

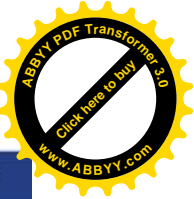
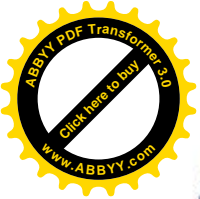
Napsütés hatása a sejtek génregulációjára



Prof. Dr. Szabó András

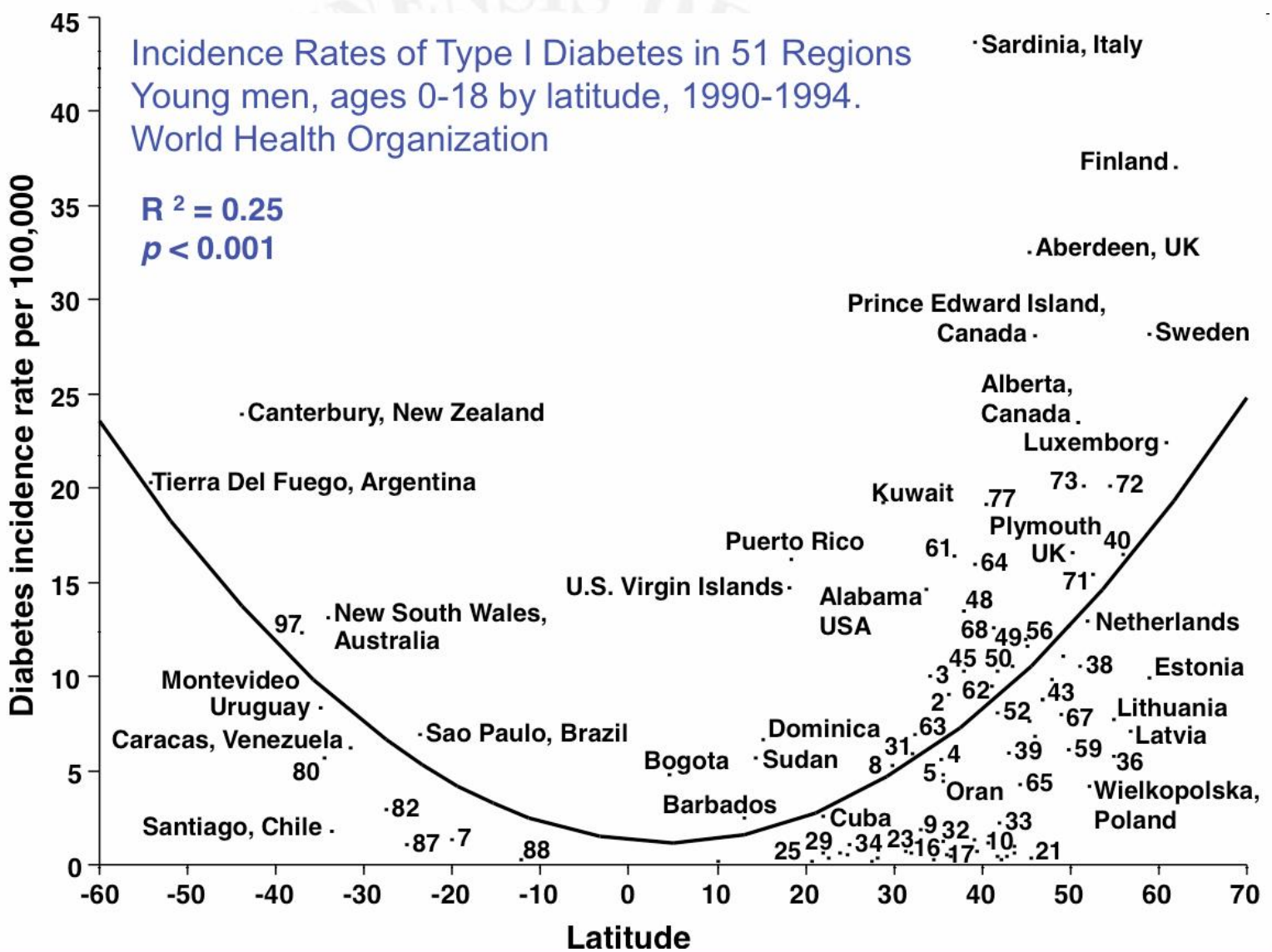
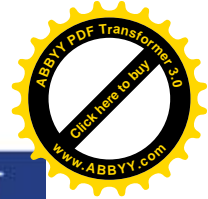
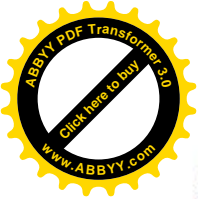
egyetemi tanár

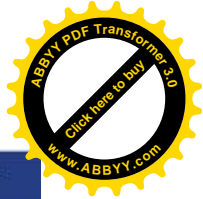
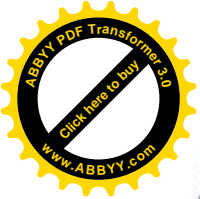
Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekklinika



Nem mindegy, ki hol él

- A XX. század elején már tudták, hogy aki északon él annak nagyobb az esélye a rákos megbetegedésre.
 - 10-30 fok 1
 - >30-40 fok 1,85
 - >40-50 fok 2,18
 - >50-60 fok 2,5 a rák okozta halálozás
- A D vitamin a leghatékonyabb rákmegelőző szer





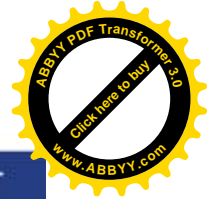
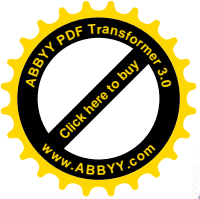
Napsütés hatása a tumor kockázatra

- Az USA déli és északi része között a tumor rizikó kétszeres

Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. Cancer Res 1941;1:191–5.

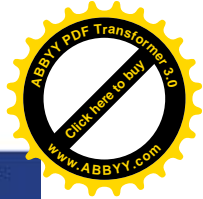
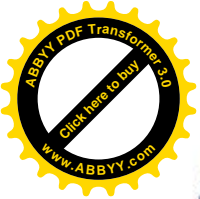
- Napsütés hatása a colon tumorra

Do sunlight and **vitamin D** reduce the likelihood of colon cancer? **Garland CF, Garland FC.** Int J Epidemiol. 1980 Sep;9(3):227-31.



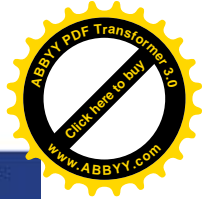
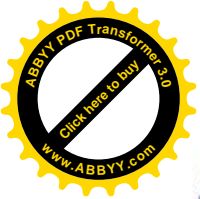
Daganatok előfordulási gyakorisága

- Az USA-ban élő afro-amerikaiak között 32%-al magasabb a rákos megbetegedés előfordulása, és 89%-al magasabb a halálozás
- Napozás 66%-al csökkentette a prosztatatarák kialakulásának kockázatát.
- Napi 2000 NE D vitamin 50 %-al csökkentette a recidíva kialakulását prosztatatarák esetén.



Emlőrák

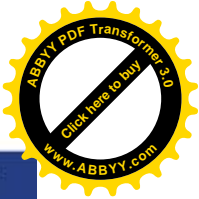
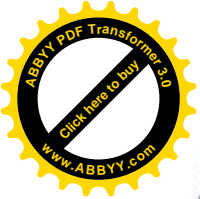
- Napozás 50- 75%-al csökkenti az emlőrák kialakulását.
- Emlőrák esetén a halálozás 75%-al, az áttétképződés pedig 94 %-al nagyobb gyakoriságú D vitamin hiányban.
- Napozással és D vitamin adással évente 150000 emlőrák és 38000 haláleset lenne megelőzhető az USA-ban



Napsugár és a bőrrák

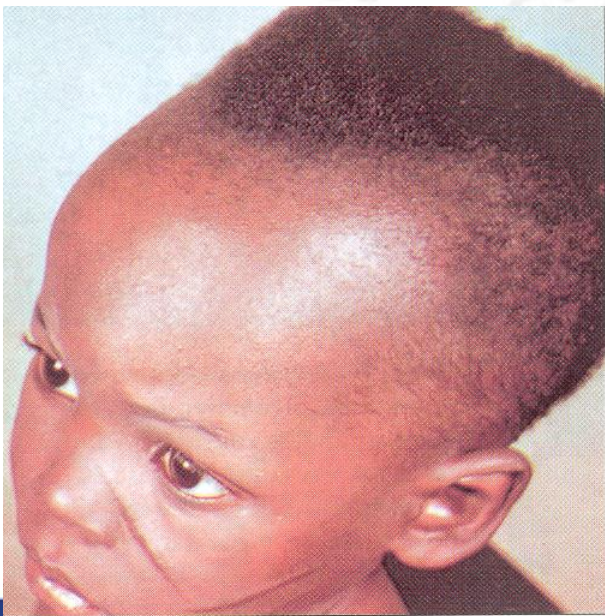
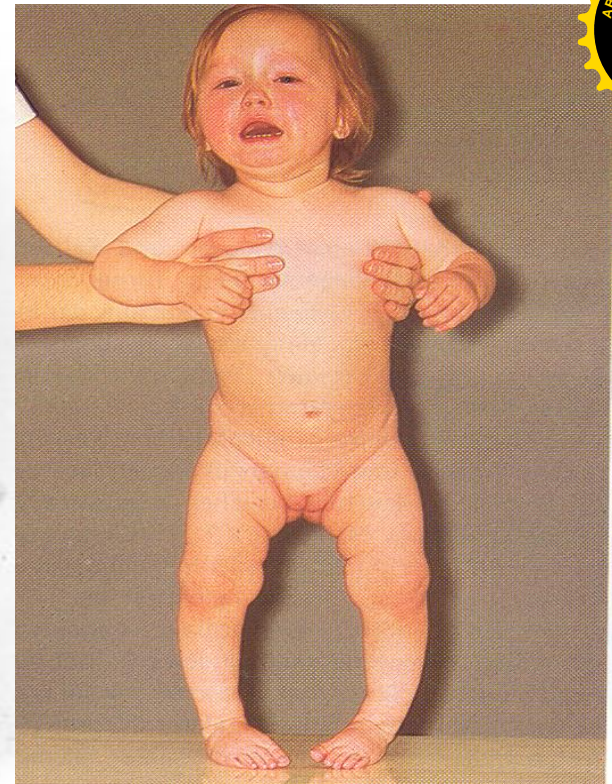
- Tartós és túlzott napsütés a gyermekkorban szignifikánsan fokozza a - nem melanomás - basal sejtes bőr carcinoma rizikóját
- Melanoma gyakorisága többszörös a kevésbé napsütötte „északibb” vidékeken.
- A szabadban dolgozók között kevesebb a melanóma mint a beltéri dolgozóknál

