

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemicko-technologická

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Štěpánka Dvořáková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Nutrigenomika - epigenetický vliv fytochemikálií a jejich význam v prevenci  
civilizačních chorob

Bakalářská práce

2022

Štěpánka Dvořáková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2021/2022

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Štěpánka Dvořáková  
Osobní číslo: C19446  
Studijní program: B3912 Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Zdravotní laborant  
Téma práce: Nutrigenomika – epigenetický vliv fytochemikálií a jejich význam v prevenci civilizačních chorob  
Téma práce anglicky: Nutrigenomics – Epigenetic Effects Of Phytochemicals And Their Influence On The Lifestyle Diseases Prevention  
Zadávající katedra: Katedra biologických a biochemických věd

## Zásady pro vypracování

1. Vysvětlíte pojem nutrigenomika a popíšete nejvýznamnější biochemické mechanismy účinku nutričně významných látek rostlinného původu (fytochemikálií), které mohou potlačovat procesy zvyšující riziko vzniku civilizačních chorob
2. Na příkladu kolorektálního karcinomu dokumentujete možnosti využití fytochemikálií s epigenetickým mechanismem účinku jako prostředku prevence vzniku této nemoci.
3. Kriticky zhodnotíte design a kvalitu studií zabývajících se danou problematikou. Pokuste se definovat hlavní nedostatky ve znalostech o dané problematice a naznačit potřeby dalšího výzkumu.
4. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 „Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací“ v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: 25 s.  
Rozsah grafických prací: dle potřeby  
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: prof. Ing. Miloslav Pouzar, Ph.D.  
Ústav environmentálního a chemického inženýrství

Datum zadání bakalářské práce: 18. prosince 2021

Termín odevzdání bakalářské práce: 1. července 2022

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.  
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Nutrigenomika – epigenetický vliv fytochemikálií a jejich význam v prevenci civilizačních chorob jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1.7. 2022

Štěpánka Dvořáková v.r.

Na tomto místě bych ráda poděkovala panu doc. Ing. Miloslavu Pouzarovi, Ph.D. za ochotu a vstřícnost, odborné vedení, cenné rady a čas, který mi věnoval. Dále děkuji své rodině za podporu, kterou mi poskytla během celého studia.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce je věnována vysvětlení pojmu nutrigenomika. Seznamuje s působením bioaktivních látek rostlin v procesech potlačujících riziko vzniku civilizačních chorob. Na příkladu kolorektálního karcinomu jsou zde přiblíženy účinky epigenetických mechanismů v prevenci rozvoje tohoto onemocnění. Práce dále hodnotí klinické a epidemiologické studie zabývající se danou problematikou a navrhuje možné potřeby budoucího výzkumu.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

nutrigenomika, epigenetické mechanismy, fytochemikálie, kolorektální karcinom, klinické studie

## **TITLE**

Nutrigenomics – Epigenetic Effects Of Phytochemicals And Their Influence On The Lifestyle Diseases Prevention

## **KEYWORDS**

nutrigenomics, epigenetic mechanisms, phytochemicals, colorectal cancer, clinical studies

## **ANOTATION**

Bachelor thesis is devoted to the explanation of the concept of nutrigenomics. It introduces the action of bioactive substances found in plants in the processes of suppressing the factors leading to chronic diseases. The effects of epigenetic mechanisms in prevention of developing a chronic disease is presented on the example of colorectal cancer. The work also evaluated clinical and epidemiological studies dealing with this issue and suggests possible needs for future research.

# OBSAH

<b>OBSAH</b> .....	7
<b>SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK</b> .....	9
<b>ÚVOD</b> .....	11
<b>1. Nutrigenomika</b> .....	12
<b>1.1. Vliv stravy na genovou expresi</b> .....	13
<b>1.1.1. Nutrigenetika</b> .....	13
<b>1.1.2. Nutrigenomika</b> .....	13
<b>1.1.2.1. Transkriptomika, proteomika, metabolomika</b> .....	14
<b>2. Fytochemikálie v prevenci civilizačních chorob</b> .....	16
<b>2.1. Fytochemikálie</b> .....	16
<b>2.2. Epigenetické mechanismy</b> .....	18
<b>2.2.1. Metylace DNA</b> .....	19
<b>2.2.2. Modifikace histonů</b> .....	20
<b>2.2.3. RNA interference</b> .....	20
<b>2.3. Epigenetické účinky fytochemikálií</b> .....	21
<b>2.3.1. Polyfenoly</b> .....	22
<b>2.3.2. Fytosteroly</b> .....	24
<b>2.3.3. Saponiny</b> .....	27
<b>2.3.4. Karotenoidy</b> .....	28
<b>3. Využití účinku fytochemikálií v prevenci kolorektálního karcinomu</b> .....	31
<b>3.1. Rakovina tlustého střeva</b> .....	31
<b>3.1.1. Vznik nádorů kolonu a rekta</b> .....	32
<b>3.1.2. Geny ovlivňující riziko vzniku KRK</b> .....	33
<b>3.1.2.1. Onkogeny</b> .....	34
<b>3.1.2.2. Tumor supresorové geny</b> .....	34
<b>3.2. Chemoprevence</b> .....	35



<b>3.2.1.</b>	<b>Vybrané fytochemikálie v prevenci KRK .....</b>	<b>36</b>
<b>3.2.1.1.</b>	<b>Kurkumin .....</b>	<b>36</b>
<b>3.2.1.2.</b>	<b>Kvercetin.....</b>	<b>38</b>
<b>3.2.1.3.</b>	<b>Resveratrol.....</b>	<b>39</b>
<b>3.2.1.4.</b>	<b>EGCG .....</b>	<b>40</b>
<b>3.2.1.5.</b>	<b>Genistein .....</b>	<b>41</b>
<b>3.2.1.6.</b>	<b>Lykopen.....</b>	<b>43</b>
<b>4.</b>	<b>Hodnocení kvality studií.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1.</b>	<b>Klinické a epidemiologické studie fytochemikálií .....</b>	<b>48</b>
<b>4.2.</b>	<b>Možný směr výzkumu.....</b>	<b>50</b>
<b>5.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>SEZNAM TABULEK.....</b>	<b>66</b>

## **SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK**

Ang-1 – angiopoetin 1

AST – astaxantin

BC – buněčný cyklus

CpG – Cytosin-fosfát-Guanin dinukleotidy

CVD – chronická žilní choroba (z angl. chronic venous disease)

CYP7 A1 – cholesterol 7 alfa-hydroxyláza (z angl. cholesterol 7 alpha-hydroxylase)

DNA – deoxyribonukleová kyselina

DNMT – DNA metyltransferáza

EGCG – epigalokatechin-3-galát

EUG – eugenol

FDA – úřad pro kontrolu potravin a léčiv (z angl. Food and Drug Administration)

GC – glycyrrhizin

HAT – histon acetyltransferáza

HCC – buňky hepatocelulárního karcinomu

HDAC – histon deacetyláza

HMT – histon metyltransferáza

HOTAIR - HOX transcript antisense RNA

IF – z angl. impact factor

IL-1 $\beta$  – interleukin-1 $\beta$

IL-6 – interleukin-6

IL-8 – interleukin-8

KRK – kolorektální karcinom

LDL – low density lipoproteins

lncRNA – dlouhé nekódující RNA

MAPK – mitogenem aktivované proteinkinázy

miRNA – krátké nekódující RNA

mRNA – mediátorová DNA

NF $\kappa$ B – nukleární faktor kappa B

Nrf2 - z angl. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

RNA – ribonukleová kyselina

ROS – reaktivní formy kyslíku (z angl. Reactive Oxygen Species)

SAHA – kyselina suberoylanilidhydroxamová

SAM – S-adenosyl-L-metionin

SNP – jednonukleový polymorfismus (z angl. Single Nucleotide Polymorfism)

SREBP - angl. sterol regulatory element-binding proteins

T2DM – cukrovka 2. typu (angl. type 2 diabetes mellitus)

TF – transkripční faktor

TNBC – triple-negativní karcinom rakoviny prsu (angl. Triple-negative Breast Cancer Cells)

TSG – tumor supresorové geny

UC – ulcerózní kolitida

VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

## ÚVOD

Chronická onemocnění jsou jedním z nejdůležitějších problémů dnešní doby. V rozvoji chorob hraje důležitou roli jak genetická výbava, tak i vnější faktory, které jsou spojeny s životním stylem a chováním jedince. Vliv prostředí je jedním z faktorů, který způsobuje epigenetické změny ovlivňující geny. V prenatálním a postnatálním období vývoje mohou epigenetické faktory zvyšovat či snižovat náchylnost k rozvoji určitých onemocnění. Dále během života jsou produkty genové exprese modifikovány vnějšími faktory a mohou potencionálně vést k patogenezi. Na alteraci epigenomu má významný vliv především strava se svými nutričními faktory. Věda zabývající se interakcí mezi bioaktivními látkami a genomem se nazývá nutrigenomika. Příkladem těchto látek v naší stravě jsou fytochemikálie, které lze charakterizovat jako sekundární metabolity rostlin. Příjmem potravy bohaté na fytochemikálie lze preventivně předejít chronickým onemocněním jako je rakovina. Naopak nesprávná životospráva a chybné stravovací návyky jsou příčinou vysoce frekventovaného výskytu některých nádorových onemocnění, jako je např. kolorektální karcinom. Výzkum na poli nutrigenomiky přináší důležité informace o možnostech prevence chorob úpravou diety. Předložená bakalářská práce se zabývá zejména vlivem fytochemikálií na potlačení vzniku kolorektálního karcinomu. V rámci této práce bylo též provedeno zhodnocení kvality studií zabývajících se danou problematikou.

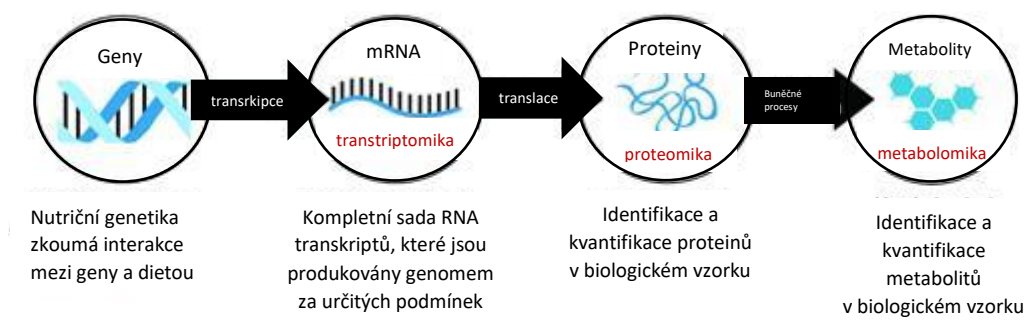
# 1. Nutrigenomika

Incidence civilizačních chorob se celosvětově zvyšuje alarmujícím tempem a představuje tak jednu z největších hrozeb pro lidstvo. Častými nemocemi neinfekčního charakteru jsou diabetes mellitus 2. typu (T2DM), kardiovaskulární choroby a nádorová onemocnění. Většina z nich zasahuje celý organismus a na jejich rozvoji i progresi se podílejí jak genetické, tak i environmentální faktory. (González-Becerra, Ramos-Lopez, Barrón-Cabrera, 2019) Nemoc je patologický stav organismu, ke kterému může dojít vlivem vnějšího či vnitřního prostředí, narušující rovnováhu a správnou funkci na úrovni buněk, tkání a orgánů.

Již v antickém Řecku byla známa souvislost mezi stravováním a zdravím jedince. Otec moderní medicíny, Hippokrates, údajně pravil „*Nechť je tvé jídlo tvým lékem a tvůj lék, nechť je tvým jídlem*“. V současné době zažívá výzkum v oblasti nutrigenomiky bouřlivý vývoj. Důvodem je snaha o nalezení souvislostí mezi stravovacími návyky jedince a rozvojem civilizačních onemocnění a dále hledání možností využití těchto znalostí v klinické praxi. (Braicu, Mehterov, Vladimirov, Sarafian et al., 2017) Sjednocením informací z oborů nutrigenomika a nutrigenetika lze zvýšit efektivitu prevence či zvolit nejúčinnější postup léčby onemocnění způsobeného například nevhodnými stravovacími návyky.

Nutrigenomika je vědní disciplínou zabývající se vlivem výživy na lidský genom. Studuje změny v genové expresi vyvolané přímým či nepřímým působením nutričních složek. (Kaput, Perozzi, Radonjic, Virgili, 2017) Bioaktivní látky se mohou chovat jako ligandy receptorů, působit tak na transkripci a vyvolávat zvýšení či snížení tvorby příslušných proteinů. Nutriční složky obvykle působí na organismus epigenetickými mechanismy jako je například metylace DNA. (Sales, Pelegri, Goersch, 2014) Tento proces se odehrává v jádru buněk, kde je uložena genetická informace. Dochází buď k aktivování, nebo k inhibici daného úseku chromatinu, a tak k ovlivnění exprese určitého genu. Další biochemické procesy, jimiž nutriční složky stravy ovlivňují genovou expresi, budou popsány v následujících kapitolách.

## 1.1. Vliv stravy na genovou expresi



**Obrázek 1:** Techniky využívané v rámci nutrigenomického výzkumu zabývajícího se vztahem mezi výživou a zdravotním stavem organismu. (Lorraine Brennan, Baukje de Roos, 2021)

### 1.1.1. Nutrigenetika

Lehce zaměnitelné pojmy nutrigenomika a nutrigenetika označují vědní obory, které byly vyčleněny z komplexního oboru nazývaného se epigenetika. Zatímco nutrigenomika studuje, jak strava působí na expresi genů, nutrigenetika sleduje, jak geny jedince ovlivňují využití stravy přijímané v organismu. (Farhud Zarif Yeganeh, 2010) Genetické polymorfismy, tedy stav, kdy se v populaci s vyšší než 1% pravděpodobností vyskytují jedinci s recesivní alelou určitého genu, má vliv na metabolismus nutričně významných složek stravy. Jako klasický příklad takového polymorfismu lze uvést přetrvávající toleranci laktózy v dospělosti způsobené bodovou mutací, ke které došlo před 9000 lety. Tato mutace způsobila zachování informace pro expresi laktázy (hydrolytický enzym laktózy), čímž zabránila přirozenému snížení funkce tohoto enzymu v dospělosti. (Daly, et al., 2001).

### 1.1.2. Nutrigenomika

Nutrigenomika je vědní disciplínou zabývající se vlivem výživy na lidský genom. Studuje změny v genové expresi vyvolané přímým či nepřímým působením nutričních složek. (Kaput, Perozzi, Radonjic, Virgili, 2017) Bioaktivní látky se mohou chovat jako ligandy receptorů, působit tak na transkripci a vyvolávat zvýšení či snížení tvorby příslušných proteinů. Nutriční složky obvykle působí na organismus epigenetickými mechanismy jako je například metylace DNA. (Sales, Pelegriani, Goersch, 2014) Tento proces se odehrává v jádru buněk, kde je uložena genetická informace. Dochází buď k aktivování, nebo k inhibici daného úseku chromatinu, a tak

k ovlivnění exprese určitého genu. Další biochemické procesy, jimiž nutriční složky stravy ovlivňují genovou expresi, budou popsány v následujících kapitolách.

