorbátu (plazmatická koncentrace přibližně pod 11,4 mikromolů) vykazuje více než 7 % populace v USA. Hraniční hladinu askorbátu (plazmatická koncentrace pod 23 mikromolů) má podle odhadů 10 % dospělých osob v rozvinutých zemích.

po oplodnění vajíčka jsou metylované cytosinové báze (5-metylcytosin, 5mC) v chromatinu pocházejícím od otce rychle působením enzymu TET3 nahrazeny 5-hydroxymetyl cytosinem (5hmC), což vede při replikacích DNA k další demethylaci o vymazání většiny „otcovských“ epigenetických vzorů (patternů). Demethylace mateřského chromatinu, ke které dochází poněkud později, je také regulována TET3 enzymy. Následuje další fáze epigenetického regulování genové exprese, která probíhá v primordiálních zárodečných buňkách (tedy prekurzorech pohlavních buněk) demethylací zprostředkovanou enzymy TET2/3. Tyto na askorbátu závislé enzymy jsou důležité i pro epigenetický vývoj (a tím i osud) kmenových buněk. Pro vývoj embrya je důležitá i demethylace histonu. Potřebné enzymy (histon demethylázy) jsou také závislé na askorbátu. Celkově lze říci, že dostatečná dostupnost askorbátu je potřebná pro fyziologický embryonální vývoj; z toho vyplývá důležitost dostatečného příjmu vitamínu C během těhotenství. Jeho nedostatek může vést ke vzniku vývojových poruch (například defektů neurální trubice, tedy vrozeným vadám postihujícím mozek, míchu a páteř) a zvýšenému riziku předčasného porodu.¹

Vzhledem ke zvýšeným požadavkům na dostatek askorbátu během embryonálního a fetálního vývoje je častý pokles plazmatické hladiny askorbátu u těhotných žen, hlavně v pozdních fázích gravidity (tento deficit je přítomen přibližně u třetiny těhotných). Deficit askorbátu u matky vede sekundárně ke snížené dostupnosti askorbátu u plodu, což může mít důsledky pro jeho vývoj. Z toho vyplývá potřeba dostatečné suplementace vitamínu C během těhotenství.¹

Epigenetická role askorbátu v postnatálním vývoji

Deficit askorbátu pro svůj vliv na průběh epigenetické regulace může negativně ovlivnit i postnatální vývoj různých orgánů a tkání. Příkladem může být dopad nedostatku askorbátu na vývoj nervového systému. Optimálním zdrojem askorbátu je pro novorozence a batolata mateřské mléko. Obsah askorbátu v mléku se odvíjí od příjmu vitamínu C kojící matkou; obsah tohoto vitamínu s délkou kojení postupně klesá. Pokud jde o náhradu kojení, záleží na obsahu tohoto vitamínu v daném produktu. V této souvislosti je třeba uvést, že kravské mléko vitamín C prakticky neobsahuje. Nedostatečný přísun askorbátu zvyšuje riziko poruchy demethylace DNA a histonu a v již v raných fázích postnatálního vývoje může vést k významným vývojovým vadám, například v oblasti nervového systému (včetně CNS, např. v hippokampu), narušená může být myelinizace, tedy vývoj ochranných myelinových pochev. Vývoj tzv. Schwannových buněk, které myelinovou pochvu vytvářejí, je kontrolován epigenomem, resp. demethylujícími enzymy, v jejichž aktivitě, hraje askorbát jako kofaktor zásadní roli.¹



Epigenetická regulace, askorbát a stárnutí

Studie ukázaly, že v průběhu stárnutí klesá hladina askorbátu v tkáních.³ Svou roli v tom hraje řada mechanismů, např. zvýšená spotřeba, zrychlený obrát, snížené vstřebávání a zpětné vstřebávání a snížený vstup do buněk. Na rozdíl od periferních tkání vstupuje přes hematoencefalickou bariéru vitamin C ve formě dehydroaskorbátu (DHA) prostřednictvím transportéru GLUT. Po vstupu do mozkových neuronů je DHA přeměněn na askorbát. Jeho hladina je u seniorů snižena (u osob ve věku nad 80 let je asi o čtvrtinu nižší než u 50letých). Tato snížená hladina askorbátu vede k epigenetickým změnám, které mohou vyústit v neurodegenerativní onemocnění. Příkladem může být Parkinsonova nemoc, která je charakterizovaná ztrátou dopaminergních neuronů v oblasti mozku označované jako *substantia nigra*. U pacientů s tímto onemocněním byla zjištěna snížená buněčná koncentrace askorbátu, která má dopad na funkci enzymů zajišťujících epigenetickou regulaci dopaminergních neuronů. Tento mechanismus může být jedním z faktorů přispívajících ke vzniku neurodegenerativních chorob, jako je Parkinsonova nemoc, případně dalších neurodegenerací, jako je Alzheimerova nemoc. Existují studie, které prokazují, že fyziologická hladina askorbátu je jedním z faktorů, které působí proti vzniku tohoto onemocnění.⁴