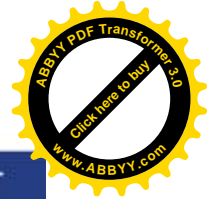
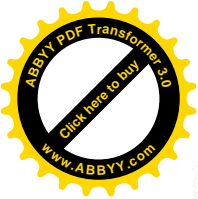
1. Ziegler A, et al. Nature 1994;372:773–6.
2. Grodstein F, et al. J Natl Cancer Inst 1995;87:1061–6.
3. Veierod MB, et al. J Natl Cancer Inst 2003;95:1530–8.
4. Kennedy C, et al. J Invest Dermatol 2003;120:1087–93.



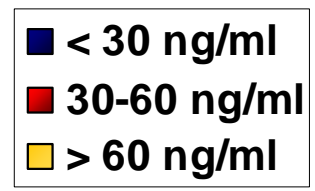
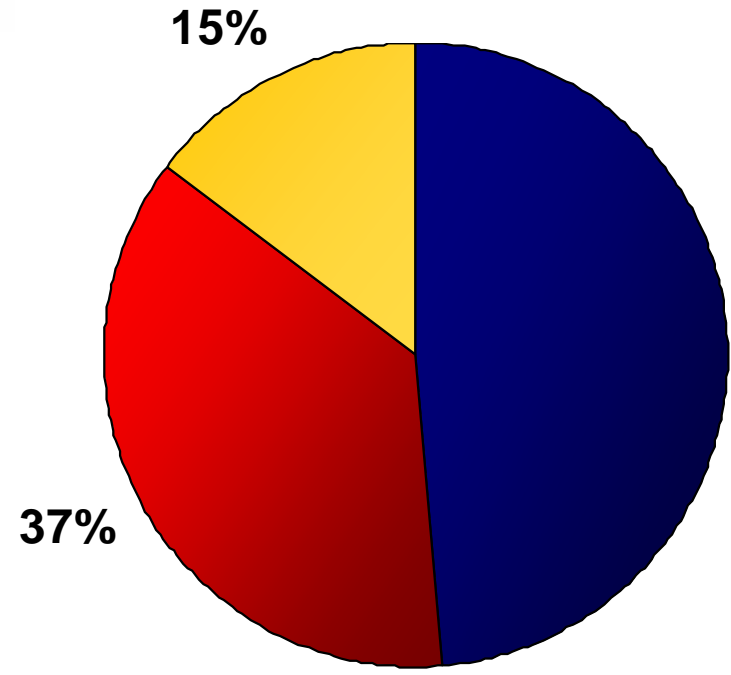
D vitamin története

- Már 500 millió éve a phytoplanktonok termelik a D vitamint
 - Védelem az UV sugárzástól
- 1645 Whistler: Angol kór, 1682 Glison: Rachitis
- 1822 Sniadecki, 1890 Palm: napsütés gyógyít
- 1930 D vitamin új csodavitamin
- Akceleráció
- 1945 után D vitamin intoxikáció
- 1978-79 1,25(OH)₂D₃ és D vitamin receptor

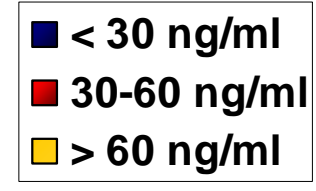
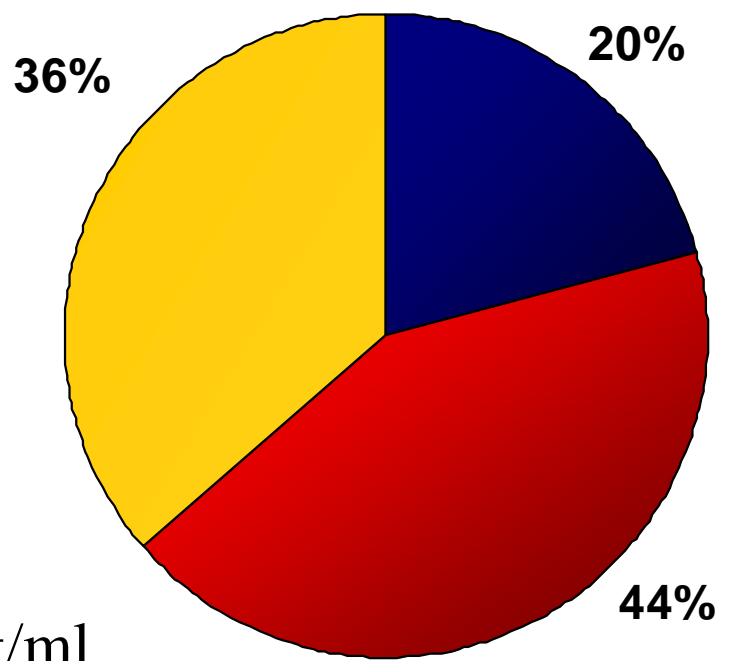




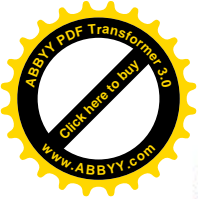
Egészséges gyermekek 25(OH)D₃ szintje



Novembertől márciusig

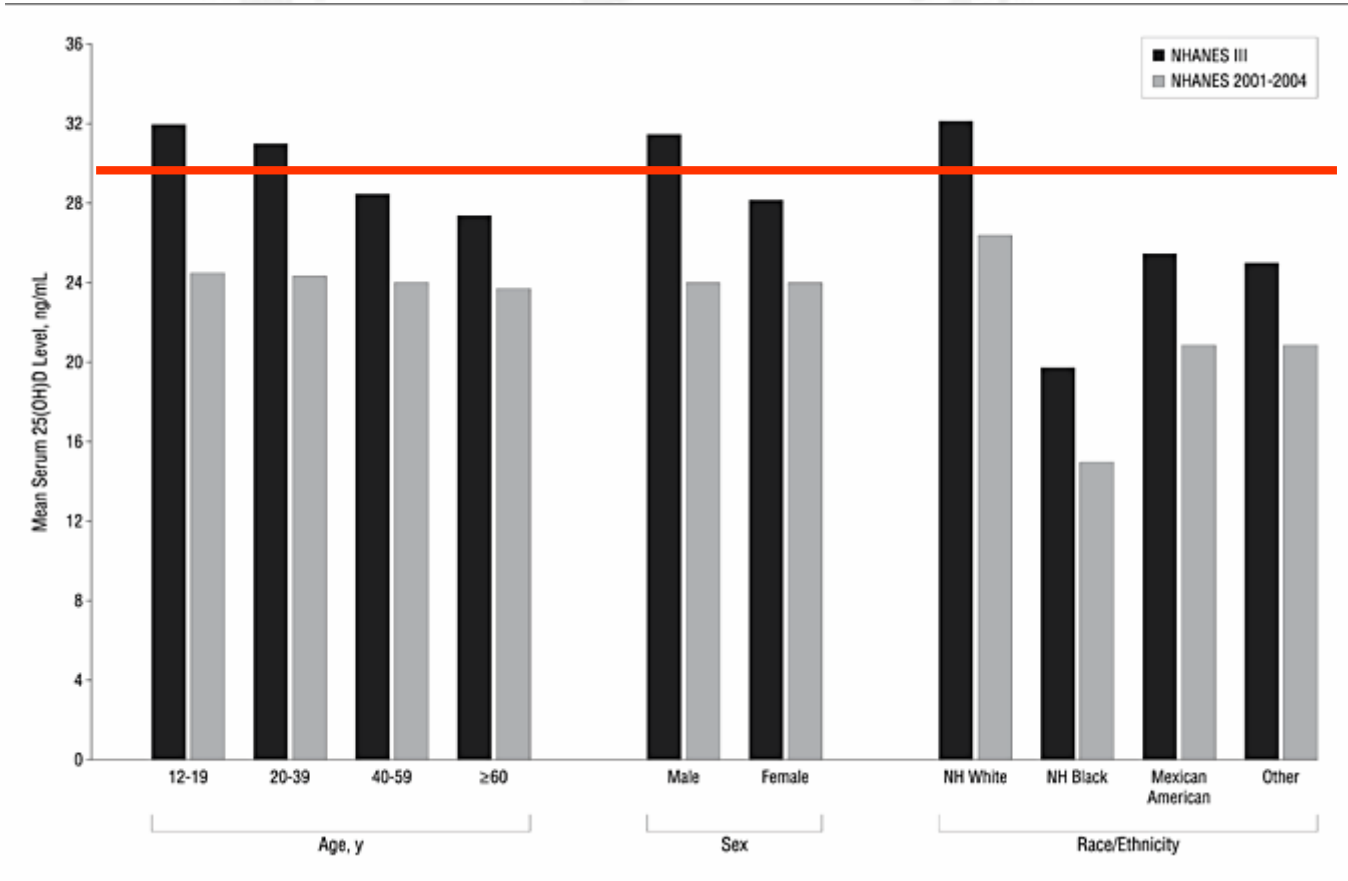


Áprilistől Októberig



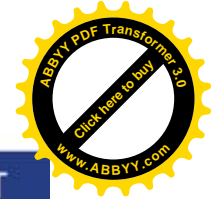
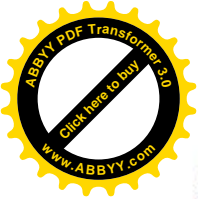
Átlagos D vitamin szint (25OHD₃)