Nutrigenomika si klade za úkol hlubší porozumění reakcí jedince na konkrétní typ výživy s využitím nástrojů transkriptomiky, proteomiky a metabolomiky. Pozorování profilů exprese genů, proteinů a metabolitů v odpovědi na danou složku potravy se provádí na úrovni specifických buněk, tkání i celých organismů za účelem porozumění vlivu výživy na homeostázu. Posouzením vzájemných vztahů mezi výživou a jedincem na molekulární úrovni lze dosáhnout nejúčinnější intervence v oblasti diety za účelem zlepšení zdravotního stavu nebo v prevenci konkrétních onemocnění. (Brenan, De Roos, 2021)

#### **1.1.2.1. Transkriptomika, proteomika, metabolomika**

Transkriptomika studuje kompletní sadu aktivovaných transkriptů RNA v dané buňce, čímž sleduje míru genové exprese. (Cocolin, Rantsiou, 2014) Produkce RNA v dané tkáni se mění každým okamžikem v závislosti na potřebě a stavu organismu. Stimul vedoucí k transkripci může být projevem fyziologických signálů, ale také může být projevem patologických reakcí vyvolanými určitým onemocněním. Transkripční faktory po aktivaci migrují do jádra, kde se vážou na specifickou sekvenci DNA v promotorové oblasti genů a vedou k inhibici či indukci transkripce. Obor transkriptomika může mimo jiné poskytovat informace o vlivu složek stravy na transkripci DNA a změnách genové exprese v důsledku chorob. (Sales, Pelegri, Goersch, 2014) Po přepisu genetické informace následuje translace (překlad mRNA do proteinů). Studium komplexního souboru proteinů zapojených do biologických procesů se zabývá proteomika. Podobně jako zmíněná transkriptomika se může měnit úroveň exprese či aktivita těchto proteinů v návaznosti na stav organismu. Cílem tohoto oboru je identifikace všech bílkovin v organismu a současně snaha porozumět jejich funkci a struktuře. Dalším nástrojem pro pozorování vlivu stravy na organismus je metabolomika, která zkoumá sekundární metabolity. Metabolity rozpuštěné v cytosolu buněk se mohou podílet na inhibici nebo aktivaci enzymů. Tento obor spadá do oblasti funkční genomiky studující změny metabolitů s cílem jejich izolace a charakterizace. (Sales, Pelegri, Goersch, 2014)

Všechny výše zmíněné obory ke svému studiu vyžadují širokou škálu přístrojového vybavení. Pro analýzu hladin metabolitů a proteinů se využívají metody typu chromatografie a hmotnostní spektrometrie. (Levatte, Keshteli, Zarei,

Wishart, 2022) K popisu aktivních buněčných procesů se používají metody založené na sekvenování RNA nebo na technice kvantitativní PCR – real-time PCR. (Yadav, Tanveer, Malviya, Yadav, 2018) Prostřednictvím molekulárních technologií využívající analytickou chemii a pokročilé výpočetní metody lze s vysokou přesností určit chemické látky v organismu. Uvedené metody se dají dále využít k charakterizaci nedostatků či přebytků živin v potravě, ke sledování dlouhodobých či krátkodobých stravovacích návyků a k rozvoji nutriční terapie.



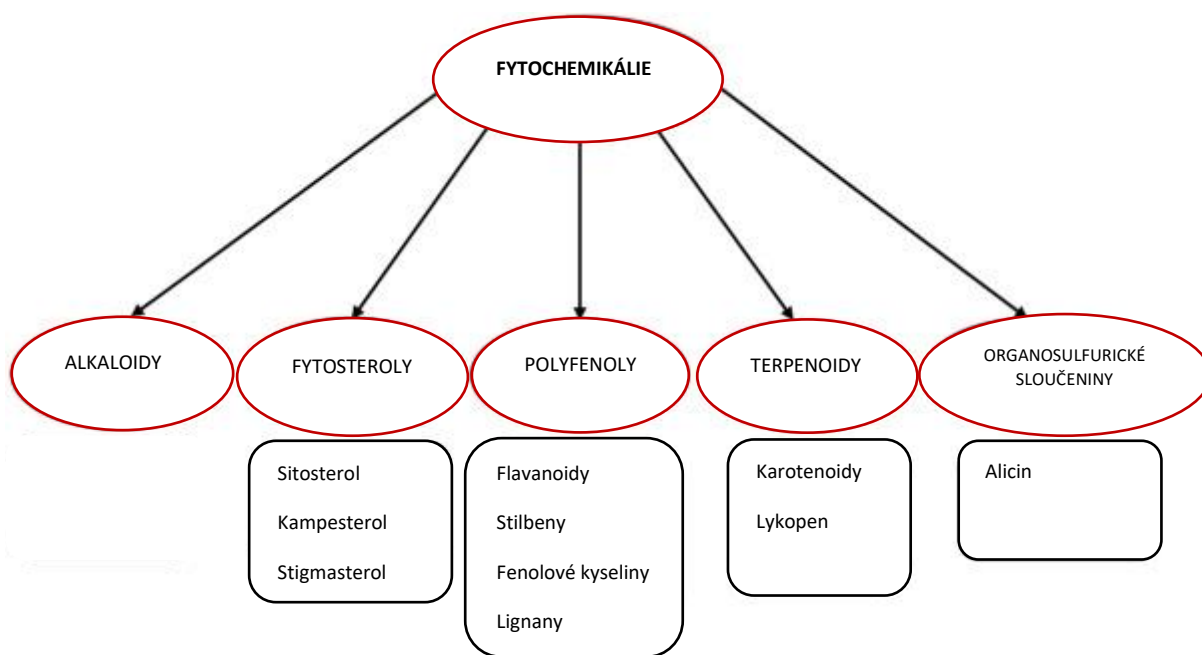
## 2. Fytochemikálie v prevenci civilizačních chorob

V současnosti je řada známých skupin fytochemikálií předmětem experimentálního výzkumu, jehož cílem je popsat epigenetické mechanismy účinku těchto látek na organismus. (Mendoza, Escamilla, 2018) Epigenetické modifikace se uplatňují již v raných stádiích vzniku nemocí. Tyto mechanismy vyvolávají změny hladin příslušných biomarkerů, které lze laboratorně analyzovat. Této skutečnosti se využívá v prevenci vzniku chorob, tedy především v diagnostice rakoviny.

### 2.1. Fytochemikálie

Fytochemikálie jsou řazeny mezi neesenciální nutrienty, které jsou produkovány rostlinami a mají charakter biologicky aktivních látek. Díky své barevnosti jsou též označovány jako rostlinné pigmenty. (Mendoza, Escamilla, 2018) Tyto látky se akumulují v rozdílném množství v různých částech rostlin – kořen, list, květ, plod či semeno. (Koche, Shirsat, Kawale, 2018) Mají ochranné účinky proti patogenům, ale také ovlivňují růst nebo opylení. (Mendoza, Escamilla, 2018) Některé tyto sloučeniny nejsou pro člověka stravitelné nebo mohou působit toxicky, jiné naopak působí preventivně před rozvojem chronických onemocnění. (Koche, Shirsat, Kawale, 2018) Požitelné fytochemikálie lze nalézt v potravinách jako je zelenina (např. luštěniny, sója) a ovoce (např. ořechy). Dalším zdrojem stravitelných fytochemikálií jsou nápoje jako je čaj, káva či víno.

Mezi fytochemikálie řadíme jak primární, tak sekundární metabolity rostlin. Primární metabolity se přímo účastní normálního růstu, vývoje a reprodukce, zatímco sekundární se na procesu růstu, vývoje či rozmnožování daného organismu přímo nepodílí. V rámci prevence nepřenosných nemocí je pozornost věnována zejména sekundárním metabolitům. (Koche, Shirsat, Kawale, 2018) K nejvíce studovaným látkám v této oblasti patří zejména flavanoidy, polyfenoly, alkaloidy, karotenoidy, terpenoidy, fytosteroly a další podobné sloučeniny. **(Obrázek 2)**



**Obrázek 2:** Klasifikace fytochemikálií s možnými zdravotně preventivními účinky. (Bayir, Kiziltan, Kocyigit, 2019)

Biologická dostupnost, kterou lze definovat jako podíl látky, která se v aktivní nebo nezměněné formě dostane z místa prvního kontaktu s organismem na místo účinku (receptor), je v případě fytochemikálií přijímaných ve stravě velmi nízká. Pouze malé množství je absorbováno v tenkém střevě, zatímco většina je podrobena intenzivnímu zpracování v tlustém střevě. V metabolismu rostlinných látek hraje důležitou roli střevní mikrobiom. Molekuly některých bakteriemi vytvořených látek jsou absorbovány ve střevě a přeneseny k dalšímu zpracování do jater. (Ruskovska, Maksimova, Milenkovic, 2020) V následujících kapitolách bude biologická dostupnost těchto látek popsána podrobněji.

Podle mínění některých autorů představují fytochemikálie často bezpečnější alternativu k syntetickým lékům. Značné množství údajů potvrdilo, že biologická aktivita fytochemikálií je spojena s jejich rolí regulátorů genové exprese. Bioaktivní látky rostlin mohou působit přímo na specifické transkripční faktory, a tím modulovat transkripční aktivitu specifických genů, nebo nepřímo epigenetickými mechanismy zmíněnými v následující části práce. (Surguchov, Bernal, Surguchev, 2021)

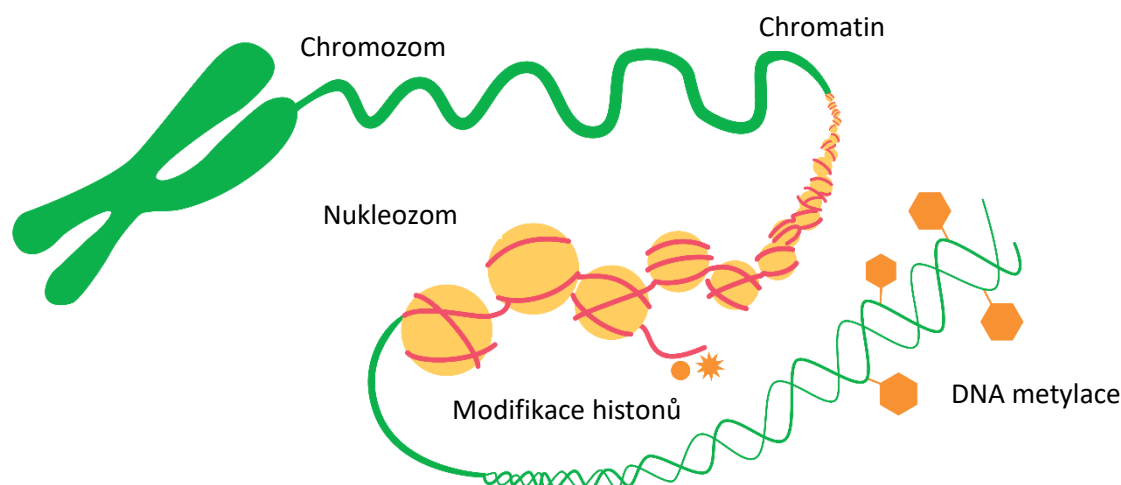
## 2.2. Epigenetické mechanismy

Koncept epigenetiky vysvětluje vliv vnějších faktorů na genovou expresi přispívající k rozvoji nepřenositelných nemocí (angl. noncommunicable diseases, NCDs). Při hodnocení epigenetických mechanismů je třeba vzít v potaz, že se neúčastní pouze patogenních procesů. Tyto mechanismy hrají důležitou roli především v rámci regulace fyziologicky normálních funkcí buňky. Projevem zmíněných patogenních procesů jsou civilizační onemocnění způsobená poruchou v epigenetických mechanismech.

Během posledních 20 let byly genové modifikace mající vliv na rozvoj onemocnění intenzivně studovány. Termín epigenetika popisuje studium alternací v genové expresi bez toho, aby docházelo ke změnám v pořadí nukleotidů deoxyribonukleových kyselin. V buňkách můžeme pozorovat reakce typu metylace DNA, kovalentní modifikace histonů a vlivy nekódujících RNA nebo také změny ve struktuře chromatinu. (Remely, Lovrecic, Garza, Migliore, a další 2014) Záporně nabitá DNA je ovinuta kolem kladně nabitých histonů, které tvoří jednoduchou chromatinovou jednotku, nukleozom. **(Obrázek 3)** Mezi nejstudovanější mechanismy působící na histonové proteiny patří metylace a acetylace. Tyto chemické změny histonů (výjimkou jsou metylace v úsecích: H3K9 – na 9 lysinovém zbytku 3. histonu, H3K27 a H4K20) způsobí remodelaci celého chromatinu na transkripčně aktivní euchromatin. Podobným způsobem dochází také k inhibici iniciace transkripce, avšak v tomto případě je chromatin v heterochromatinovém stavu potlačujícím expresi genu.