Epigenetická regulace, askorbát a onkologická onemocnění

Jak ukázaly některé studie, u onkologických onemocnění je potlačena aktivní demethylace DNA zprostředkovaná TET enzymy.⁵ Epigenetickým markerem je snížená hladina či úplná ztráta 5-hydroxymethyl cytosinu (5hmC).⁶ K tomu může přispívat několik faktorů včetně snížené dostupnosti askorbátu, který je pro tyto enzymy nezbytným kofaktorem. Některé studie ukázaly zvýšenou incidenci skorbutických a preskorbutických hladin askorbátu u onkologicky nemocných. Skorbut se u onkologických pacientů vyskytuje častěji.⁷ (Ostatně i samotný skorbut lze považovat, jak ukazují autoři referovaného článku, za onemocnění, v jehož etiologii hraje roli porucha epigenomu).¹ Jedna z metaanalýz ukázala, že dostatečně vysoká plazmatická hladina askorbátu přispívá k ochraně před vznikem karcinomu mammy.⁸ Jiná metaanalýza ukázala prospěšný vliv komplementárního podávání vitaminu C ke standardní protinádorové terapii u pacientek s karcinodem prsu,

Jedna z metaanalýz ukázala, že dostatečně vysoká plazmatická hladina askorbátu přispívá k ochraně před vznikem karcinomu mammy

pokud jde o snížení mortality.⁹ Ve všech těchto souvislostech může hrát svou roli nejenom vliv askorbátu na potlačení oxidativního stresu (který je jedním etiologických faktorů kancerogeneze), ale i jeho vliv na adekvátní průběh epigenetických procesů.

Závěr

Současný pokrok na poli epigenetiky objasnil řadu mechanismů, jimiž vitamin C (askorbát) zásadním způsobem ovlivňuje důležité epigenetické procesy – demethylaci DNA a histonu. Pro tyto epigenetické procesy je potřebná aktivita tzv. TET enzymů (které působí demethylaci DNA) a tzv. histon demethyláz obsahujících JmJc doménu, zajišťujících demethylaci histonu. Askorbát je kofaktorem těchto enzymů a ovlivňuje epigenom v prenatalním i postnatalním vývoji organismu. Pokud je dostupnost askorbátu snižena, mohou být epigenetické procesy narušeny, což může vést ke vzniku vrozených vad a řady různých chorob. Rozvíjející se obor epigenetiky tak odhaluje další, do nedávna neznámé aspekty významu vitaminu C pro zdraví lidského organismu. Autoři článku ukazují, jak se nově objevená role vitaminu C projevuje v průběhu ontogeneze a jaký význam může mít deficit tohoto vitaminu při rozvoji závažných onemocnění.

Literatura

1. Camarena V, Wang G. *The Epigenetic Role of Vitamin C in Health and Disease. Cell Mol Life Sci* 2016;73:1645–1658.
2. Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. *Does vitamin C deficiency increase lifestyle-associated vascular disease progression? Evidence based on experimental and clinical studies. Antioxid Redox Signal* 2013;19:2084–2104.
3. Michels AJ, Hagen TM. *Vitamin C status decline with age. In: Asard H, May J, Smirnoff N (eds.). Vitamin C: its function and biochemistry in animals and plants. Garland Science/BIOS Scientific Publishers; Abingdon, Oxon, UK: 2004:203-228.*
4. Harrison FE. *A critical review of vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis* 2012;29:711–726.
5. Kroeze LI, van der Reijden BA, Jansen JH. *5-Hydroxymethylcytosine: An epigenetic mark frequently deregulated in cancer. Biochim Biophys Acta* 2015; 1855:144–154.
6. Lian CG, Xu Y, Ceol C, Wu F, Larson A, et al. *Loss of 5-hydroxymethylcytosine is an epigenetic hallmark of melanoma. Cell* 2012; 150:1135–1146.
7. Fain O, Mathieu E, Thomas M. *Scurvy in patients with cancer. BMJ* 1998; 316:1661–1662.
8. Hu F, Wu Z, Li G, Teng C, et al. *The plasma level of retinol, vitamins A, C and alpha-tocopherol could reduce breast cancer risk? A meta-analysis and meta-regression. J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:601–614.
9. Harris HR, Orsini N, Wolk A. *Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. Eur J Cancer* 2014; 50:1223–1231.

MUDr. Pavel KostiuK, CSc.