Átlag szérúm 25OHD₃

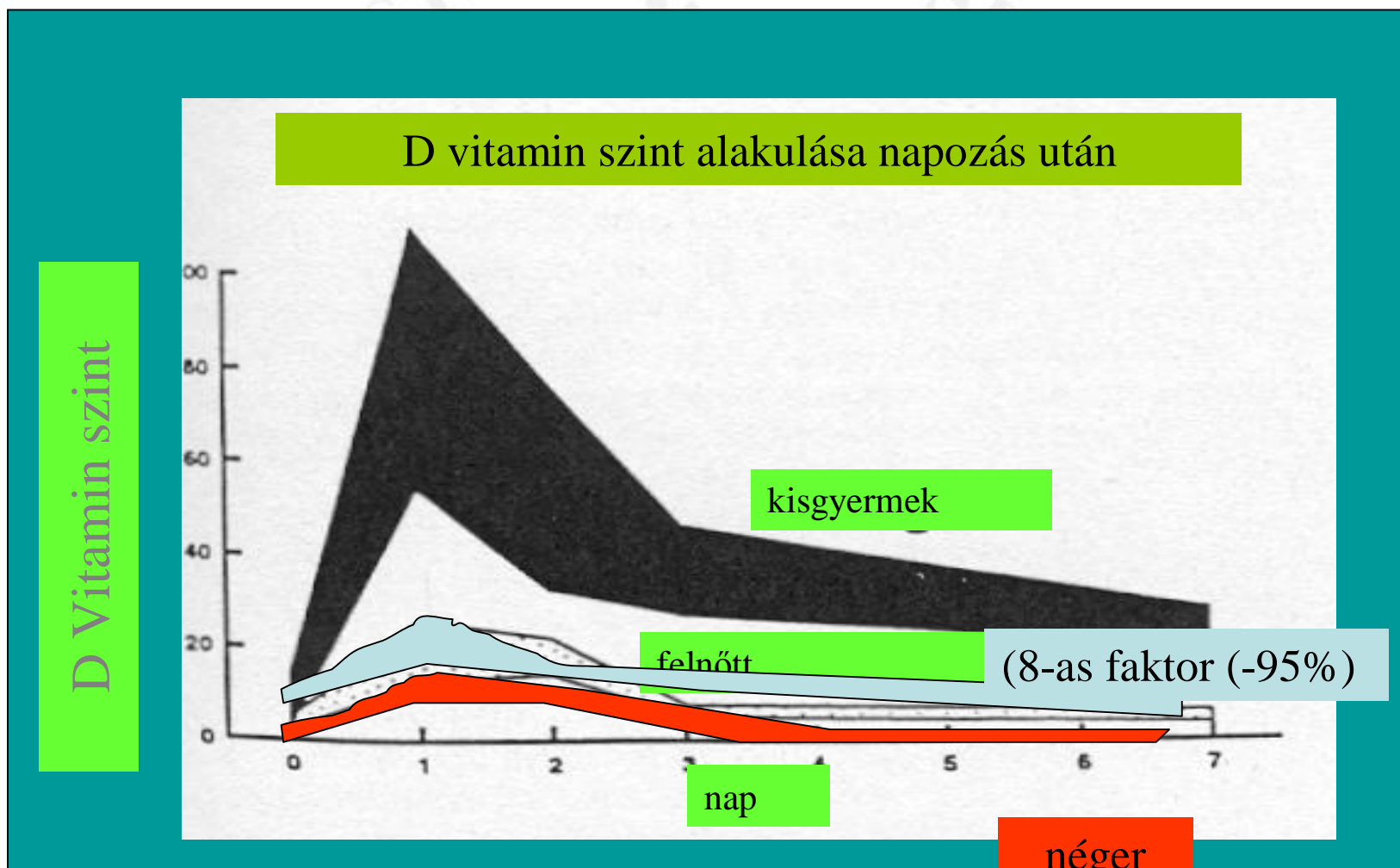


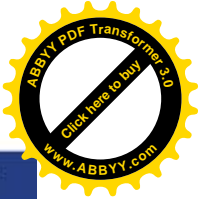
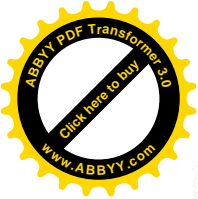
30ug/1

- NHANES III (1988-1994)
- NHANES IV (2001-2004)



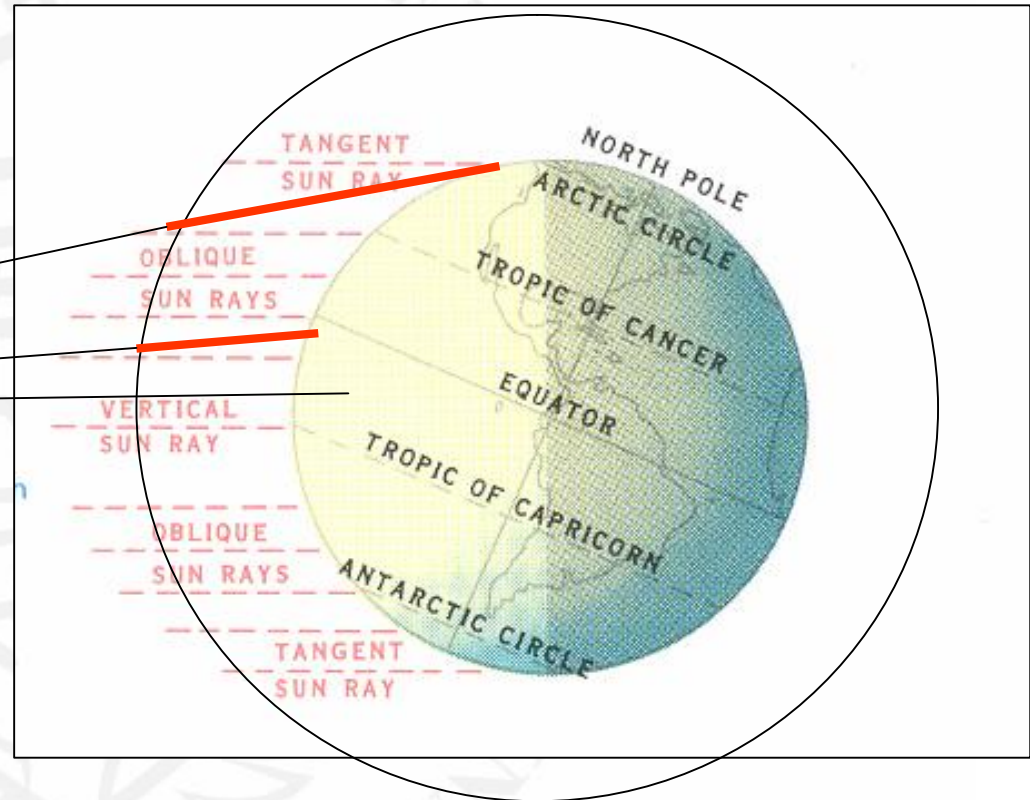
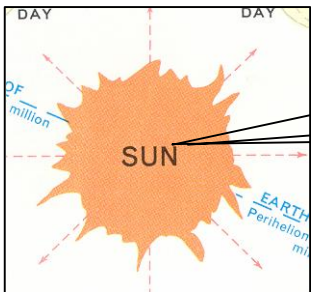
D vitamin szükséglet 90% a napsütésből származik



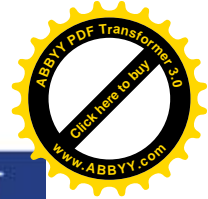
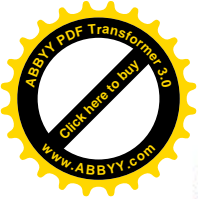


Csökkent ionizáló hatás a 37° felett

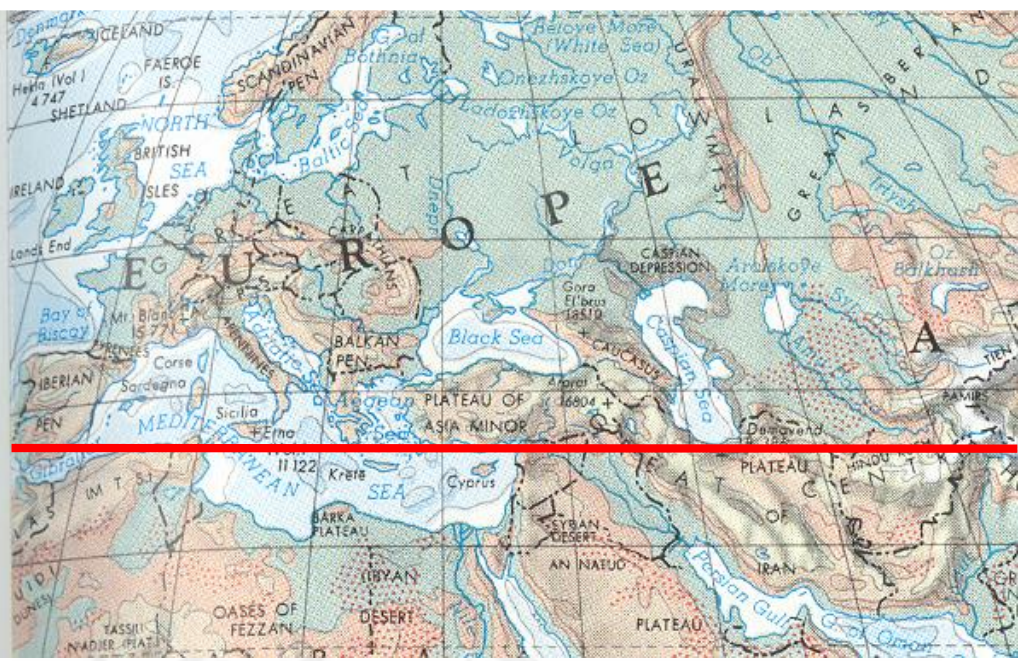
Tél



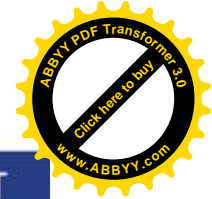
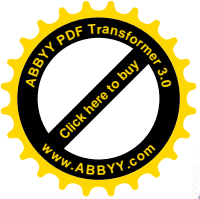
UVB: -80,-100%