Epigenetické modifikace mohou být vyvolány různými vnějšími i vnitřními faktory (geneticky podmíněni činitelé). Fytochemikálie přítomné ve stravě jsou příkladem vnějšího faktoru. Jeden z aspektů studií regulačních epigenetických mechanismů je analýza vztahů mezi genovou expresí a složkami stravy. Způsob stravování má tedy vliv na náš organismus prostřednictvím nutričních složek, které jsou v těle převedeny do signálů vedoucích k projevu či naopak utlumení určitého genu. (Jayasinghe, Udalamaththa, Suetake, Imbulana, 2015) Takovéto změny v epigenomu mají za následek genomickou nestabilitu, což přispívá k rozvoji řady onemocnění, které jsou často spojovány i s přibývajícím věkem, neboť organismus postupně ztrácí schopnost účinné regenerace. (Fardi, Solali, Hagh, 2018)

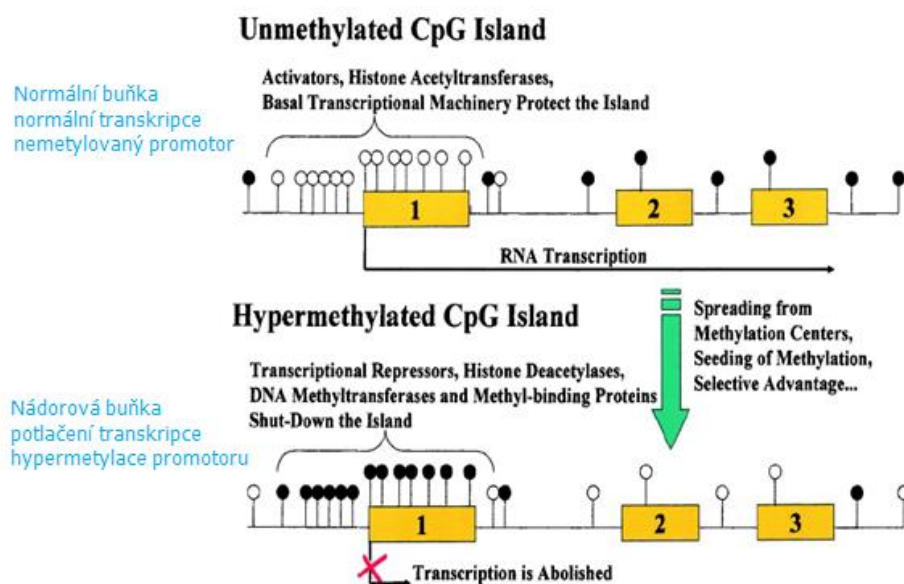
Na rozdíl od dlouhodobě působících genetických mutací, mají epigenetické změny často jen krátkodobý charakter a mohou být vráceny do původního stavu např. nějakým typem terapeutické intervence. (Jayasinghe, Udalamaththa, Suetake, Imbulana, 2015)



**Obrázek 3:** Úrovně epigenetických regulací, upraveno podle webové stránky “Zymo Research” dostupné online: <https://www.zymoresearch.com/pages/what-is-epigenetics> (přístup 26.2. 2022)

### 2.2.1. Methylace DNA

Methylace DNA je jedním z nejvíce probádaných dějů odehrávajících se na chromatinu. Proces probíhá obvykle v místech CpG (Cytosin-fosfát-Guanin) dinukleotidů, (tzv. CpG ostrůvky), kdy je metylová skupina napojena na pozici 5'-cytosinového kruhu (Fardi, Solali, Hagh, 2018). CpG ostrůvky se s vysokou frekvencí vyskytují zejména v promotorových úsecích genů. Katalyzátorem reakcí jsou zde DNA metyltransferázy (DNMT) a donorem metylové skupiny je S-adenosyl-L-methionin (SAM). Hypermethylace DNA vede k utišení genů, opakem je hypomethylace, jež stimuluje genovou expresi. Pokud není proces správně regulován, může vést k narušení genové exprese, což může později způsobit řadu poruch. (Jayasinghe, Udalamaththa, Suetake, Imbulana, 2015)



**Obrázek 4:** Metylace úseku genů (CpG ostrůvky) normální funkce a vznik rakoviny, převzato z: [https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/04\\_epigenet.html](https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/04_epigenet.html) (přístup 17.3.2022)

### 2.2.2. Modifikace histonů

Reversibilní post-translační modifikace na histonech mění genovou transkripci. Histony, bazické proteiny, mají dynamickou funkci v udržování struktury chromatinu. Proteiny jsou složeny především z aminokyselin lysinu a argininu. Skupina  $\text{NH}_2$  na lysinu má kladný náboj, a proto se může vázat k záporně nabitým fosfátům v DNA. Z důvodu těsného spojení DNA a histonů v oblasti lysinu je blokována transkripce.

K chemickým reakcím způsobujícím histonovou modifikaci patří acetylace, metylace, fosforylace a ubiquitace. Enzymy katalyzující tyto procesy jsou histonacetyltransferasa (HAT), histondeacetylasa (HDAC) a histonmetyltransferasa (HMTs). Vlivem HAT dochází k porušení těsné vazby DNA-histon eliminací kladně nabitého lysinu. DNA se stane přístupnější pro transkripční faktory. Acetylace histonů zvyšuje přístupnost genů k transkripci, čímž dochází k jejich „aktivaci“, projevu daného genu. Deacetylace naopak inhibuje tyto projevy. (Jayasinghe, Udalamaththa, Suetake, Imbulana, 2015)

### 2.2.3. RNA interference

Skupina nekódujících jednořetězcových RNA, kam spadá microRNA (miRNA) o délce 21-23 nukleotidů, má schopnost způsobit změny na epigenomu. Hlavní funkcí procesu

interference RNA je regulace genové exprese ve fázích transkripce a posttranskripčních úprav. (Jayasinghe, Udalamaththa, Suetake, Imbulana, 2015) Většinu miRNA lze nalézt v oblastech nekódujících proteiny (části nazývané introny). Molekuly miRNA se napojují na částečně komplementární cílová místa genů a brání tím jejich translaci nebo vedou přímo k degradaci těchto úseků na mRNA. Negativně tak regulují expresi cílového genu epigenetickým mechanismem. Platí, že jedna molekula miRNA je schopna regulovat více mRNA.

### **2.3. Epigenetické účinky fytochemikálií**

Široké spektrum sekundárních metabolitů extrahovaných z ovoce, zeleniny, čajů a medicínálních rostlin je známo schopností regulace epigenetických mechanismů s nízkou mírou toxicity pro organismus. (Mendoza, Escamilla, 2018) Příkladem často zkoumaných skupin jsou polyfenoly, karotenoidy, fytosteroly a glukosinoláty. (Tabulka 1)

Příjem stravy bohaté na fytochemikálie je spojován se sníženým výskytem chronických onemocnění. V rámci případové studie z roku 2018 byla sledována hladina glukózy u 150 pacientů trpících prediabetes (zhoršená glukózová tolerance, která může vést k T2DM) a u 150 pacientů z kontrolní skupiny. Riziko vzniku prediabetes bylo nižší u pacientů s vyšším příjmem fytochemikálií. (Abshirini et al., 2018) Stejný závěr učinili Aghababayan et al. (2020), kdy prokázali souvislost mezi vyšším dietním fytochemickým indexem (PI, poměr denního energetického příjmu získaného z potravin s vysokým obsahem fytochemikálií k celkovému dennímu energetickému příjmu) a snížený poměr šancí (OR=0,3 95% CI = 0.12-0.93) vzniku rakoviny prsu. Vyšší hodnotou PI se rozumí vyšší energetický příjem (v kcal) získaný z fytochemicky bohatých potravin. Lze tedy předpokládat, že vyšší příjem například ovoce a zeleniny na denní bázi může mít protektivní charakter v rámci prevence před NCDs.

Skupiny fytochemikálií	Výskyt v potravinách	Často zkoumané látky	Účinky	Epigenetický mechanismus účinků
Polyfenoly	Luštěniny, obiloviny, bobulovité plody, brokolice, špenát, kurkuma, káva, čaj, víno a další	resveratrol, epigalokatechinin, kurkumin, kvercetin, genistein	antikarcinogenní, antimikrobiální, antioxidační, antidiabetický	Inhibice metylace DNA, remodelace chromatinu, miRNA
Fytosteroly	Semena, ořechy, luštěniny	stigmasterol, campesterol, sitosterol	protizánětlivé, antipyretické	
Saponiny	Ženšen pravý, čajovník lékařský, lékořice lysá, chřest	ginsenosidy, glycyrrhizin, saikosaponin	antifungální, protizánětlivé, hypoglykemické	
Karotenoidy	Mrkev, rajčata, špenát	betakaroten, lutein, lykopen	antioxidační, antikarcinogenní	

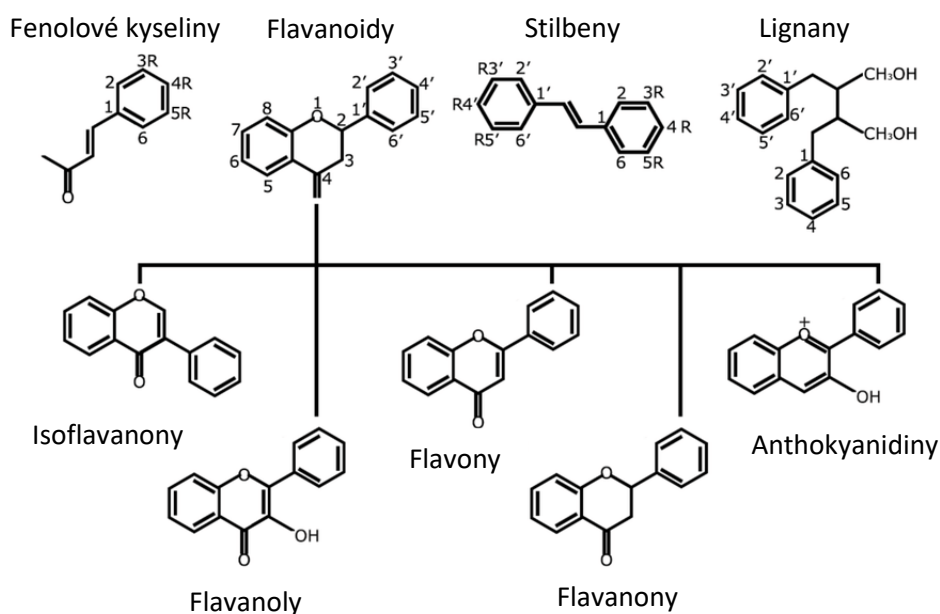
**Tabulka 1:** Přehled vybraných skupin fytochemikálií a jejich účinků.

### 2.3.1. Polyfenoly

Polyfenoly jsou nejrozmanitější skupinou fytochemikálií známou především svými antioxidačními schopnostmi. Na základě chemické struktury lze polyfenoly rozdělit do čtyř hlavních tříd: fenolové kyseliny, flavanoidy (flavonoly, flavony, isoflavony), lignany a stilbeny. (**Obrázek 5**) Díky schopnosti regulovat epigenetické mechanismy jsou v popředí zájmu zejména polyfenoly jako je resveratrol, epigalokatechinin, kurkumin a kvercetin.

Přírodní formy, ve kterých se polyfenoly nachází v potravinách, jsou těžko absorbovatelné. Chemická struktura těchto látek redukuje jejich biologickou dostupnost

a bioaktivitu. V potravě se většina polyfenolů vyskytuje především v podobě glykosidů (látky konjugované s různými molekulami cukru). Chemická struktura těchto látek redukuje jejich biologickou dostupnost a bioaktivitu. (Guan et al. 2019) Vzniklé deriváty jsou následně vyloučeny v moči. Průkaz těchto látek v krevní plazmě nemusí být zcela efektivní na rozdíl od jejich detekce v moči. (Landete et al., 2012) Inter-individuální variabilita biologické dostupnosti může být způsobena vlivem několika faktorů: interakce s ostatními látkami přijímanými v potravě, metabolické procesy zprostředkované játry (metabolismus fáze I a II) a mikrobiota. (Di Lorenzo et al., 2021)



**Obrázek 5:** Rozdělení polyfenolů (Losada-Echeberria et al., 2017)

Vysoký příjem polyfenolů v potravě je spojován s nižším rizikem rozvoje chronické žilní choroby (z angl. chronic venous disease – CVD), zánětlivých metabolických onemocnění a některých druhů rakoviny. Jejich mechanismus účinku spočívá v interakci s proteiny zapojenými do buněčných signálních drah a v modulaci transkripčních faktorů, čímž dochází k ovlivnění genové exprese. (Rajendran, Williams et al., 2011)

Mechanismem účinku působení polyfenolů je inhibice metylace DNA a na koncentraci závislé chování vedoucí k demethylaci a reaktivaci genů, které byly původně utišeny metylací. (Jayasinghe, Udalamaththa, Suetake, Imbulana, 2015) Mechanismus potlačení aktivity DNMT je u konkrétních zástupců polyfenolických látek (kurkumin, genistein, epigalokatechin galát – EGCG, resveratrol) odlišný, ale výsledný efekt na snížení rizika rozvoje určitého onemocnění



zůstává stejný. (Selvakumar et al., 2020;) Epigenetické mechanismy mají vliv na buněčné procesy týkající se aktivity antioxidantních enzymů, ale také na procesy, které s nimi nejsou přímo spojeny. (Ruskovska, Maksimova, Milenkovic, 2020)

Epigenetický mechanismus účinku byl pozorován v případě flavonoidu morinu, který při experimentu in-vitro inhiboval růst buněk rakoviny vaječníku. Daná látka snižovala stupeň metylace DNA v úsecích kódujících proteiny, které jsou považovány za biomarkery daného typu rakoviny (E-kadherin, occludin, desmoplakin, keratin, caveolin-2 a fibroblast growth factor-binding protein 1). Maximální účinnost byla pozorována při koncentraci hydrátu morinu 150 $\mu$ M. (Nowak, 2020) V nedávné době byl studován vliv polyfenolických látek i na remodelaci chromatinu. Imai-Sumida et al. (2020) prokázali, že genistein způsobuje remodelaci chromatinu HOTAIR (HOX transcript antisense RNA) u rakoviny ledvin. Stejný závěr vyplývá i ze studie prováděné na mikrovaskulárních a žilních lidských endoteliálních buňkách. Ovšem v tomto případě byl sledován efekt EGCG na postranskripční modifikaci histonů vedoucí k zvýšené relaxaci chromatinu. EGCG je jedna z látek se širokým epigenetickým potenciálem, který mění expresi a aktivitu enzymů zapojených v regulaci genové exprese jako je HDAC5 a HDAC7. (Ciesielski, 2020)

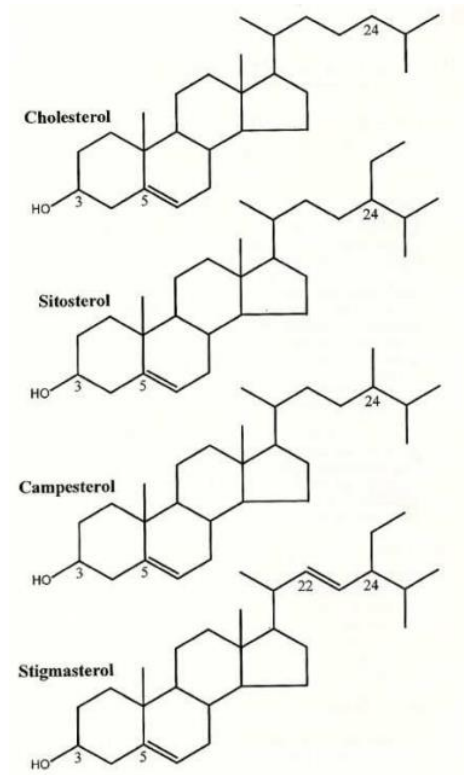
V současné době se objevuje řada prací zkoumajících účinek polyfenolů v kombinaci s jinou podobně působící látkou. Steed et al. (2020) ve své práci použili kyselinu suberoylanilidhydroxamovou (SAHA) spolu s EGCG k léčbě triple-negativního karcinomu prsu (TNBC). Obě sloučeniny působily jako inhibitor HDAC a byly schopny zvýšit expresi proapoptické kaspázy 7.

Casticin (řadící se mezi flavony) získal pozornost vědecké komunity díky jeho schopnosti vyvolat apoptózu u nádorových buněk. Li et al. (2020) zkoumali tento mechanismus účinku na buňkách hepatocelulárního karcinomu (HCC). Cisticin dokázal snížit schopnost přežití HCC buněk, inhibovat aktivitu a expresi DNMT1 a zvýšit miRNA-148a-3p.

### 2.3.2. Fytosteroly

Fytosteroly jsou steroly nacházející se v rostlinách. Chemická struktura a funkce fytosterolů je podobná cholesterolu u obratlovců. Tyto fytochemické sloučeniny i cholesterol mají podobné fyzikálně-chemické vlastnosti. Rozdíl spočívá pouze v navázané metylové (kampesterol) nebo etylové (sitosterol) skupině na 24. uhlíku v řetězci, v přítomnosti dvojné vazby a v rozmanitosti kombinací hydroxylových skupin připojených na kruh. **(Obrázek 6)** Tyto látky se nacházejí v semenech, ořechách, luštěninách a rostlinných olejích. K fytosterolům

nejčastěji se vyskytujícím v potravinách řadíme kampesterol, stigmasterol a sitosterol. (Ribeiro, Andrade, Hermsdorff, dos Santos, et al., 2019)



**Obrázek 6:** Rozdíly v chemické struktuře cholesterolů a fytosterolů (Ostlund, 2002)

Biologická dostupnost je často srovnávána s chemicky podobným cholesterolem, ale při porovnání střevní absorpce se lépe vstřebává cholesterol na rozdíl od fytosterolů. Fytosteroly jsou absorbovány pouze z 5 %, zatímco cholesterol je absorbován z 50-60 %. Na velikost biologické dostupnosti fytosterolů má vliv řada faktorů. (Li et al., 2022) Zmínit lze faktor genetické variability, kdy například při jednonukleotidovém polymorfismu NPC1L1 (SNP NPC1L1) je hladina fytosterolů v séru významně zvýšená. (Maeda et al., 2010)

Klinické studie uvádějí účinnost stravy s vysokým obsahem fytosterolů při hypercholesterolemii, onemocnění projevujícím se zvýšenou koncentrací cholesterolu v krvi. (Cabral et al., 2017; Salehi et al., 2021) Bylo navrženo několik hypotéz o mechanismu, jakým fytosteroly ovlivňují hladinu cholesterolu v krvi. Jednou z nich je schopnost modulace SREBP proteinů (z angl. sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs), které spadají mezi transkripční faktory. Funkce těchto faktorů je založena na regulaci homeostázy lipidů, tím že kontrolují expresi 30 genů zapojených do biosyntézy cholesterolu, triacylglycerolů, fosfolipidů

a mastných kyselin. Fytosterol, kampeferol, dokázal snížit expresi genů zapojených do biosyntézy cholesterolu včetně zmiňovaného SREBP. (Li et al., 2020) Další látky jako jsou sitosterol, stigmasterol a diosgenin mají vliv na snížení hladin LDL-cholesterolu, jehož vysoká koncentrace v krvi je často spojována s kardiologickými komplikacemi. (Cabral et al., 2017) Ochrana před rozvojem kardiovaskulárních onemocnění je i v tomto případě teoreticky spojena se schopností daných látek vstupovat do buněk a ovlivňovat zde činnost regulačních proteinů klíčových pro metabolismus cholesterolu. V buňkách pak ovlivňují regulační geny a proteiny, které regulují metabolismus cholesterolu. Například indukce exprese cholesterol 7 alfa-hydroxylázy (z angl. cholesterol 7 alpha-hydroxylase, CYP7 A1), která reguluje syntézu žlučových kyselin, vede ke snížení hladiny cholesterolu. (Ribeiro, Andrade, Hermsdorff, dos Santos, et al., 2019)

Fytosteroly vykazují podobně jako ostatní fytochemikálie antioxidační účinky a potlačují tak rozvoj zánětů. Lópéz-Gacía et al. (2020) zjistili, že ovocný nápoj na bázi mléka obohacený o fytosteroly snižoval hladinu biomarkerů oxidativního stresu u epitelálních buněk kolorektálního karcinomu (caco-2). Kromě toho také došlo ke snížení hladiny interleukinu-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), což způsobilo inhibici translokace nukleárního faktoru kappa B (NF- $\kappa$ B) p65 do jádra. Ve výsledku došlo ke snížení hladiny prozánětlivých cytokinů interleukin-6 (IL-6) a interleukin-8 (IL-8). Ovocný nápoj obohacený o fytosteroly by do budoucna mohl zmírnit prozánětlivý proces u střevních onemocnění. (Lópéz-Gacía et al., 2020) Nedávno byl zmíněn také možný neuroaktivní efekt fytosterolů extrahovaných z mořských chaluh. Autoři práce uvádějí schopnost fukosterolu, sitosterolu, stigmasterolu a 24(S)-saringosterolu působit proti ztrátám paměti. (Schepers et al., 2020)

V literatuře se objevují zmínky o možném vlivu fytosterolů na snížení rizika rozvoje T2DM (mechanismy regulujícími hladinu glukózy v krvi, hladinu glykovaného hemoglobinu a hladinu inzulínu). Řada prací však vyvrací hypotézu pozitivního vlivu fytosterolů jako suplementů používaných k regulaci hladiny glukózy v krvi. Cílem meta-analýzy randomizovaných studií případů a kontrol bylo posouzení dopadu suplementace na hyperglykémii a s ní spojenými komplikacemi. Data z jednotlivých studií jednoznačně nepotvrdila hypotézu o účinku fytosterolů na hladinu glukózy v krvi. Suplementace fytosteroly byla spojena se snížením hladin inzulínu. Zajímavé je, že u pacientů s počátečním BMI <25 kg/m<sup>2</sup> (BMI z angl. body mass index) konzumace fytosterolů hladinu glukózy naopak zvýšila, zatímco při konzumaci 1 - 2 g/den hladina glukózy poklesla spolu i s hladinou glykovaného hemoglobinu. Nadměrná

hmotnost je často jednou z příčin T2DM, proto by konzumace fytoosterolů mohla pomoci v léčbě tohoto onemocnění nebo alespoň v regulaci inzulínové rezistence. (Salehi-Sahlabadi, 2020)

### 2.3.3. Saponiny

Saponiny jsou chemické látky značně lipofilní, což je vlastnost obvykle spojovaná s vyšší biologickou dostupností. Avšak v případě saponinů je biodostupnost poměrně nízká. Zvýšením dávky některých saponinů (existují i netoxické saponiny) při perorálním podání by se sice zvýšila jejich aktivita, ale také by se mohl projevit jejich toxický účinek. Takovým příkladem jsou saponiny vyskytující se v *Herniaria glabra* (průtržníku lysém). Jejich perorální účinek ve vyšších dávkách zvýšil mortalitu testovaných myší. Při histopatologickém vyšetření uhynulých zvířat byly objeveny nekrotické úseky v játrech, tubulární atrofie a zvýšený zánět v ledvinách. (Rhiouani, et al. 2008) Některé studie zmiňují možnou alternativní cestu podání – intravenózní aplikaci. Ovšem ze získaných dat vyplývá, že při intravenózním podání se projevuje zejména hemolytická aktivita saponinů, která souvisí s jejich interakcí s cholesterolem (cholesterol je součástí plazmatické membrány) (Elekofehinti et al., 2021)

Saponiny mají protirakovinné účinky a také způsobují snížení hladiny cholesterolu a glukózy v krvi. Schopnost zvýšení permeability membrán umožňuje použití saponinu jako antimikrobiálních prostředků. Kromě toho mají schopnost působit i proti houbám a plísním.

Na buněčném modelu byl prokázán účinek saponinů na transkripční faktory (PPAR $\gamma$  a CEBP $\alpha$ ). Integrace se zmíněnými TF způsobí down-regulaci genů adipogeneze, v důsledku čehož dochází k inhibici diferenciaci adipocytů. Hamao et al. (2011) popsali možnost využití těchto sloučenin při léčbě obezity. U myší krmených potravou s vysokým obsahem saponinů byl pozorován příznivý vliv těchto látek na metabolismus lipidů, což souviselo se schopností saponinů ovlivňovat expresi příslušných genů. Schopnost saponinů snížit hladinu celkového cholesterolu lze využít v prevenci aterosklerózy. (Jeepipalli et al., 2020; Yang et al., 2014) Dalším prokázaným efektem saponinů je regulace hyperglykemie prostřednictvím genové modulace enzymů a transportních proteinů zapojených do metabolismu sacharidů. Mechanismus inhibice aktivity genové exprese glukóza-6-fosfatázy a jaterní glykogenfosforylázy je také zapojen do regulace glykémie a hladin inzulínu. (Ribeiro, Andrade, Hermsdorff, dos Santos, et al., 2019) Zmíněné enzymy katalyzují reakce, které jsou součástí procesu tvorby glukózy, tudíž jejich inhibice snižuje hladinu glukózy v krvi. Příkladem látek působících jak na metabolismus lipidů, tak i glukózy, jsou ginsenosidy nacházející se v ženšenu pravém. Uvedené poznatky by bylo možné využít v prevenci T2DM a aterosklerózy.

V několika studiích byly popsány protinádorové účinky saponinů včetně možných mechanismů účinku. Například steroidní saponin extrahovaný z oddenku *Paris polyphylla var. latifolia* (vrání oko mnoholisté) indukuje expresi p21 a snižuje expresi cyklinu B1, čímž způsobuje zástavu mitózy ve fázi G2/M u buněčné linie lidského kolorektálního karcinomu (HT-29 a HCT116). Saponiny též mohou snížit hladinu Bcl-2, což u buněk vytavených účinku daných látek indukuje apoptózu. (Yao et al., 2020) Aktivace apoptózy byla pozorována i po aplikaci triterpenoidních saponinů z *Arisia gigantifolia* na TNBC. Buněčná smrt byla způsobena zvýšením hladiny reaktivních forem kyslíku (ROS) a inhibice signálních drah (AKT, MAPK zapojených v buněčné proliferaci a apoptóze). (Mu et al., 2020) I když byla prokázána jejich protirakovinná aktivita nejsou v současné době známé žádné protinádorové léky na bázi saponinů schválené Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA). Důvodem je řada omezení jako je toxicita a jejich vlastnosti podobné drogám. (Elekofehinti et al., 2021)

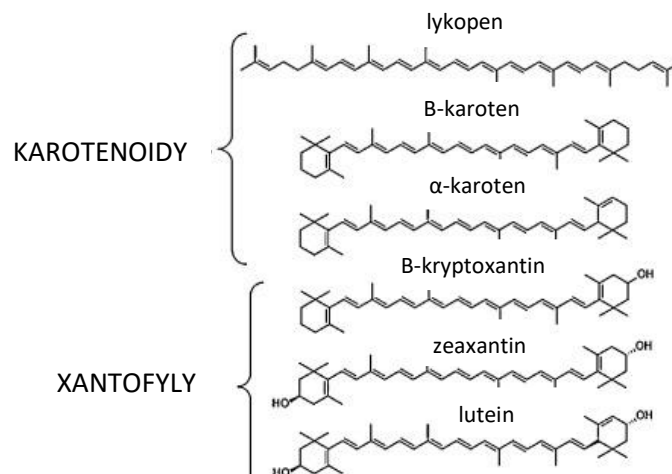
V roce 2022 byla zveřejněna meta-analýza zaměřená na protizánětlivý účinek glycyrrhizinu (GC) u ulcerózní kolitidy (UC). V této meta-analýze bylo zahrnuto celkem 23 studií s 2060 účastníky. Vyhodnocení všech studií splňující podmínky dané meta-analýzy z období 2005-2021 potvrdilo vliv podávání glycyrrhizinu na snížení hladin mediátorů zánětu (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 atd.). Kromě možnosti využití látky v ochraně proti UC, byl objeven i negativní efekt působení GC, a to na vznik otoku. (Hu et al., 2022)

#### 2.3.4. Karotenoidy

Karotenoidy jsou známé hlavně tím, že se jako doprovodné pigmenty účastní fotosyntézy ( $\alpha$ -/ $\beta$ -karoten, xantofyly). Karotenoidy účastnící se fotosyntézy se nacházejí v chloroplastech zelených rostlin, řas a sinic, kde mají také ochranný efekt před poškozením UV zářením. Přítomnost karotenů v ovoci a zelenině lze prokázat již podle specifického zbarvení těchto plodů. Jmenovitě lze zmínit mrkev ( $\alpha$ -/ $\beta$ -karoten), špenát (lutein) či rajčata (lykopen).

Karotenoidy se řadí mezi isoprenoidní látky se základní strukturou tvořenou osmi izoprenovými jednotkami. Dle chemické stavby je možné karotenoidy rozdělit do několika podskupin. Za zmínku stojí především podskupiny: karoteny a xantofyly – deriváty, které mají navíc hydroxylovou skupinu. (**Obrázek 7**) Na jejich struktuře je závislá biologická dostupnost i barva těchto sloučenin. I když se jedná o lipofilní látky, tak je jejich absorpce ze stravy relativně neefektivní. Příčinou nízké biodostupnosti je řada faktorů. Fyzikálně – chemické

bariéry v rostlinné tkáni a také chemické změny, které brání rozpouštění karotenoidů v emulgovaných lipidových kapičkách, vyvolané při zpracování potravin. (Kopec et al., 2018) Zvýšení nutriční využitelnosti potravin bohatých na karotenoidy lze dosáhnout například tepelnou úpravou zeleniny jako špenát či mrkev. (Rock et al., 1998)



**Obrázek 7:** Rozdělení karotenoidů dle jejich chemické struktury (Kopec, Failla, 2018)

Karotenoidy mají schopnost zpomalit rozvoj chronických onemocnění, jejichž vznik je spojen se zánětlivými a oxidativními mechanismy. Dle dostupných dat také zlepšují kognitivní funkce, zdraví očí a posilují imunitní systém. (Zia-Ul-Haq, 2021)

Hyperglykémie je považována za jeden z patogenetických faktorů vzniku diabetu a s ním spojených komplikací jako je diabetická nefropatie. Vysoká hladina glukózy vede k nadprodukci ROS, a tedy k oxidativnímu stresu. Ve studii Hudlikar et al. (2021) testovali antioxidační působení fukoxantinu, karotenoidu nalezeného v hnědých řasách na myších mesangiálních buňkách (buňky ledvin). Cílem výzkumu bylo popsat vliv fukoxantinu na úroveň metylace DNA a následnou genovou expresi. Jednalo se o první studii, která prokázala reverzní účinek fukoxantinu na epigenetické a transkripční změny vyvolané hyperglykémií. (Hudlikar et al., 2021)

Schopnost karotenoidů působit jako antioxidant může snížit riziko rozvoje nádorového onemocnění. (Brozek-Pluska et al., 2020) Některé karotenoidy dokážou aktivovat transkripční faktor Nrf2 (z angl. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), a tím aktivovat expresi antioxidačních genů, jiné mají schopnost regulace exprese genů spojených s karcinogenezí a vznikem metastáz. (Aziz et al., 2020) Karotenoidy extrahované z šafránu (crocin a croctin) snížily životaschopnost TNBC (4T1). Stejně účinky byly pozorovatelné při intravenózní aplikaci těchto látek myším, u kterých došlo k menšímu úbytku hmotnosti spojeného

s nádorovými onemocněními a také u nich bylo nalezeno méně metastatických ložisek. Analýzou RNA (real time – PCR) byla hodnocena exprese genů na buněčných i myších modelech. Použitím 0,1  $\mu\text{M}$  crocetinů a 2  $\mu\text{M}$  crocinů došlo ke snížení exprese cílových genů Wnt/b-kateninové dráhy včetně vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF, vzniklý protein vegf se podílí na angiogenezi potřebné k přežití a dalšímu růstu nádoru). Potvrdil se tak antiproliferační a antimetastický potenciál účinku karotenoidů extrahovaných z šafránu. (Arzi et al., 2020)