Csökkent ionizáló hatás a 37° felett



UVB: -80,-100%



D vitamin hiányhoz vezető állapotok

- Napozás

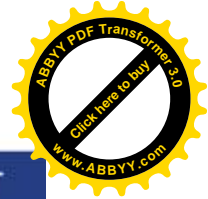
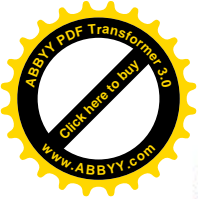
- Évszakok
- Szélességi kör
- Bőr szintéziskapacitás
 - Kor, bőr égés
- Fényvédő krém
- Beltéri munkakör
- Pigmentáció
- Öltözködés

- Diéta

- Malabszorpció
- Obesitas

- Májbetegség

- Gyógyszerhatás
- Epe elválasztási zavar
- Alkoholos hepatopathia



7,8-Dehydrocholesterol

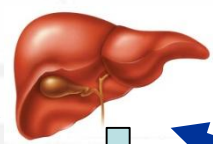
pre-vitamin D₃

Bőr



Vitamin D₃*

Máj



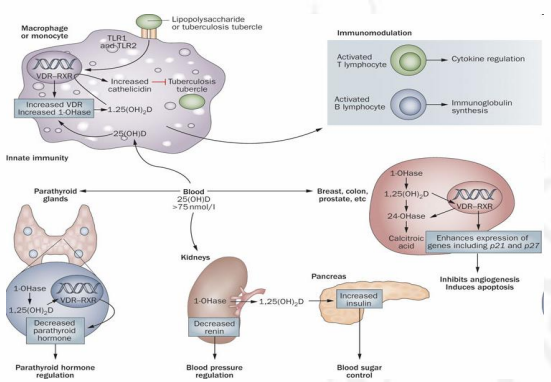
25(OH) D₃

Vese

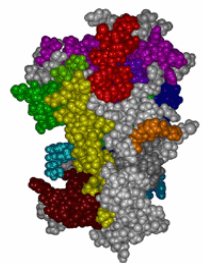


1,25(OH)₂ D₃

24,25(OH)₂ D₃

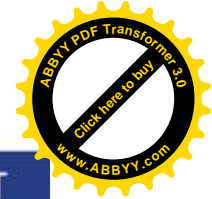
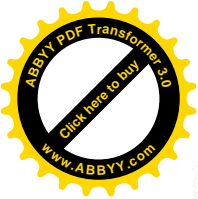


EBV infekció

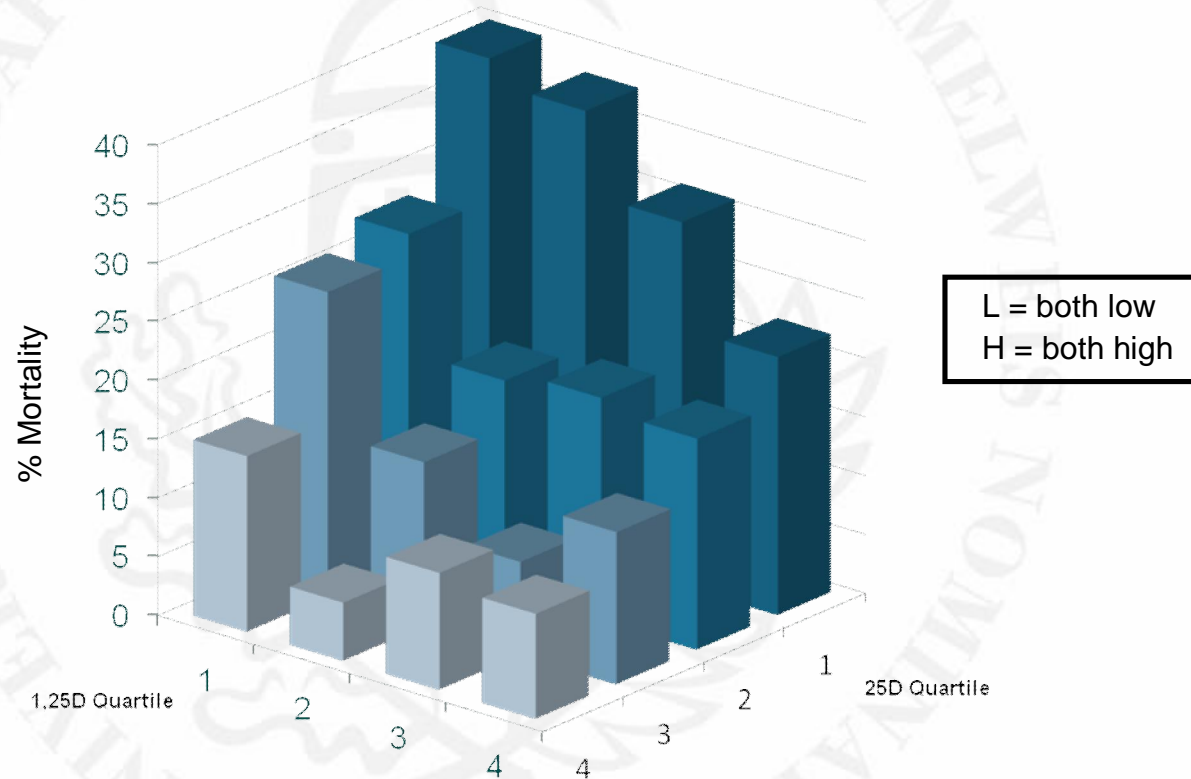


VDR





25D- és 1,25D-szint összefüggése a mortalitással



Patients referred for coronary angiography because of clinical symptoms or results of non-invasive tests suggesting myocardial ischaemia

D Vitamin célszervek és potenciális hatások

Agy, Központi idegrendszer

Haematopoietikus rendszer Sclerosis multiplex, Schizophrenia

- Leukémia
- Anaemia

Szívizom

- Myocardiális infarktus túlélés
- Hypertonia

Immune rendszer

- Allergia, autoimmun betegségek
- Rheumatoid arthritis
- Emlő, prosztata és vastagbél daganatok
- Infekciók

Reproductiv Rendszer

Fokozza a spermatogenesisist és a Sertoli sejt funkciót
Fertilitási zavarok

Bőr

- Psoriázis
- Melanóma

Máj, Pankreas

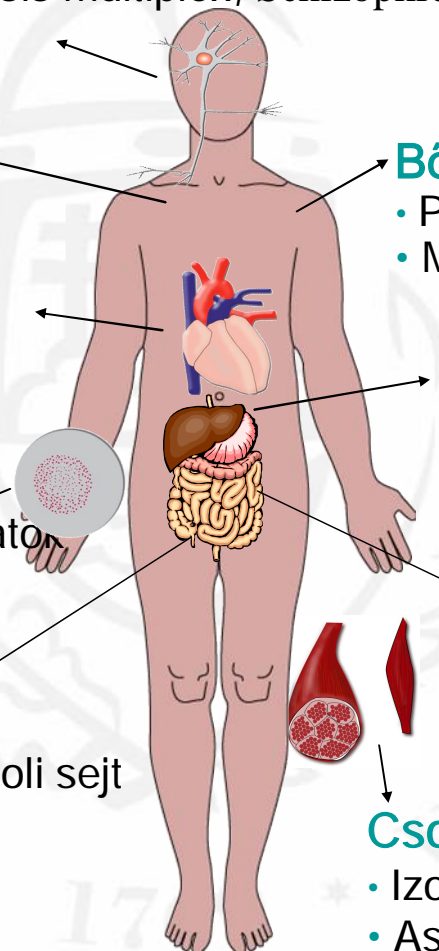
- Diabetes

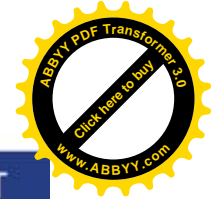
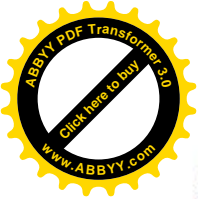
Bélrendszer

- Chroh és Colitis ulcerosa

Csont és izomrendszer

- Izomgyengeséget, tavaszi fáradtság
- Asthma

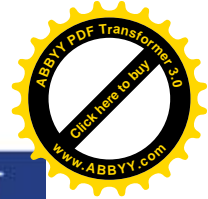
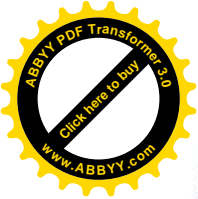