Nízká toxicita většiny fytochemických látek nachází uplatnění při kombinaci s látkami používanými v léčbě nádorových onemocnění s prokázanými vedlejšími účinky. Většina současných studií se zaměřuje na využití efektu fytochemických látek na potlačení vedlejších účinků některých cytostatik. Fouad et al. (2021) zkoumali efekt xantofylů, eugenolu (EUG) a astaxantinu (AST), při chemoterapeutické léčbě rakoviny prsu (buněčná linie MCF7) doxorubicinem (antibiotikum s cytotoxickými účinky). Autoři se pokusili objasnit molekulární mechanismy, kterými EUG a AST minimalizují vedlejší účinky (riziko kardiomyopatie) doxorubicinu a zároveň zvyšují jeho aktivitu. Použití EUG i AST by mohlo významně zvýšit cytotoxicitu doxorubicinu poklesem  $\text{IC}_{50}$  z 0,5  $\mu\text{M}$  na 0,088  $\mu\text{M}$  a EUG a na 0,06  $\mu\text{M}$  s AST. Extrakcí histonů bylo zjištěno, že aplikace EUG (1mM) nebo AST (40  $\mu\text{M}$ ) v kombinaci s doxorubicinem způsobuje zvýšení stupně acetylace histonů a exprese HAT. Snížením terapeutické dávky doxorubicinu by se mohlo předejít vedlejším účinkům způsobeným tímto cytostatikem. (Fouad et al., 2021)

Celá řada výzkumných týmů se zabývá otázkou zvýšení efektivity léčby rakoviny prsu. V rámci studie zahrnující 887 účastníků provedli Peng et al. (2022) metabolickou analýzu cirkulujících karotenoidů přítomných v krevní plazmě. Bylo identifikováno mezi 48 až 110 metabolity spojenými s plazmatickou hladinou karotenoidů – alfa-karoten, beta-karoten, lutein a lykopen. Vyšší hladina metabolitů korelovala s nižším počtem případů rozvoje nádoru. (Peng et al. 2022)

### **3. Využití účinku fytochemikálií v prevenci kolorektálního karcinomu**

Studie provedené v oboru nutrigenomiky ve vztahu k rozvoji rakoviny prokázaly, že genetické a epigenetické mechanismy nejsou samostatnými ději v procesu vzniku karcinomu. Naopak bylo prokázáno jejich vzájemné působení během karcinogeneze. Nedávné výzkumy věnující se problematice epigenetických modulací naznačují, že strava bohatá na fytochemikálie nejen snižuje riziko vzniku rakoviny, ale také ovlivňuje výsledek léčby. (Eryılmaz Pehlivan, 2021)

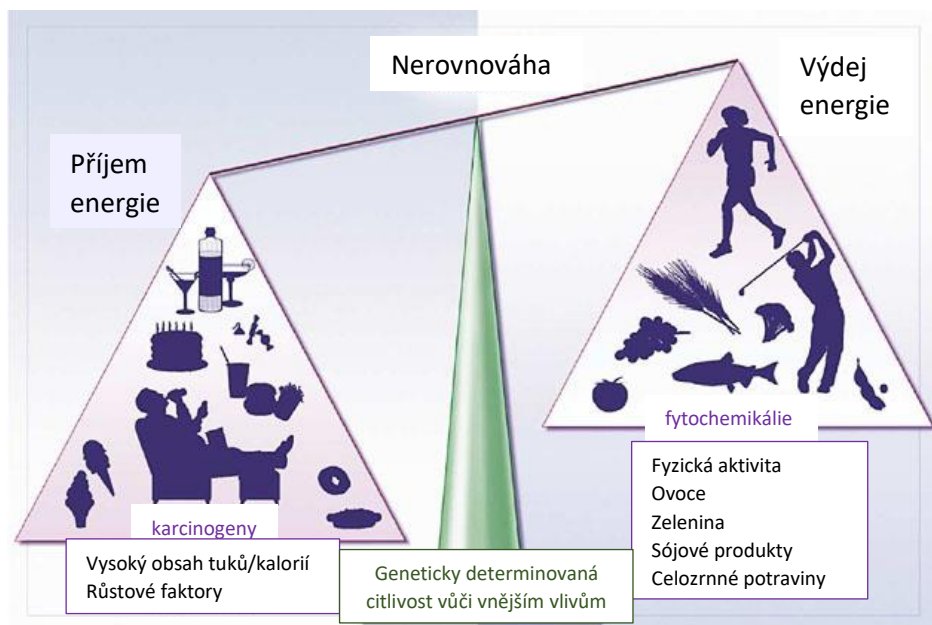
#### **3.1. Rakovina tlustého střeva**

Kolorektální karcinom (KRK) se řadí mezi nejčastěji se vyskytující nádorová onemocnění na světě. V žebříčku příčin úmrtí je na druhém místě hned po rakovině plic. (Dušek, Zavoral, Májek, Ngo, 2021)

Z 10,7 milionů obyvatel ČR (České republiky) bylo 8 534 postiženo KRK a 3321 z nich nemoci podlehl. (zaznamenáváno za rok 2020). Alarmujícím se stává světové prvenství počtu výskytu KRK u mužů. Díky pokročilé a časně diagnostice však není úmrtnost vysoká jako v jiných zemích (např. Rusko). (Globocan, 2020)

Vznik rakoviny mají na svědomí rizikové faktory zahrnující enviromentální mutageny (např. ionizující záření, virové infekce a další), kdy dochází ke změnám na DNA. Mutace genů mohou být získané dědičně nebo se mohou objevit spontánně, tedy jejich vznik je způsoben chybou v replikačním mechanismu DNA. Na vznik karcinomu má vliv i nesprávný životní styl (konzumace alkoholu, obezita, kouření, fyzická nečinnost). S životním stylem je spojená strava, která má při nevhodném poměru složek za následek patologický stav s možným rozvojem rakoviny. (Bray, Ferlay, Soerjomataram, Siegel, a další, 2018) Dodržováním zdravého životního stylu je možné předejit přibližně 70 % případů výskytu KRK. (Jakszyn et al., 2020)





**Obrázek 8:** Nerovnováha v příjmu a výdeji energie vedoucí k rozvoji rakoviny. (Trujillo et al., 2006)

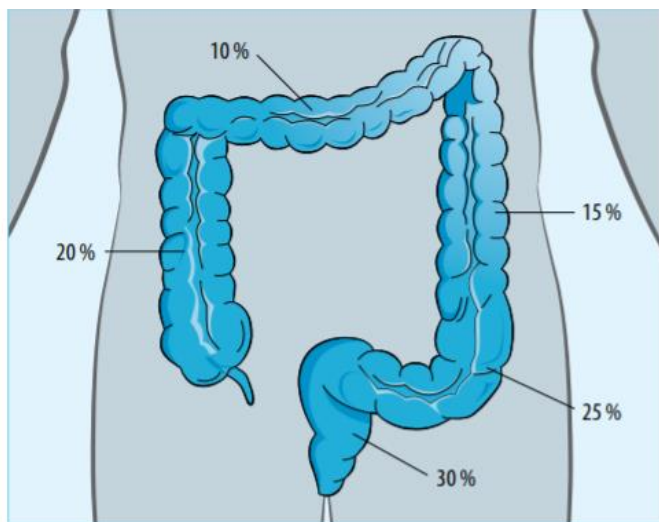
### 3.1.1. Vznik nádorů kolonu a rekta

Proces rozvoje rakoviny lze členit do několika fází. V iniciační fázi dochází vlivem působení karcinogenů k mutacím onkogenů či tumorsupresorových genů. Následuje nekontrolovatelné dělení transformované buňky – fáze promoce. Poslední fází je stádium progresu, kdy dochází k invazi buněk do okolních tkání. Během rozvoje nemoci je normální střevní epitel přeměněn v hyperproliferující epitel, dále pak na adenom, karcinom a eventuálně na metastazující karcinom. Při optimálním stavu organismu existuje rovnováha mezi proliferací a apoptózou buněk. Počet vznikajících buněk je regulován tak, aby se udrželo jejich konstantní množství. Narušení homeostáze má za následek změnu v počtu a v délce života buněk. Potlačení proliferace a navození buněčné smrti těchto “aberovaných” buněk je důležitým mechanismem prevence vzniku rakoviny. (Bray, et al., 2018)

Molekulární změny na DNA jako je metylace lze pozorovat u lidského KRK velmi často. Methylace DNA je důležitým faktorem regulace genové exprese a hraje důležitou roli při rozvoji rakoviny. Bylo objeveno asi 600 až 800 transkripčně inhibovaných genů metylací CpG. (Brozek-Pluska, 2020) Chromozomovou nestabilitu způsobuje DNA hypometylace, která má také vliv na aktivaci onkogenů. Naopak hypermethylace iniciuje utišení tumor supresorových genů. Aberantní hypermethylace byla nalezena na místech promotorů genů zapojených u všech fází karcinogeneze od buněčné regulace po vznik metastáz. Kromě metylace má na rozvoj KRK vliv i modifikace histonů. U kolorektálního adenokarcinomu byly prokázány změny

lokalizované na histonu H4, acetylace na aminokyselině lysinu 16 (lys 16) a trimetylace na lys 20. (Whitelaw, Oates, van Vliet, 2007) V rozvoji KRK hrají důležitou roli i nekódující RNA regulující expresi cílových genů na úrovni transkripce i post-transkripčních úprav.

Na progresi KRK se může podílet chronický zánět, kdy podstatnou roli v modulaci zánětu hraje strava. Zvýšené riziko KRK je spojeno s určitými dietními faktory jako je například konzumace červeného a průmyslově zpracovaného masa ve vyšším množství. Tuto souvislost potvrzuje mnoho epidemiologických výzkumů včetně španělské studie, která po dobu 30 let sledovala incidenci KRK v závislosti na dietních zvycích v 15 evropských zemích. (Béjar, 2012) Naopak konzumace vlákniny a celých zrn byla spojena se snížením rizika KRK. (Jakszyn et al., 2020)



**Obrázek 9:** Procentuální rozložení výskytu karcinomu v tlustém střevě a konečniku (Seifert, 2015)

### 3.1.2. Geny ovlivňující riziko vzniku KRK

Geny spojené se vznikem nádorů lze rozdělit do 4 skupin: onkogeny, tumor supresorové geny (TSG), geny regulující apoptózu a geny regulující interakci mezi nádorovými buňkami a buňkami organismu. V kontextu s KRK se v odborné literatuře nejčastěji zmiňují alterace vyskytující se v onkogenech a TSG.

Mezi geny zapojené do procesu rozvoje KRK patří APC, K-ras, DCC, p53, c-myc, cox-2, mismatch opravné geny a geny buněčné adheze. Akumulace alternací těchto genů během karcinogeneze vede k poškození buněčného cyklu zrychlení růstu a inhibicí apoptózy, což má za následek expanzi rakovinných buněk. (Bray et al., 2018)

<b>gen</b>	<b>Prevalence mutace (%)</b>	<b>Funkce produktu genu</b>
<b>APC</b>	34–72	Inhibice buněčného růstu
<b>p53</b>	40–50	Zástava buněčného cyklu ve fázi G1, navození apoptózy
<b>DCC</b>	6	Vazba na netrin
<b>K-ras</b>	40–65	Podpora růstu přes RAF/MAPK, JNK A PI3-K

*Tabulka 2 Onkogeny a tumor-supresorové geny u KRK. (Lipská, 2009)*

### **3.1.2.1. Onkogeny**

Onkogeny se schopností stimulace buněčného růstu vznikají změnou ve struktuře protoonkogenů, tedy mutací v kódující oblasti, nebo mutací v kontrolní oblasti. Protoonkogeny regulují proliferaci, diferenciaci a apoptózu pomocí svých proteinových produktů. Kódují transkripční faktory prorůstových signálních drah nebo faktory, které mají vliv na životaschopnost buněk.

Při aktivaci protoonkogenů dochází k neoplastické transformaci prostřednictvím genetických mechanismů, včetně bodových mutací. Mnoho lidských nádorů včetně KRK obsahuje mutované RAS geny. Vznik KRK je spojen s mutací RAS genu, jehož produktem je regulační protein proliferace p21. Byly identifikovány tři podtypy tohoto genu – K-RAS, H-RAS a N-RAS. Amplifikace krátkých úseků genomu (geny C-MYB, C-MYC) mají význam hlavně u pokročilých karcinomů. (Elbadawy et al., 2019; Xie et al., 2019)

### **3.1.2.2. Tumor supresorové geny**

Fyziologickou funkcí tumor supresorových genů (dále pak jako TSG či antionkogeny) je obrana před nekontrolovatelným dělením buněk. Hlavní úlohou TSG je kontrola buněčného poškození. V případě nalezené chyby (např. špatné pořadí bází v řetězci) dochází k zastavení buněčného cyklu nebo k apoptóze prostřednictvím proteinových produktů TSG. (Levine, Hu, Feng, 2008)

Příkladem antionkogenů jsou geny RB (retinoblastový gen), APC, P53, P21 a další. Transkripce tumor supresorových genů je aktivována při buněčném stresu nebo při poruše

buněk. Produkty těchto genů brzdí buněčnou proliferaci mechanismy zasahujícími do buněčného cyklu. (Nguyen, Duong, 2018)

P53, znám pod označením strážce genomu, je aktivován řadou stresorů (anoxie, stres, poškození DNA atd.) Jedná se o nejčastěji mutovaný gen. Při poškození DNA dojde k fosforylaci, a tím k aktivaci p53 vedoucí k transkripci p21, inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 1A (z angl. cyclin dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A). p21 působí na inhibici fosforylace RB, což způsobí blok v G1/S kontrolním bodu. V této fázi je umožněno buňkám opravit poškozenou DNA (indukce exprese opravných enzymů). Pokud nedojde k opravě chyby, dojde k aktivaci trvalého arestu buněčného cyklu indukovaného zmíněným p53. Nebo dojde k aktivaci apoptózy prostřednictvím regulace proapoptotických genů jako je BAX, BCL nebo BAD. Zvýšenou expresí proteinu p53 je možné identifikovat u 30–70 % nádorů a u 50 % KRK je tento protein inaktivovaný. (Michel et al., 2021)

Mutace genu APC (adenomatosis polyposis coli) jsou zapojeny pouze v iniciační fázi karcinogeneze. Jeden z možných mechanismů účinku v progresi může být vazba APC na beta- kateniny, jež se váží na adhezivní molekuly cadheriny. Navázáním na komplex katenin- cadherin plní APC svou tumor-supresorovou funkci.

Gen DCC (deleted in colorectal cancer) kóduje stejnojmenný protein DCC, který má vlastnosti membránového proteinu. V 88 % případů výskytu KRK chybí nebo je velmi nízká exprese tohoto genu. (Nguyen, Duong, 2018)

### **3.2. Chemoprevence**

Změnou jídelníčku lze ovlivnit epigenetické procesy, které mají značný vliv na snížení rizika vzniku KRK. Dieta může být zdrojem karcinogenů vyskytujících se v určitém jídle nebo zdroj protektivních látek (vitamíny, antioxidanty...) Epidemiologické studie označily stravu bohatou na ovoce a zeleninu za preventivní vůči rakovině. (Eryilmaz Pehlivan, 2021)

Použití přírodních látek k potlačení, prevenci nebo zpoždění tumorogeneze blokováním iniciační fáze či propagace, lze považovat za chemoprevenci rakoviny. Blokační činidla potlačují iniciaci různými způsoby, jako je například snížení metabolické aktivity prokarcinogenů na karcinogeny, snížení hladin ROS a indukce cest genomické opravy. K epigenetickým mechanismům prevence KRK patří též ovlivnění metylace promotorových regionů TSG. Sloučeniny ovlivňující fázi propagace jsou označovány jako potlačující látky

a jejich chemopreventivní účinek spočívá v potlačení signálních drah, které jsou signifikantní pro přežití a proliferaci buněk.

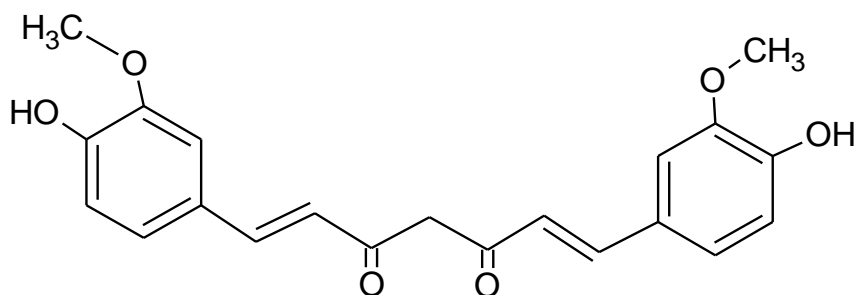
Chemoprevence se rozděluje v závislosti na stupni působení na primární, sekundární a terciální. Primární prevence spočívá v potlačení samotné tvorby nádorů, sekundární pak inhibuje přechod nádoru z benigního na maligní a terciální chemoprevence snižuje riziko návratu rakoviny po úspěšném zákroku provedeného k odstranění nádorového ložiska. (Swetha, Keerthana, Rayginia, et al., 2021)

### 3.2.1. Vybrané fytochemikálie v prevenci KRK

Fytochemikálie	Epigenetická funkce
<b>Kurkumin</b>	Inhibice DNMT, HAT a HDAC
<b>Kvercetin</b>	Inhibice DNMT a HAT, aktivace SIRT1
<b>Resveratrol</b>	Inhibice DNMT, aktivace SIRT1
<b>Genistein</b>	Inhibice DNMT, HAT a HDAC
<b>EGCG</b>	Inhibice DNMT
<b>Lykopen</b>	Inhibice DNMT

**Tabulka 3** Epigenetické mechanismy fytochemikálií (Shankar et. Al, 2016; Nasir, 2020)

#### 3.2.1.1. Kurkumin



**Obrázek 10:** Chemická struktura kurkuminu. Vytvořeno v programu ChemSketch.

Kurkumin (diferuloxlmethan) je hydrofobní polyfenol získaný z oddenku kurkumy, byliny *Curcuma longa*, který může potlačovat zánět a inhibovat růst rakovinných buněk. Jedná se o silný antioxidant snižující negativní působení volných radikálů. Využití kurkuminu a jeho derivátů bylo schváleno americkým FDA jako "obecně uznávané jako bezpečné". S využitím výsledků klinických studií byla určena bezpečná dávka mezi 4000–8000 mg/den. (Hewlings et al., 2017) V roce 2019 Imam et al. popsali případ 78leté ženy,

u které se objevilo hepatocelulární poškození vyvolané užíváním kurkuminu jako suplementu. Laboratorním vyšetřením nebyla nalezena jiná příčina. (Imam et al., 2019)

Příjem samotného kurkuminu v potravě nemá takové zdravotní přínosy, jak je veřejně vnímáno. Špatná biologická dostupnost kurkuminu je primárně způsobena nízkou absorpcí, rychlým metabolismem a rychlou eliminací. Na základě experimentálních dat z provedené klinické studie, ve které Kunati et al. sledovali účinnost per orálně podaného kurkuminu u pacientů s lymfatickým onemocněním, byla potvrzena rychlá biotransformace kurkuminu v organismu. (Kunati et al., 2018) Zlepšení biologické dostupnosti při per orálním podání lze docílit několika mechanismy: použitím analogů (Ismail et al., 2020), kombinací s jinou látkou (Shoba, 1998) nebo zapouzdřením například použitím nanočástic (Liu et al., 2018).

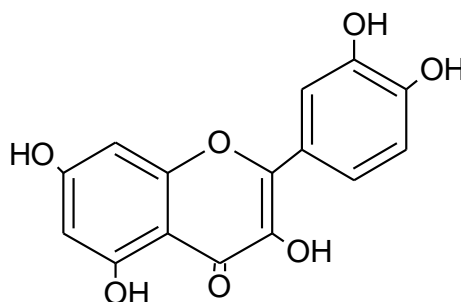
Studie Bava et al. (2011) a Binod et al. (2013) prokázaly antiproliferační, antiangiogenní, antimetastický a pro-apoptický účinek kurkuminu. (Ismail et al., 2019) Zvýšená exprese genu p53 a následná indukce apoptózy nádorových buněk vyvolaná kurkuminem má značný vliv na zlepšení celkového zdraví pacientů s KRK. Z dostupných dat vyplývá, že kurkumin ovlivňuje celou řadu receptorů a má schopnost interferovat s různými buněčnými signálními cestami buď epigeneticky - regulací genové exprese klíčových drah spojených s onemocněním, nebo přímým působením na bioaktivní proteiny.

V rámci několika studií bylo prokázáno, že kurkumin působí hypometylačně na geny a moduluje enzymy HAT a HDAC. Také byla prokázána jeho schopnost regulovat expresi miRNA. V nedávné studii kurkumin způsobil inhibici aktivace DNMT, čímž reaktivoval TSG -RASSF1A u několika různých typů rakovinných buněk. (Chatterjee et al., 2019) Dále bylo prokázáno, že kurkumin je schopen potlačit expresi miR-130a zabraňující aktivaci signální dráhy Wnt/beta-catenin (Dou et al., 2017) a expresi miR-21 vedoucí k potlačení vzniku metastáz u KRK (Akbari et al., 2021).

Terapeutický efekt kurkuminu byl prokázán v rámci několika studiích. Účinek je zprostředkován prostřednictvím regulace transkripčních faktorů jako je například nukleární faktor kappa B (NFκB) ovlivňující reakce imunitního systému spojené s rakovinou. (Gaynor, 2016) Mechanismus působení kurkuminu spočívající v down-regulaci transkripčního faktoru NFκB je zprostředkovaný inhibicí Notch signalizace, která se podílí na proliferaci buněk a apoptóze. Následkem je snížená exprese genů Bcl-2 (protein regulující buněčnou smrt inhibicí či indukci apoptózy), cyklin-D (cyklin-dependetní

proteinkináza, klíčový regulační protein buněčného cyklu) a VEGF (vzniklý protein vegf se podílí na angiogenezi potřebné k přežití a dalšímu růstu nádoru). (Swetha, Keerthana, Rayginia, et al., 2021)

### 3.2.1.2. Kvercetin



**Obrázek 11:** Chemická struktura kvercetinu. Vytvořeno v programu ChemSketch.

Látka spadající do skupiny flavanoidů (3, 3', 4', 5', 7 – pentahydroxyflavon) je obsažena v citrusových plodech, jablkách, hroznech a ve vysokém množství v cibuli. Deriváty kvercetinu patří mezi přirozeně se vyskytující fytochemikálie. Jejich příjem v potravě je spojován s ochranným efektem před rozvojem KRK. Na organismus působí také svými protizánětlivými účinky.

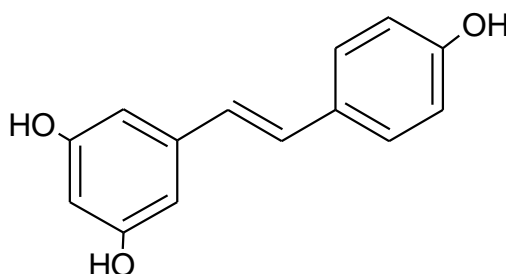
Biodostupnost kvercetinu je relativně nízká kvůli jeho chemické struktuře způsobující špatnou rozpustnost ve vodě. Ovšem pokud se tato látka nachází ve formě glykosidu, absorpce i biologická dostupnost je vyšší. (Kandemir et al., 2022) Vzhledem k těmto vlastnostem se většina současných studií zaměřuje na zvýšení biologické dostupnosti například prostřednictvím metody zapouzdření. (Grgić et al., 2020)

Z publikovaných dat vyplývá, že kvercetin může vyvolat zástavu buněčného cyklu a apoptózu. Kvercetin ovlivňuje transdukční dráhy zapojené do procesu karcinogeneze, které vedou k indukci apoptózy a zároveň inhibici buněčné proliferace. (Swetha et al., 2021) Možnost využití kvercetinu pro léčbu či prevenci rakoviny je odvozena od jeho schopnosti interagovat s regulačními proteiny buněčného cyklu (BC). Proteiny p53 a p21 jsou schopny spustit zástavu BC ve fázi G2/M pomocí aktivace TF p53. Při rakovině jsou právě tyto geny hypometylovány, dochází k potlačení jejich exprese. Ranelletti et al. (2000) pozorovali schopnost kvercetinu inhibovat expresi p21-RAS v buněčných liniích KRK. Aplikace koncentrace 10  $\mu\text{M}$  kvercetinu způsobila snížení hladiny p-21 ras. Kromě hypometilačních účinků testované látky byly sledovány také hladiny mRNA K-ras, které byly účinkem kvercetinu sníženy. V roce 2017 byl výzkumným týmem sledován protirakovinný účinek a antiapoptický účinek kvercetinu. Tým

zjistil, že kvercetin indukuje apoptózu u všech testovaných buněčných rakovinných linií při testovacích koncentracích 10, 20, 40, 80, 120  $\mu\text{M}$ . Při experimentu *in vivo*, který se prováděl na myších s CT-26 tumory, byla prokázána schopnost kvercetinu redukovat objem tumoru. (Hashemzaei et al., 2017)

Ve svém výzkumu Kedhari Sundaram et al. (2019) hodnotili potenciál kvercetinu jako epigenetického modulátoru. V závislosti na dávce kvercetin dokázal potlačit funkci enzymů, DNMT a HDAC. Bylo pozorováno globální snížení hladiny metylace DNA v závislosti na dávce a čase.

### 3.2.1.3. Resveratrol



**Obrázek 12:** Chemická struktura resveratrolu. Vytvořeno v programu ChemSketch.

Resveratrol je rostlinný polyfenol, který se řadí do skupiny stilbenů, nacházející se především ve slupce vinné révy. Přítomný je také v borůvkách, pistáciích, arašidech a brusinkách. Jako většina fytochemikálií vykazuje i resveratrol nízkou biologickou dostupnost při perorálním podání, což omezuje průkaz účinků *in vivo*. Řešením problému může být výzkum nosičů pro resveratrol. Příkladem takového nosiče je chitosan, který zvyšuje absorpci buňkami a také zlepšuje stabilitu resveratrolu v teple a při působení UV záření. Jedna ze studií zkoumající možnosti zvýšení biologické dostupnosti resveratrolu použila nanokrystaly (z angl. nanocrystals). Analýzou plazmatických proteinů byla prokázána efektivnější absorpci při perorálním podání léku u zdravých samců potkanů. (Rawat et al., 2021)

Chemopreventivní účinek resveratrolu ovlivňuje všechny fáze karcinogeneze. Má také silnou antioxidační aktivitu.

Resveratrol působí jako multicílový prostředek při rakovině, neboť moduluje několik buněčných signálních cest, které se podílejí na přežití, proliferaci a tvorbě metastáz. Podle studie Lohse et al. (2018) tato látka ovlivňuje různé signální dráhy, jako jsou STAT3, PI3K/AKT, AMPK a Wnt/ $\beta$ -kateninová. Účinek resveratrolu na Wnt/ $\beta$ -kateninovou dráhu (hraje roli v proliferaci a přežití buněk) byl potvrzen již dříve studií látek z hroznového vína

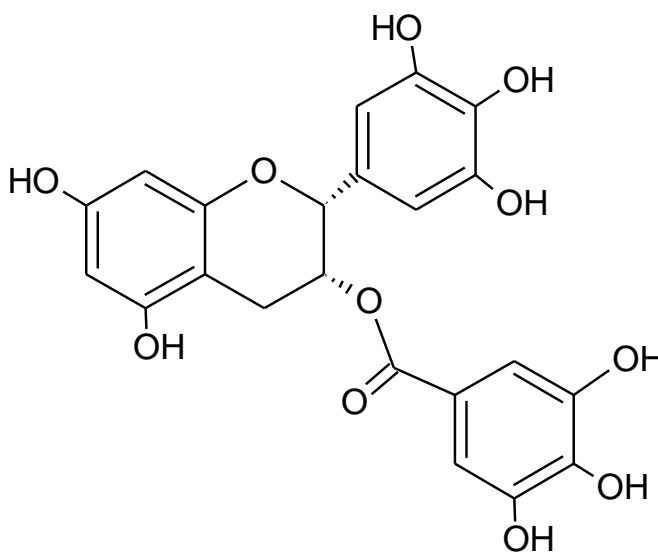


*in vitro*. Reddivari et al. (2016) testovali protirakovinnou účinnost reveratrolu, který byl obsažen v extraktu z hroznových jader, proti KRK i pomocí myšího modelu.

Studie Buhrmannové a kolektivu zkoumala účinek resveratrolu na inhibici fokální adhezivní kinázy (FAK) v buňkách KRK. Výzkumný tým zmiňuje možnou souvislost mezi inhibicí FAK a potlačením aktivace NAD-dependetní deacetylázy sitruiinu-1 (Sirt1) indukovanou samotným reveratrole. Sirt1 je jedním z klíčových molekulárních cílů reveratrolu působícím konformační změnu sitr1, a tak zvýšením jeho aktivity. Up-regulace genu pro Sirt1 má za následek chemoprotektivní účinky u buněk KRK. (Buhrmannová et al., 2017)

Resveratrol reguluje expresi p53, což bylo prokázáno ve studii provedené na buněčných liniích KRK. Aplikace resvaratrolu na testované buňky zvýšila expresi p53, čímž došlo i k promoci apoptózy. (Liu et al., 2019)

#### 3.2.1.4. EGCG



**Obrázek 13:** Chemická struktura EGCG. Vytvořeno v programu ChemSketch.

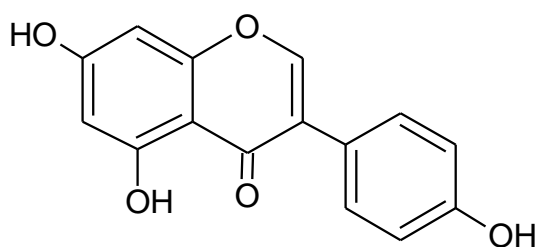
Čaj je populárním nápojem po celém světě a patrně má určitý terapeutický potenciál. Pomocí metod *in vitro* a *in vivo* byly studovány antioxidační a protizánětlivé vlastnosti látek obsažených v čajových listech. (-)-epigalokatechin-3-galát (EGCG) patří mezi hlavní katechiny vyskytující se v čaji, tvoří více jak polovinu celkového množství (50-88 %) EGCG. (Jayasinghe, Udalamaththa, Suetake, Imbulana, 2015) Mnoho studií zmiňuje protirakovinné účinky této látky. K mechanismům, jimiž je daného účinku dosahováno, patří indukce apoptózy,

inhibice buněčné proliferace a buněčného cyklu, dále potlačení oxidačního stresu, angiogeneze, invaze a tvorba metastáz.