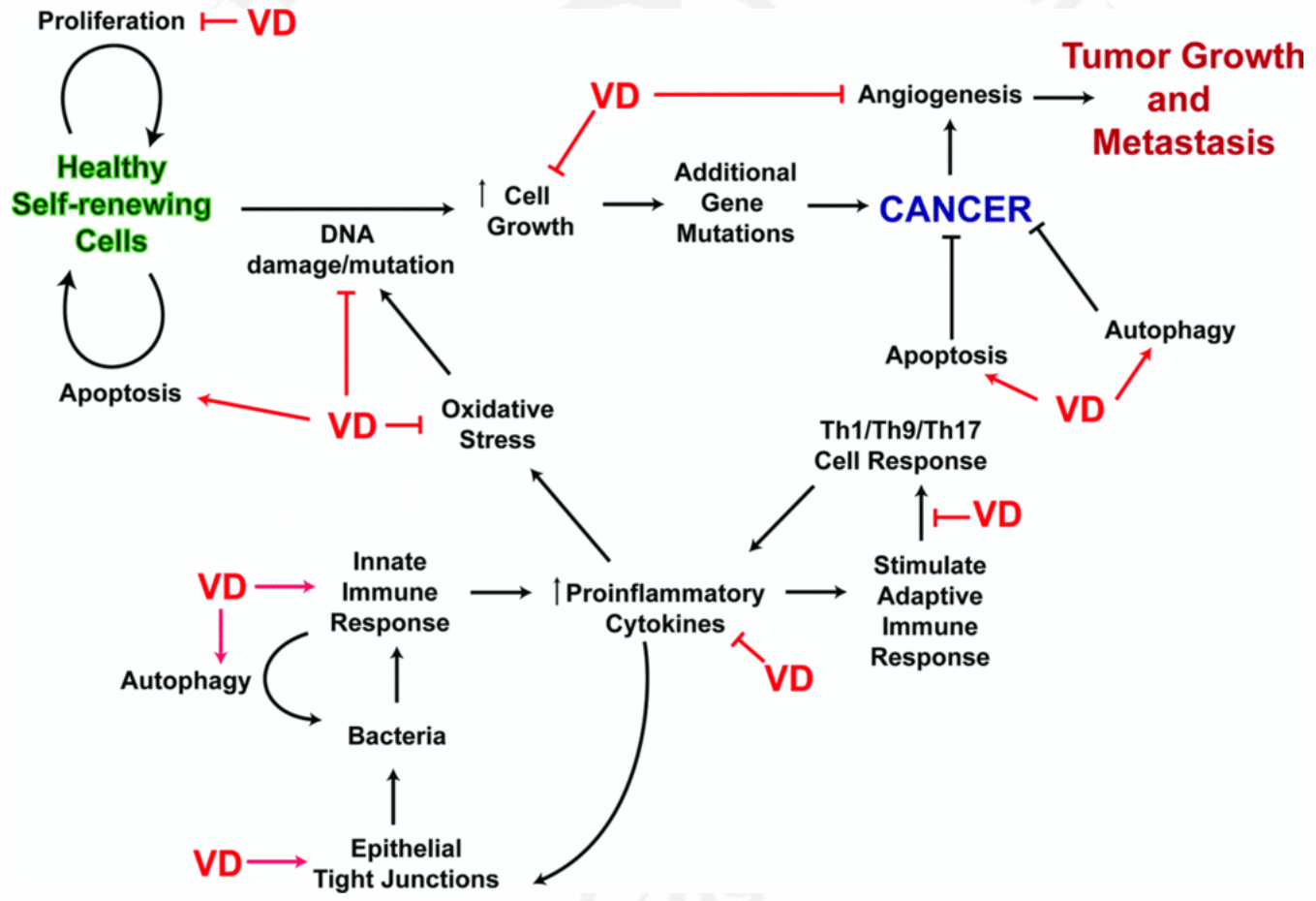
A D-vitamin receptor aktiváció által szabályozott fehérjék

Down-regulált		Up-regulált	
PTH (p)	Endothelin receptor (o)	Osteopontin (o)	VDR (k, p)
Cbfa1 (o)	PCNA (k, p, t)	Matrix gla protein (o)	CaSR (k, p)
BMP-2 (k,o)	Cyclin E (f, t)	RANK-L (o)	p21 (p, t)
Bone sialoprotein (o)	Tissue factor (l, k, m)	Calbindin (i, k)	p27 (t)
Type I collagen (o)	PPAR γ 2 (ad)	Type IV collagen (k)	Antithrombin (li)
IFN- γ , IL-1 β , -2, -6, -12 (l, s)	ANP (h)	IL-10, IL-4 (l)	Thrombomodulin (a, li, k,m)
GM-CSF (l)	b-catenin (a, t)	Megalin (k)	E2F3 (k)
TNF- α , EGF-receptor (p)	Myogenin (mu)	Insulin receptor (m)	24-hydroxylase (k)
Renin	NF-KB (essential role in innate and adaptive immune responses, many cytokines as targets)		Insulin-induced gene-1 (ad)

Az aktív D vitamin több mint 2700 gén szabályozásában játszik szerepet

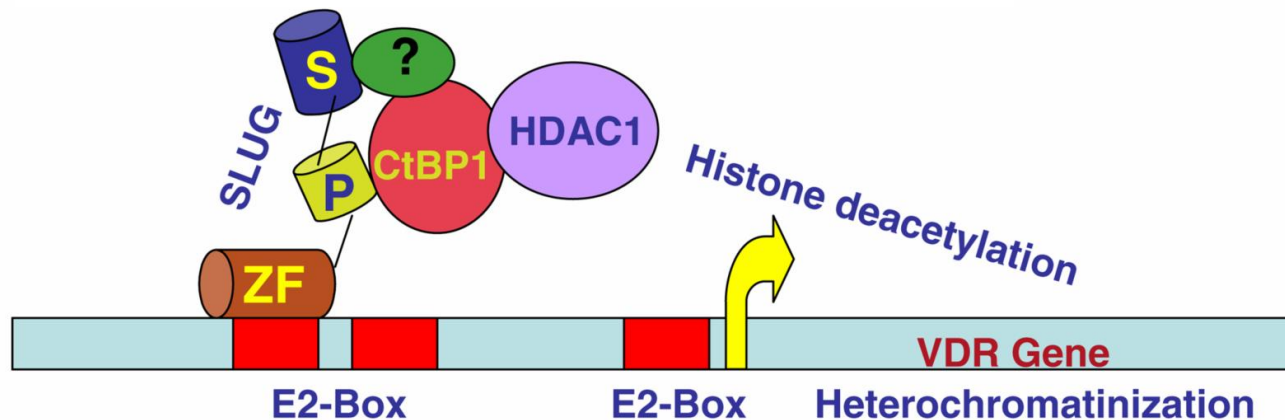


Az 1,25(OH)₂D molekuláris biológiai szintű anti-cancer hatásainak összefoglalása

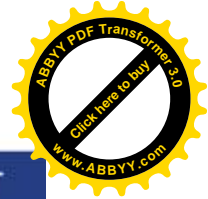
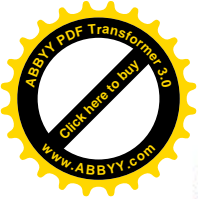


A SLUG D vitamin Receptor (VDR) gén inaktiváló hatásának modellje

- A SLUG gén magzati fejlődésben biztosítja a melanocyták vándorlását az agyból a bőrbe
- Melanóma sejtekben a SLUG gén újra aktiválódik



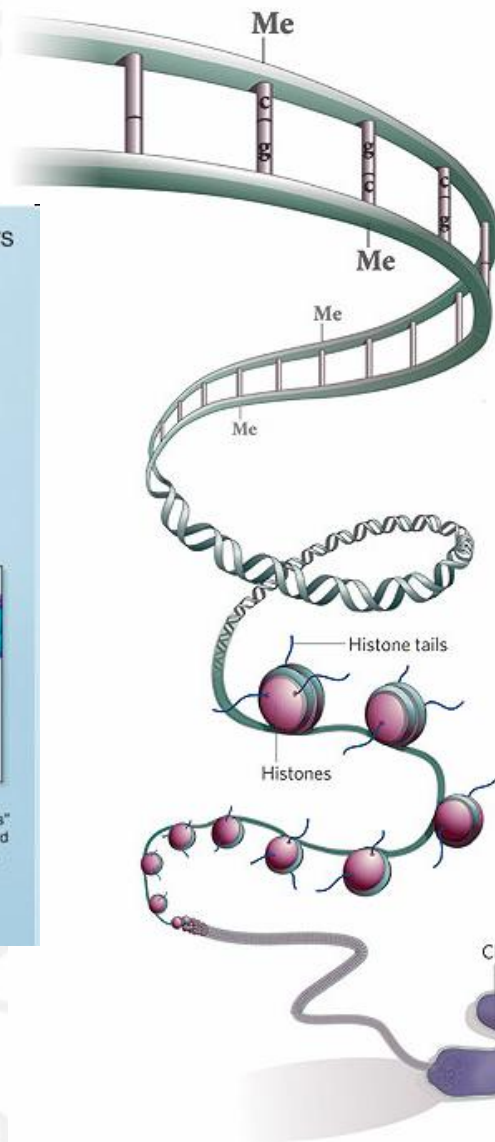
- A transcripciót gátló protein (SLUG) gátolja a VDR expressziót