V rámci studií se strukturně obdobnými látkami typu EGCG bylo zjištěno, že kruhová struktura polyfenolů je důležitá pro inhibici DNMT. Vytvořením vodíkových vazeb mezi látkou a DNMT vede k potlačení aktivity tohoto enzymu. (Thakur et al., 2014) Další studie zmiňují vliv EGCG na modifikaci histonů. Aplikace EGCG snížila aktivitu HDAC, což zvýšilo globální acetylaci histonových proteinů a také lokální hyperacetylaci histonu H3 na promotorech p21/waf1 (inhibitor buněčné kinázy) a bax. (Bag a Bag, 2018)

Potlačení proliferace buněk KRK (HT-29) bylo potvrzeno ve studii z roku 2020. Již aplikace EGCG o koncentraci 50 µg/ml snížila proliferaci o 61 % po 48 h. Stejně množství látky ve srovnání s kontrolou významně zvýšilo apoptózu testovaných buněk. (Zhang et al., 2020) O rok později byl potvrzen stejný efekt in vitro spolu i s anti-migračními účinky na testované buňky. EGCG vyvolalo snížení exprese STAT3 (výsledný protein ovlivňuje proliferaci, migraci a apoptózu buněk). Výsledky naznačují schopnost EGCG inhibovat migraci buněk způsobem závislým na dávce. Léčba touto látkou vedla také ke snížení Bcl-2 a ke zvýšení E-kadherinu. (Luo et al., 2021) Kombinace se syntetickými inhibitory HDAC (SAHA) zvyšuje anti-metastatický a anti-proliferační potenciál EGCG. (Steed et al., 2020) Kromě sledování účinků na buněčný cyklus, byla Zhangem et al. provedena analýza transkriptomu a metabolomu. Identifikováno bylo 224 genů se zvýšenou expresí (CYP51A1, IL8) a 262 genů se sníženou expresí (STAT1, CMPK2). (Zhang et al., 2020)

### 3.2.1.5. Genistein



**Obrázek 14:** Chemická struktura genisteinu. Vytvořeno v programu ChemSketch.

Genistein (4, 5, 7 – trihydroxyisoflavon) se řadí do skupiny isoflavonů vyskytujících se v sójových bobech a luštěninách. Jádro genisteinu je tvořeno dvěma areny spojenými s dalším uhlíkovým kruhem. (Obrázek 14) Vzhledem ke své chemické struktuře je tato látka ve vodě nerozpustná, má tzv. lipofilní charakter. Modifikací genisteinu – syntézou jeho derivátů, je

možné zvýšit jeho rozpustnost ve vodě, a tím zvýšit i jeho biologickou dostupnost. (Bhat et al., 2021)

Genistein je kromě svých antioxidantních schopností znám interakcí s lidskými (i zvířecími) estrogenovými receptory, díky své podobnosti s estrogenem. Potenciál účinků látky v procesech souvisejících se zabráněním rozvoje rakoviny spočívají v regulaci BC, indukci apoptózy, modulaci signálních drah a inhibici angiogeneze. Kromě protirakovinných účinků byl však pozorován i opačný efekt. Russo et al. (2016) prokázali schopnost genisteinu podporovat maligní růst buněk.

Z epidemiologických studií sledujících konzumaci sójových produktů vyplývá podstatně nižší riziko rozvoje některých typů rakoviny (př. rakovina prsu a prostaty) v asijských zemích ve srovnání se západními zeměmi. (Sak, 2017) Efekt genisteinu byl tedy zkoumán především v rozvoji nádorů s hormonálním pozadím (rakovina prsu, prostaty). Avšak i řada studií se věnovala epigenetickým účinkům genisteinu v ochraně před KRK. Schopnost genisteinu indukovat apoptózu prostřednictvím mechanismů jako je zvýšení exprese BAX a p21, snížení exprese BCL-2 a aktivace kaspázových enzymů.

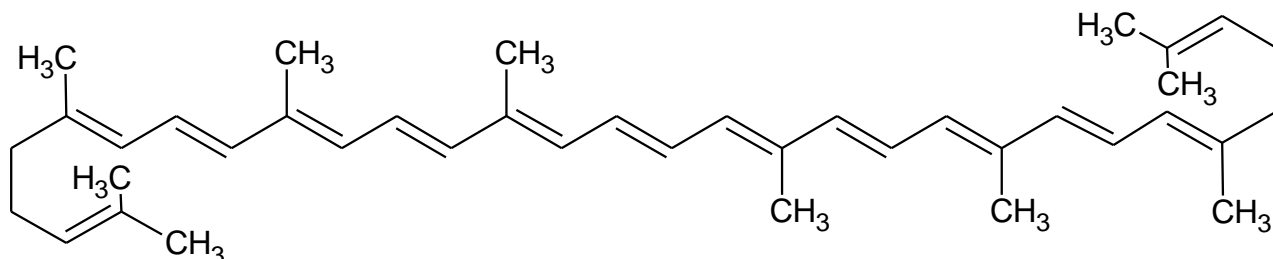
Týmem Zhu et al. (2002), byl zkoumán antiproliferační účinek genisteinu u lidské buněčné linie rakoviny tlustého střeva HT29 (buněčná kolonie), což bylo později potvrzeno i dalšími porovnáními. Studie Shafiee et al. (2016) uvádí mechanismus snížení regulace exprese genu p38 MAPK (p38 mitogenem aktivované proteinkinázy) pozorovatelné snížením hladiny proteinů p38 MAPK v buňkách KRK HT29 (buněčná kolonie). V této studii byly zkoumány kaspázy-3 a p38 mitogen aktivovaná proteinkináza (p38 MAPK) jako hlavní terapeutické cíle na úrovni genové exprese i na hladinách proteinů v buňkách rakoviny tlustého střeva (HT29). Mechanismus genisteinu založený na indukci apoptotické smrti v buňkách HT29 spočívá v aktivaci dráhy kaspázy-3 na transkripční, proteinové a enzymatické úrovni.

Molekulární analýzou, kdy byla studována vazebná interakce genisteinu s aktivními místy proteinu NF- $\kappa$ B, byla prokázána schopnost inhibice NF- $\kappa$ B. (Swetha, Keerthana, Rayginia, et al., 2021) Výsledky výzkumu Kang et al. (2018) odhalily roli genisteinu jako antimetastatického činitele v buňkách KRK.

Studie ukázala slibnou roli genisteinu v kombinaci s chemoterapeutickým lékem FOLFOX k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (Pintova et al., 2019). V jiné pilotní studii bylo zjištěno, že genistein v kombinaci s FOLFOX/FOLFOX-bevacizumabem je bezpečný a tolerovatelný u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s 61,5%

celkovou mírou odpovědi a 11,5 měsíce mediánu přežití bez progresu (Pintova et al., 2019). Proto synergické přístupy využívající genistein mohou v blízké budoucnosti pomoci při léčbě závažných onemocnění, jako je rakovina. (Tuli, 2019)

### 3.2.1.6. Lykopen



*Obrázek 15: Chemická struktura lykopenu. Vytvořeno v programu ChemSketch.*

Lykopen se řadí do skupiny karotenoidů. Tato fytochemikálie se nachází především v rajčatech. Červené a oranžové zbarvení některého ovoce a zeleniny je přisuzováno přítomnosti lykopenu, lipofilního pigmentu. I přesto lze lykopen nalézt v „nečervené“ zelenině jako je petržel a asparágus. Z chemického pohledu se jedná o acyklický tetraterpen (nenasycený uhlovodík s 11 konjugovanými a 2 izolovanými dvojnými vazbami). (**Obrázek 15**) Lykopen se řadí mezi provitamíny vitamínu A.

Biologická dostupnost lykopenu se snižuje v případě patologických stavů (např. CVD) a během stárnutí. Zajímavé je, že v porovnání s ostatními fytochemikáliemi (s antioxidačním účinkem) má lykopen v plazmě nejvyšší koncentraci (po jeho konzumaci). Jako většina fytochemikálií patří i lykopen mezi látky s nízkou toxicitou. Riziková denní dávka nebyla určena, ale již v minulém století se vyskytl případ popisující lykopenemii u ženy, která požívala 2 litry rajčatové šťávy každý den několik let. U ženy byly nalezeny depozity lykopenu v játrech (bez známek dysfunkce jater) a tmavě oranžové zbarvení kůže. Lykopenodermie zmizela 3 týdny po zastavení konzumace rajčatové šťávy (Reich, 1960).

Sloučenina je v povědomí veřejnosti známa jako velmi účinný antioxidant. V posledních několika letech se zájem o tuto fytochemikálii zvýšil nejen díky jejím antioxidačním schopnostem, ale také díky účinkům v prevenci řady onemocnění. (Imran et al., 2020) V případě KRK byl studován inhibiční účinek na proliferaci a progresi buněk.

Účinky lykopenu získaného z rajčat byly sledovány in vitro na modelu buněk HT-29 a HCT-116 KRK. Po aplikaci lykopenu byl potlačen růst buněk KRK a také byla stimulována apoptóza. (Palozza et al., 2007) Další studie, která použila rajčatový digestát (produkt

fermentačního procesu), prokázala potlačení progresu G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> buněčného cyklu *in vitro* a aktivaci apoptotické cesty (indukcí kaspázy-3 a snížením exprese cyklinu D1, Bcl-2 a Bcl-xL). Dále bylo prokázáno, že lykopen inhibuje buněčnou proliferaci v buňkách HT-29 lidského karcinomu tlustého střeva potlačením aktivace Akt, která hraje klíčovou roli v kontrole apoptózy. (Tang et al., 2008)

Již v minulém století bylo publikováno několik studií zkoumající vliv lykopenu na potlačení proliferace rakovinných buněk (zastavení BC v G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>) a na navození apoptózy. (Giovannucci, 1999) Autoři meta analýzy z roku 2016 naznačují, že mezi konzumací potravin bohatých na lykopen či samotného lykopenu a rizikem KRK není významná souvislost. Ze statistických dat vyplývá, že by lykopen měl mít protektivní faktor proti KRK. (RR = 0,88, 95% CI: 0,81-0,96). (Wang et al., 2016) Protektivní faktor se určuje podle hodnoty relativního rizika vystihující vztah mezi expozicí určitého faktoru a zdravotního následku. V případě výsledné hodnoty RR menší než 1 má sledovaná látka (zde se jedná o lykopen) protektivní faktor.

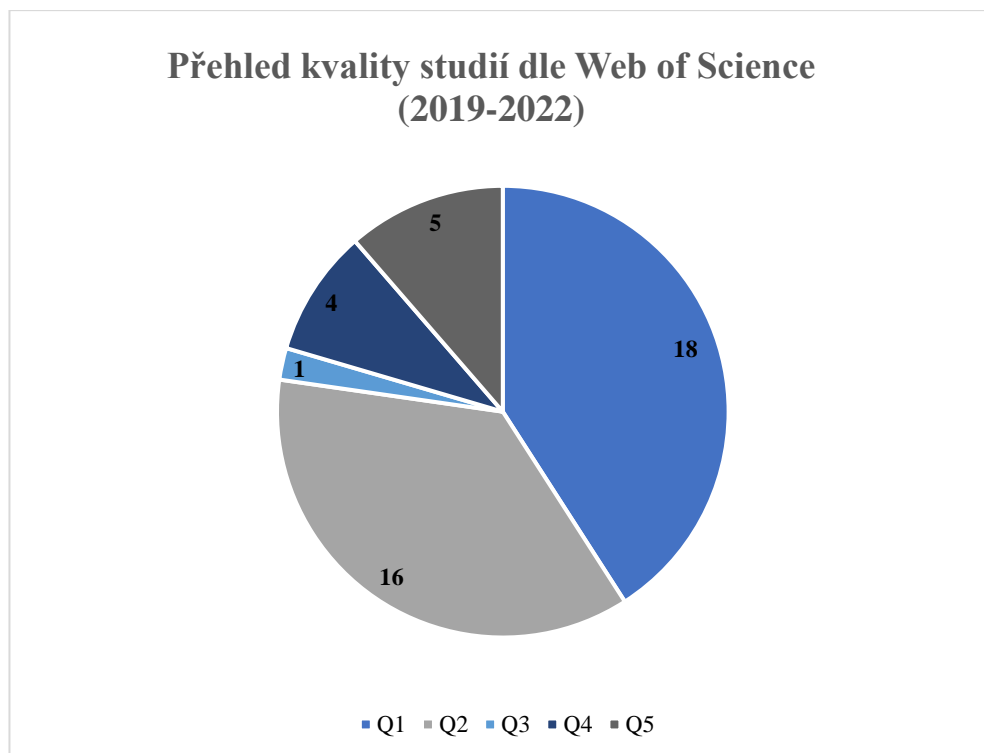
<b>Fytochemikálie</b>	<b>Mechanismus účinku</b>	<b>Literatura</b>
Genistein	Antioxidační enzymy, regulace buněčného cyklu (BC), indukce apoptózy, modulace signálních drah (MAPK, NF-κB, p53, VEGF, Wnt), inhibice angiogeneze	Zhu et al. (2002), Shafiee et al. (2016), Kang et al. (2018)
Kvercetin	Antioxidační enzymy, indukce apoptózy, regulace BC, metabolismus lipidů, NF-κB signalizace,	Ranelletti et al. (2000), Hashemzaei et al. (2017)
Resveratrol	indukce apoptózy, regulace BC, signalizace hormonů, metabolismus lipidů, modulace signálních drah (p53, NFκB)	Buhrmannová et al. (2017), Lohse et al. (2018), Liu et al. (2019) Rawat et al. (2021)
Lykopen	Antioxidační enzymy, regulace BC, modulace signálních drah (Ras, Akt, IGF)	Palozza et al. (2007), Tang et al. (2008), Cellini et al. (2009)
Kurkumin	Antioxidační enzymy, indukce apoptózy, BC, inhibice angiogeneze, modulace signálních drah (p53, Wnt, Notch, VEGF, MAPK, Akt, NFκB)	Sreekanth et al (2011), Vinod et al. (2013), Dou et al. (2017), Akbari et al. (2021)
EGCG	Antioxidační enzymy, indukce apoptózy, BC, inhibice buněčné migrace	Bag a Bag (2018), Zhang et al. (2020), Luo et al. (2021)

**Tabulka 4:** Nalezená literatura zabývající se účinky vybraných fytochemikálií v karcinogenezi KRK.

#### 4. Hodnocení kvality studií

Pro tuto práci byly využity vědecké databáze jako je PubMed, Web of Science, Science Direct a také vyhledávač Google Scholar. Při vyhledávání byly použity termíny vztahující se k tématu fytochemikálií a jejich epigenetickému účinku včetně konkrétních příkladů fytochemických látek. Vzhledem k tomu, že se jedná o poměrně novou problematiku, byly východiskem pro většinu kapitol věnované tomuto tématu elektronické zdroje. V celé práci se objevuje pouze jediný neelektronický knižní zdroj z roku 2016 od doktora M.L. Gaynora. Tato kniha s názvem Plán genové terapie popisuje souvislost mezi změnou jídelníčku a možnou prevencí či léčbou řady chorob, zejména pak nádorových onemocnění. Jelikož se jedná o publikaci populárně naučnou, byly použité části z knihy porovnány i s elektronickými odbornými pracemi.