The two main components of the epigenetic code

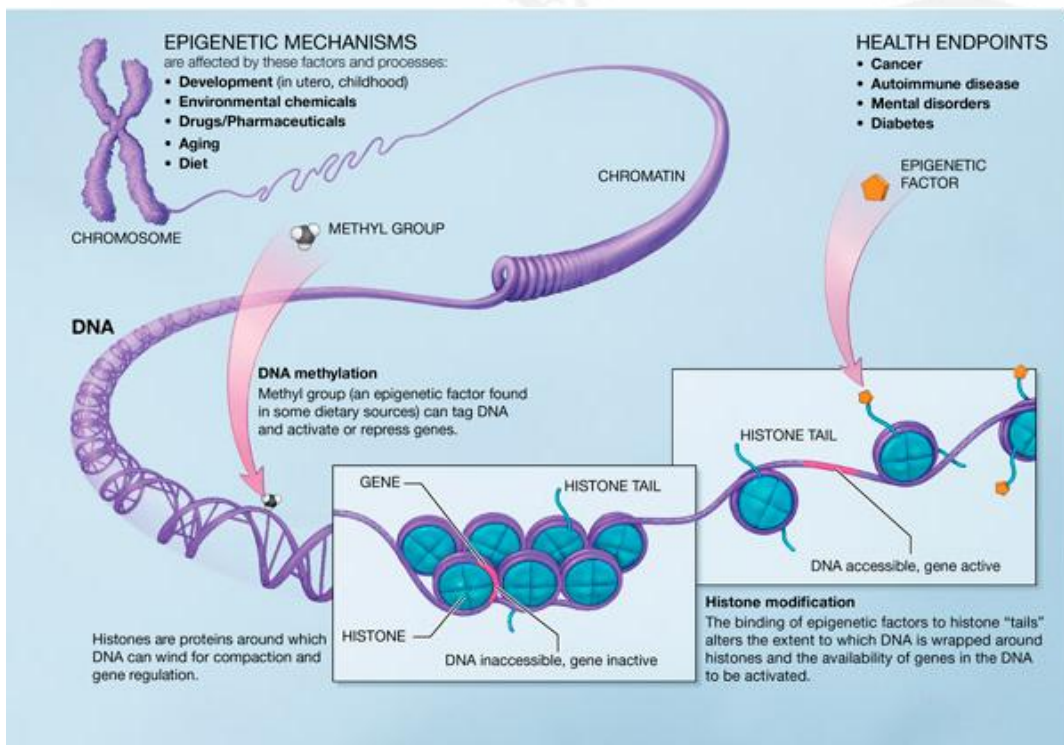
DNA methylation

Methyl marks added to certain DNA bases repress gene activity.



Histone modification

A combination of different molecules can attach to the 'tails' of proteins called histones. These alter the activity of the DNA wrapped around them.



EPIGENETIC MECHANISMS

are affected by these factors and processes:

- Development (in utero, childhood)
- Environmental chemicals
- Drugs/Pharmaceuticals
- Aging
- Diet

HEALTH ENDPOINTS

- Cancer
- Autoimmune disease
- Mental disorders
- Diabetes

CHROMOSOME

CHROMATIN

METHYL GROUP

DNA

DNA methylation

Methyl group (an epigenetic factor found in some dietary sources) can tag DNA and activate or repress genes.

EPIGENETIC FACTOR

HISTONE TAIL

DNA accessible, gene active

GENE

HISTONE TAIL

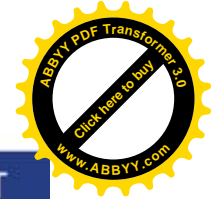
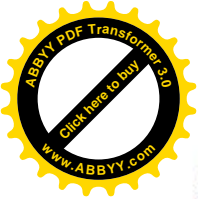
HISTONE

DNA inaccessible, gene inactive

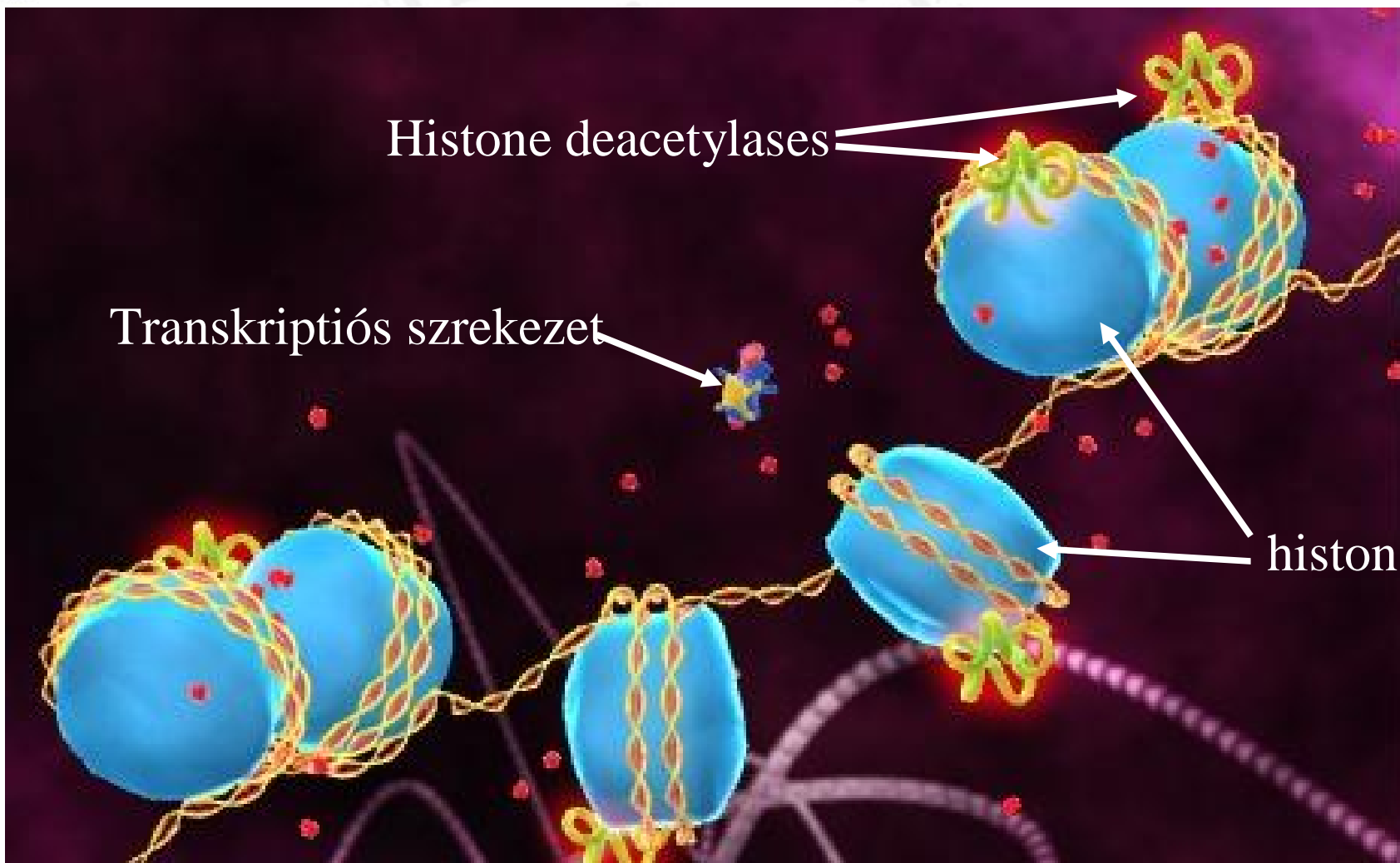
Histone modification

The binding of epigenetic factors to histone "tails" alters the extent to which DNA is wrapped around histones and the availability of genes in the DNA to be activated.

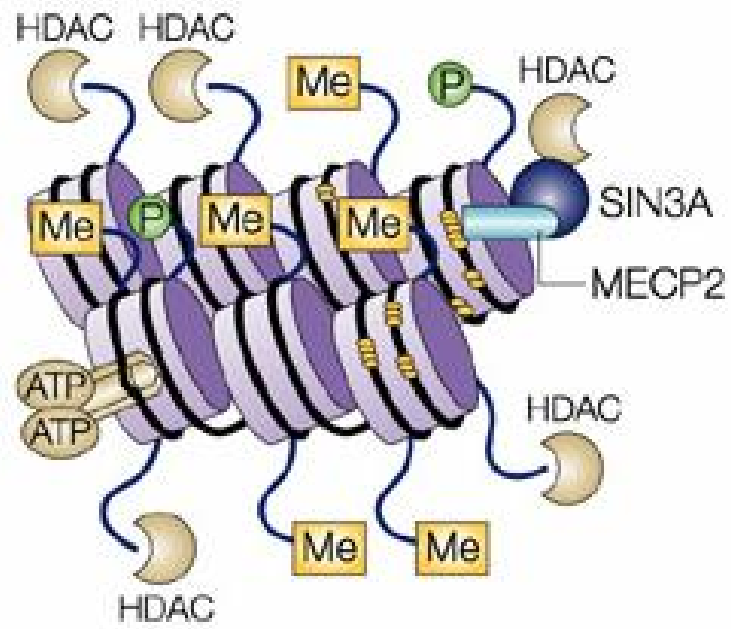
Histones are proteins around which DNA can wind for compaction and gene regulation.



DNS transzkripció

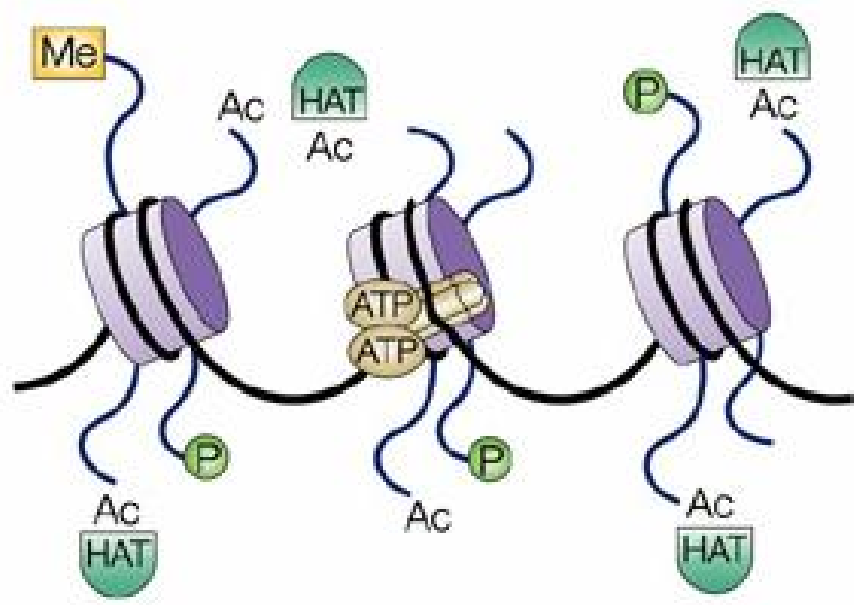


Kromatin zárása és nyitása



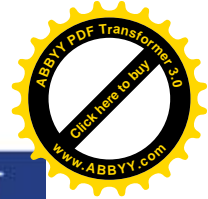
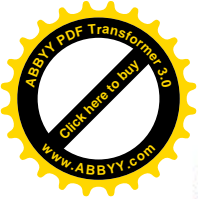
Transkripció represszió

HDAC= histon deacetylase
Me = methyláció



Transkripció aktiváció

HAT= histon acetyltransferase



A gének indukciója és repressziója

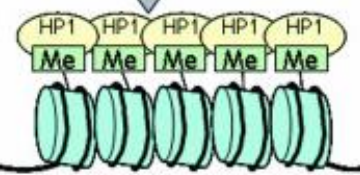
Histon deacetylase



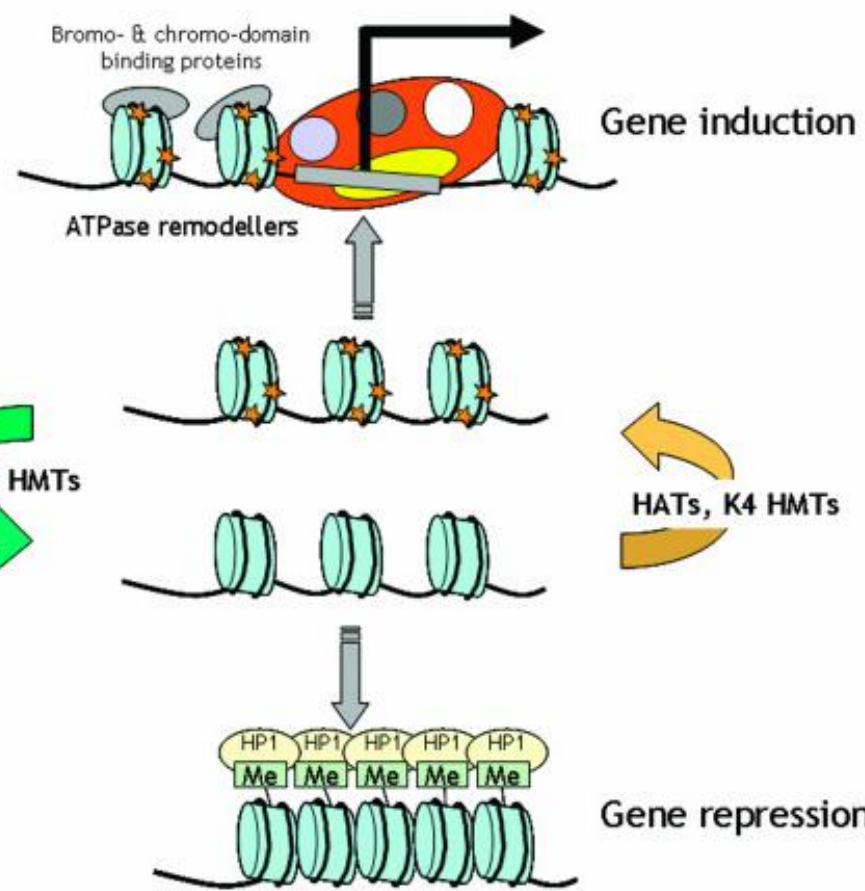
Histon acetyltransferase



DNS metiláció



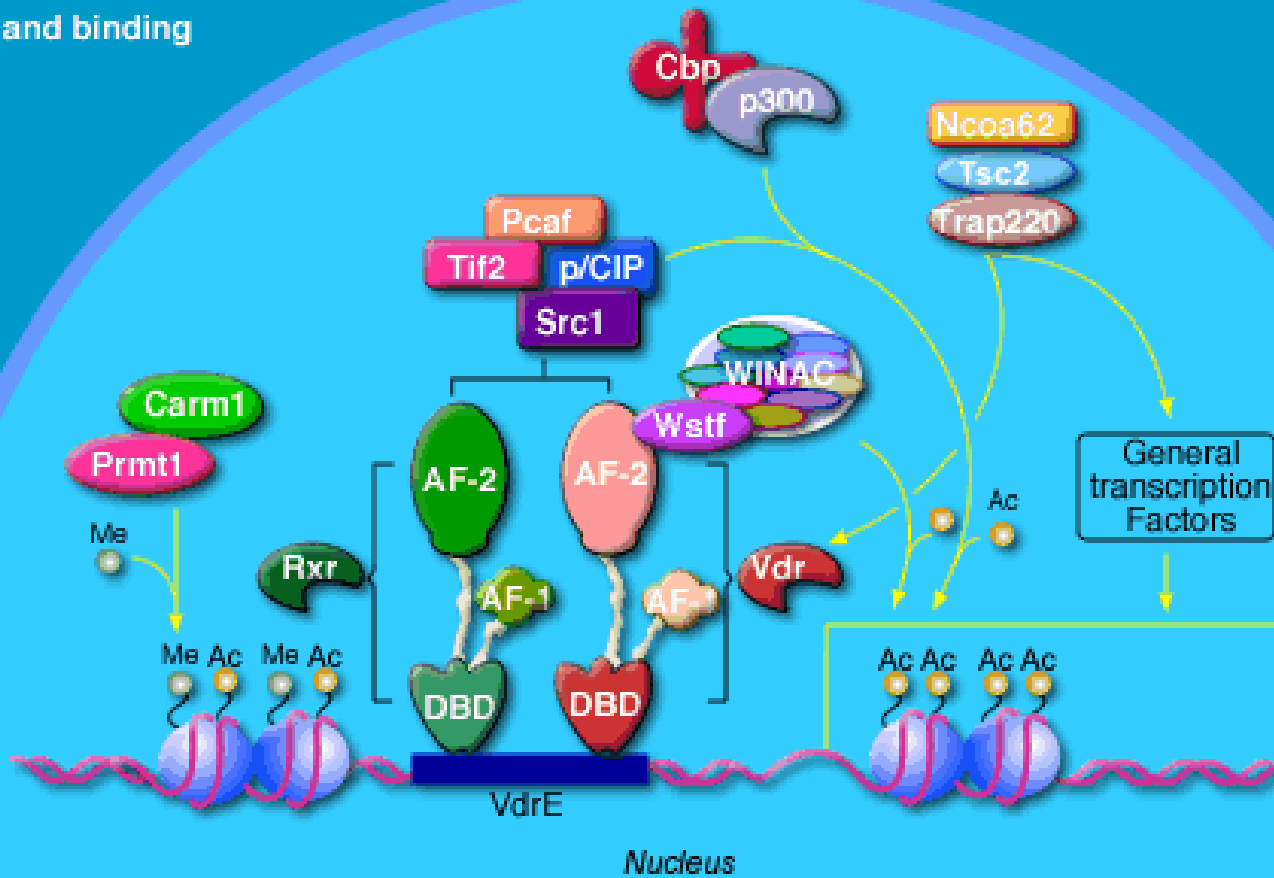
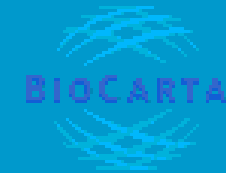
Gene repression

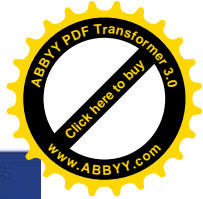
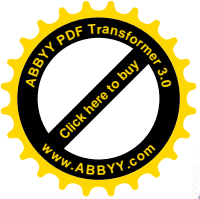


Vitamin D receptor hatása a DNS Acetilációra

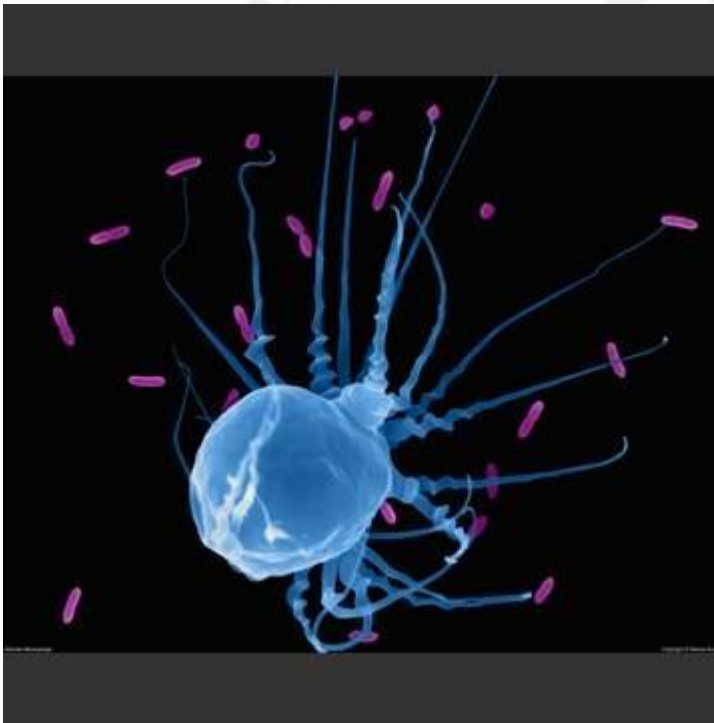
Transcription Activation
ligand binding

Cytoplasm



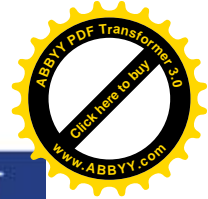
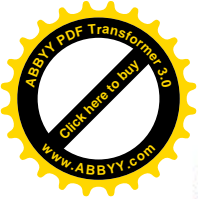


Östenger- cyanobaktérium

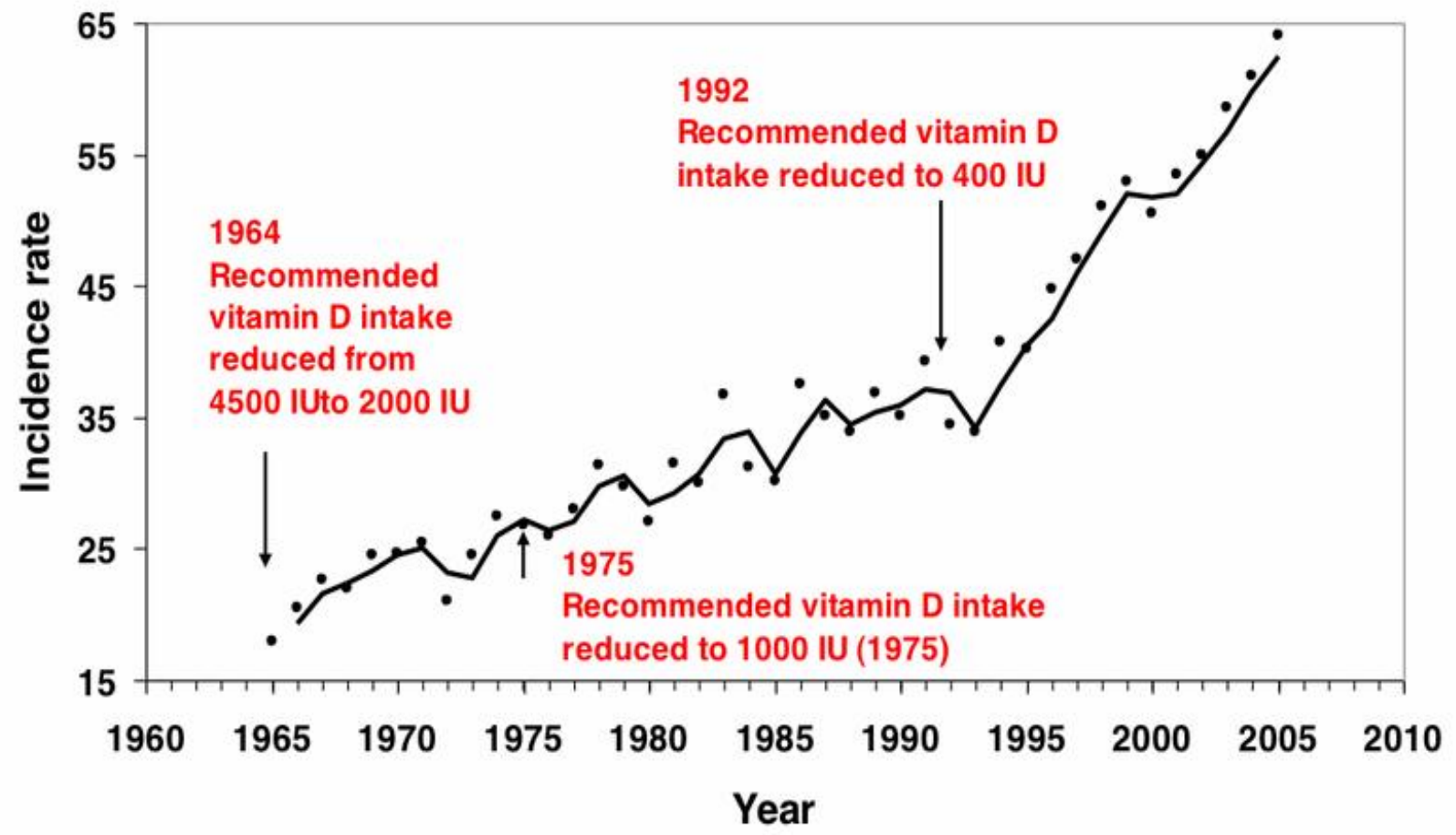


Oxigén hiányában szénhidrogén volt az energiaforrás

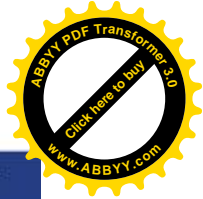
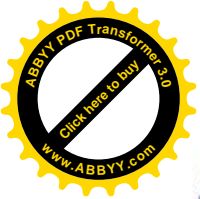
Oxigén (Ózon) hiányában az UV sugárzás szabadon elérte a földet



Annual age-adjusted incidence rates of type 1 diabetes, children ≤ 14 years old, per 100,000 population, and dates of changes in recommended daily intake of vitamin D in infants, Finland, 1965-2005

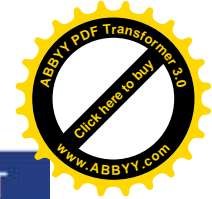
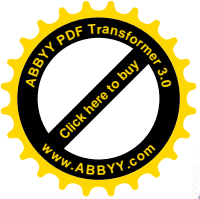


Hazai Vigantol fogyasztás nem éri el a szükséglet harmadát



Várandós anyák génregulációja

- Perifériás vérből 305 miRNS-t vizsgáltak
- D vitamin hiány ($25(\text{OH})\text{D}_3$ szint $< 25 \mu\text{g}/\text{l}$)
- 299 fokozott (upreguláció) 6 gátolt (downreguláció) gén expresszió volt
- Ebből 11 gén esetében találtak különbséget az alacsony és a normális D vitamin ellátottak között
- **inflammatio, szénhidrát és lipid metabolismus, sejtfunkció, angiogenesis, organogenesis**



D vitamin hiány epigenetikai hatásának összefoglalása

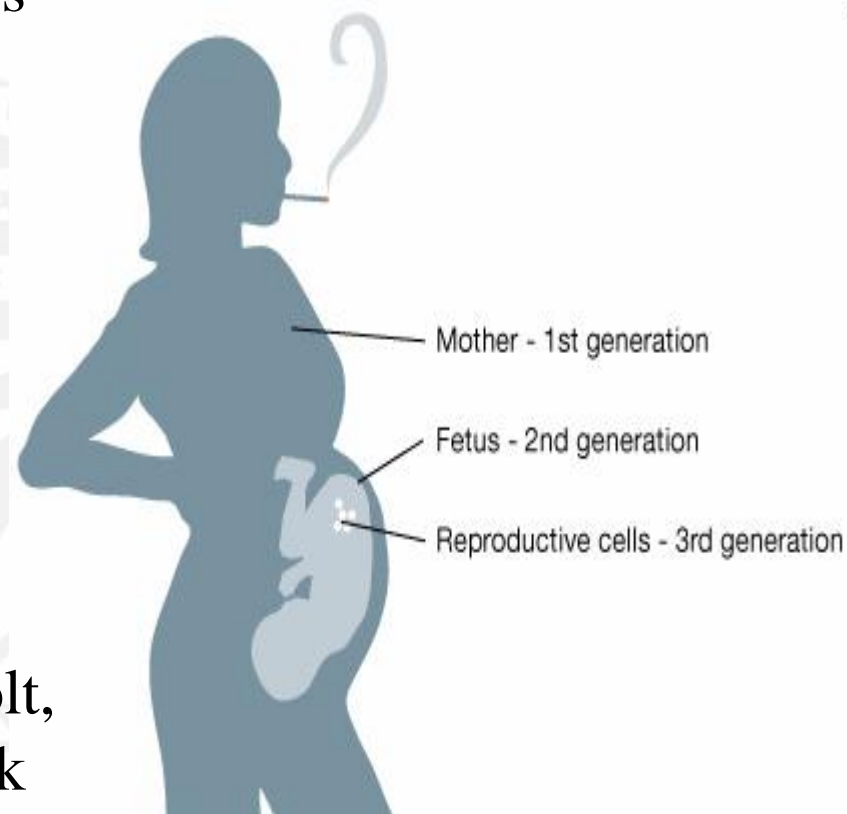
Anyai D vitamin hiány az unokákban is növeli a betegségek kockázatát

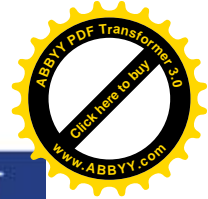
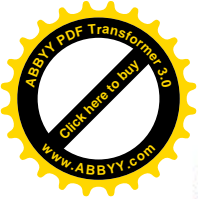
Az anyák 67% nak a $25(\text{OH})\text{D}_3$ szintje $<20\mu\text{g/l}$,

5 éves után követés:

a gyermekek izomereje szignifikánsan kisebb volt

9 éves után követés: a gyermekeknél az inzulin rezisztencia gyakoribb volt, mint a nem D vitamin hiányos anyák gyermekeinek

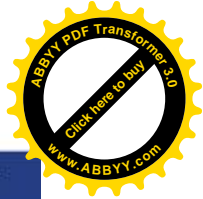
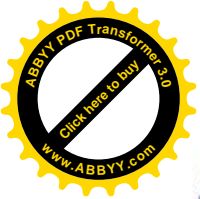




Következtetések SEMMELWEIS EGYETEM, BUDAPEST



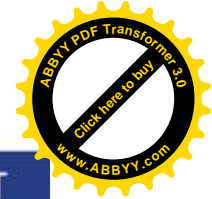
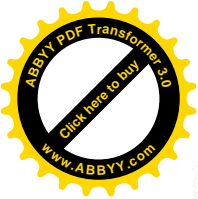
Prof.dr. Lakatos Péter: A laboratóriumi (biokémiai és genetikai) vizsgálatok szerepe a csontanyagcsere betegségek differenciál diagnosztikájában



Iberian rock lizard (*Lacerta monticola*)



Martín J.: Vitamin D supplementation increases the attractiveness of males' scent for female Iberian rock lizards
Proc.R.Soc.B. (2006) 273: 2619



Köszönöm a figyelmet