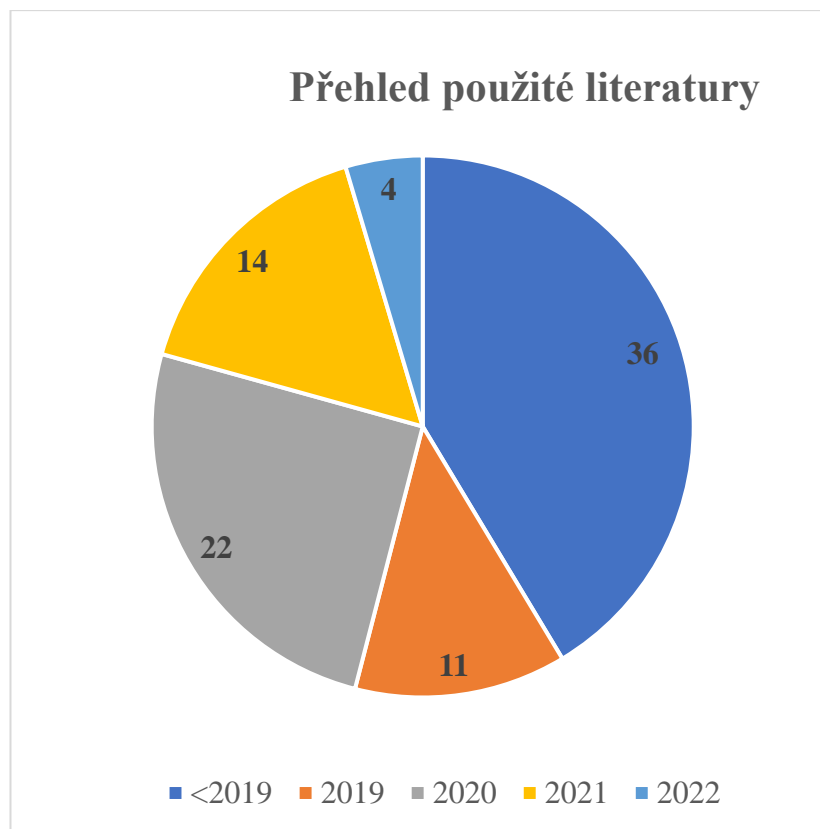
Při výběru jednotlivých studií byla brána v potaz jejich kvalita, která byla zhodnocena podle tzv. impakt faktoru (IF). Tento ukazatel je udáván především odborným časopisům a čím vyšší je hodnota dosaženého IF, tím je práce kvalitnější. Příkladem časopisu s vysokým IF je Nature (IF 44,96 k roku 2018). Dalším měřítkem kvality zdrojů je hodnocení impaktovaných časopisů ve Web of Science podle příslušnosti do jednoho ze 4 kvartilů (Q1, Q2, Q3, Q4). Nejprestižnější časopisy se nacházejí v prvním kvartilu (Q1). Většina použité literatury v této práci má poměrně nízkou hodnotu IF. I když podle hodnocení prestižnosti se jedná o časopisy řadící se do Q1 a Q2. Pro tuto práci byly využity informace nejčastěji z publikací řadících se do Q1. Literatura, u které nebylo hodnocení kvality k dispozici, nepatří mezi kvalitní zdroje (Q5). V této práci se vyskytují informace i z méně kvalitních informačních zdrojů. (viz. **Obrázek 16**)



**Obrázek 16:** Graf přehledu kvality studií vydaných mezi lety 2019-2022.

Pro tuto bakalářskou práci byly vybírány, co nejaktuálnější studie od roku 2019 do roku 2022. Ovšem ne u všech rostlinných látek byly v tomto časovém rozmezí nalezeny konkrétní příklady biochemických mechanismů účinku. Celkem 87 odborných prací bylo použito v kapitolách o epigenetických účincích různých skupin fytochemikálií a o účincích konkrétních fytochemikálií v prevenci KRK. (viz. **Obrázek 17**)





**Obrázek 17:** Koláčový graf s přehledem použité literatury rozdělené podle roku vydání.

Trend četnosti prací na téma fytochemikálií a jejich účinků je značně klesající. Důvodem může být pandemická situace v probíhajících dvou letech (2020-2022), kdy se vědecká veřejnost zaměřila především na vývoj vakcín a studium samotného viru SARS-CoV-2. Dalším faktorem ovlivňujícím nízký počet studií těchto látek může být také nepopularita tohoto tématu. Navíc pro výzkum jsou potřeba značně vysoké finanční částky, a tak při nízké perspektivě studie je získání grantu nepravděpodobné.

Mechanismus účinku fytochemikálií byl zkoumán především před rokem 2019. Při vyhledávání byla většina současných studií zaměřena především na zvýšení biologické dostupnosti konkrétních fytochemických látek.

#### **4.1. Klinické a epidemiologické studie fytochemikálií**

Klinické studie se provádí na základě preklinických důkazů o působení sledované fytochemikálie či na základě epidemiologických pozorování se silnou korelací výskytu určitého onemocnění (DMT2, rakoviny) s fyziologickou hladinou látky nalezené v krvi. V případě nádorových onemocnění se nejprve začíná *in vitro* studii na buněčných liniích, kdy se hodnotí intenzita působení sloučeniny při vyvolání buněčné smrti rakovinných linií, snížení její schopnosti migrovat, napadnout a vrátit signální rámec na netransformovanou buňku. Dále

následují testy *in vivo*, které mají za úkol změřit velikost, počet a stupeň nádorů. Studie *in vitro/in vivo* napomáhají pochopení molekulárních mechanismů chemopreventivních schopností bioaktivních látek. (Swetha, Keerthana, Rayginia, et al., 2021)

Dodnes nebyla provedena žádná komplexní metaanalýza ani řádná kohortová studie, která by sjednotila dostupné důkazy o účincích jednotlivých fytochemikálií ve snižování rizika civilizačních chorob. Metaanalýza z roku 2021 jako první hodnotí ochranou roli pěti běžných fytochemicky bohatých potravin (ořechů, brukvovité zeleniny, citrusových plodů, česneku a rajčat) v prevenci proti KRK. U těchto zmíněných potravin byla pozorována ochranná korelace, ovšem mezi výsledky jednotlivých studií se objevily značné rozdíly, které lze připsat řadě faktorů. Jedním z nich je odlišné srovnávání množství podávaných porcí, tudíž nelze zcela jasně analyzovat odezvu na přijímanou dávku. (Borgaz et al., 2021)

V současné době se výzkum epigenetických mechanismů účinku fytochemických látek nachází ve fázi studií *in vitro*. Nejčastěji používaným typem literatury v této práci bylo review. Jedná se o přehledový článek, který hodnotí a shrnuje informace určitého tématu. Příklad působení jedné z rostlinných látek byl prezentován jednou studií *ex vivo* (biologický test prováděn mimo tělo). Kompletní seznam použitých publikací na téma fytochemikálie vydaných v posledních 4 letech je uveden v grafu (viz. **Obrázek 18**).



**Obrázek 18:** Graf zobrazující typy publikací použité v této práci (rok vydání: 2019-2022).

Z literatury o různých typech fytochemikálií vyplývá, že každá z těchto chemikálií má více účinků a při kombinaci dvou a více sloučenin mají tyto látky aditivní nebo synergický účinek. Ve většině případů jsou fytochemikálie studovány především díky jejich nízké toxicitě. Nevýhoda per orální aplikace fytochemikálií spočívá v nízké biologické dostupnosti, která

může být v mnoha případech zvýšena pomocí metod jako je třeba zapouzdření či použitím analogů dané fytochemické látky.

#### **4.2. Možný směr výzkumu**

Budoucí výzkum by se měl zaměřit na pochopení základních mechanismů pozorovaných účinků a podrobněji prozkoumat potenciální interakce mezi jednotlivými geny a aktivními sloučeninami zkoumaných potravin. Kromě toho by měla být zkoumána povaha pozorovaných nálezů pomocí lineárních a kontinuálních analýz expozice s cílem určit prahové hodnoty a plató v ochranném účinku. Dále by se měly prozkoumat účinky dávky a odezvy při konzumaci hodnocených fytochemicky bohatých potravin či samotných fytochemikálií jako suplementů.

Do budoucna by se měl také brát ohled i na další faktory, které ovlivňují metabolismus fytochemikálií v lidském organismu. Jedním z takových faktorů může být střevní mikrobiom, který je v posledních letech v popředí vědeckého zájmu. Žádná z prací, která byla použita v této práci, neuvádí interakci mezi bakteriemi ve střevech a fytochemických látek. Téměř všechny studie zmiňují nutnost dalšího výzkumu.

## 5. ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo seznámit s pojmem nutrigenomika a objasnit biochemické mechanismy účinku vybraných skupin fytochemikálií v souvislosti s potlačením rozvoje civilizačních onemocnění.

Nutrigenomika se zabývá vlivem potravin na lidský genom. Ke studiu nutrigenomiky jsou zapotřebí obory transkriptomika, proteomika a metabolomika. Těmito nástroji lze sledovat reakce organismu na konkrétní typ výživy. Dieta založena především na rostlinné stravě je spojována s nízkým rizikem rozvoje chronických onemocnění. Látky přirozeně se nacházející v rostlinách jsou fytochemikálie, které mají prokázané účinky na lidské zdraví. Konzumace potravin bohatých na tyto látky je spojena s nižším rizikem rozvoje kardiovaskulárních chorob, DMT2, neurologických chorob a nádorových onemocnění. V popředí zájmu je především význam fytochemikálií jako látek s chemopreventivními účinky. Z velkého množství fytochemikálií nacházejících se v potravě bylo hlouběji prozkoumáno pouze malé množství. Mezi skupiny s prokázanými zdravotními benefity spadají polyfenoly, karotenoidy, saponiny a fytosteroly.

Pozornost byla věnována zejména epigenetickým mechanismům účinku vybraných fytochemikálií v potlačení rozvoje kolorektálního karcinomu. Kolorektální karcinom je jedním z nejčastěji se vyskytujících nádorových onemocnění nejen v České republice, ale i globálně. Při rozvoji rakoviny hraje roli změna metylace DNA na specifických místech chromozomů. Kromě metylace DNA mají na vznik mutací vedoucích k rozvoji onemocnění vliv také modifikace histonů a molekuly miRNA regulující expresi určitých genů spojených s tímto onemocněním. Mezi geny spojené s KRK patří APC, K-RAS, C-MYC, Cox-2, P53 a DCC. Konkrétní látky s prokázanými epigenetickým mechanismem účinku jsou kurkumin, EGCG, resveratrol, kvercetin a lykopen. Všechny uvedené látky se vyznačují schopností potlačit růst rakovinných buněk a navodit buněčnou smrt (apoptózu).

Poslední část práce je věnována zhodnocení kvality studií zabývajících se danou problematikou. Použity byly desítky odborných publikací, z nichž převážnou část tvořily přehledové studie. V současné době se mnoho studií epigenetickým mechanismem účinku konkrétních fytochemikálií nezabývá. Většina prací je věnována zvýšení biologického účinku při perorálním podání či testování účinnosti při kombinaci dvou a více fytochemických látek.

Studium vlivu výživy na potlačení rozvoje řady chronických onemocnění je obtížné, protože se jedná o komplexní problematiku. Vliv na to, jaký efekt bude mít určitá fytochemikálie na jedince, má způsob podání, nutrigenetika (genetické polymorfismy), střevní mikrobiom a také celkový stav organismu. Nutrigenomika je velmi perspektivní obor, který by mohl napomoci s individuálním přístupem při prevenci či samotné léčbě řady onemocnění.

## 6. POUŽITÁ LITERATURA

1. ABSHIRINI, Maryam, Behzad MAHAKI, Fariba BAGHERI, Fereydoun SIASSI, Fariba KOOHDANI a Gity SOTOUDEH. Higher intake of phytochemical-rich foods is inversely related to prediabetes: A case-control study. *International Journal of Preventive Medicine* [online]. 2018, 9(1) [cit. 2022-06-04]. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM\_145\_18. ISSN 2008-7802.
2. AGHABABAYAN, Sama, Zahra SHEIKHI MOBARAKEH, Mostafa QORBANI, Fereshteh ABBASVANDI, Zeinab TIZNOBEYK, Azadeh AMINIANFAR a Gity SOTOUDEH. Dietary Phytochemical Index and Benign Breast Diseases: A Case–Control Study. *Nutrition and Cancer* [online]. 2020, 72(6), 1067-1073 [cit. 2022-06-04]. DOI:10.1080/01635581.2019.1658795. ISSN 0163-5581.
3. AKBARI, Abolfazl, Meghdad SEDAGHAT, Javad HESHMATI, Seidamir Pasha TABAEIAN, Sadegh DEGHANI, Ana Beatriz PIZARRO, Zahra ROSTAMI a Shahram AGAH. Molecular mechanisms underlying curcumin-mediated microRNA regulation in carcinogenesis; Focused on gastrointestinal cancers. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [online]. 2021, 141 [cit. 2022-06-10]. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111849. ISSN 07533322.
4. ARZI, Laleh, Reyhane HOSHYAR, Nazli JAFARZADEH, Gholamhossein RIAZI a Majid SADEGHIZADEH. Anti-metastatic properties of a potent herbal combination in cell and mice models of triple negative breast cancer. *Life Sciences* [online]. 2020, 243 [cit. 2022-06-07]. DOI:10.1016/j.lfs.2019.117245. ISSN 00243205.
5. AZIZ, Ejaz, Riffat BATOOL, Wasim AKHTAR, et al. Xanthophyll: Health benefits and therapeutic insights. *Life Sciences* [online]. 2020, 240 [cit. 2022-06-07]. DOI:10.1016/j.lfs.2019.117104. ISSN 00243205.
6. BAG, Arundhati a Niladri BAG. Tea polyphenols and prevention of epigenetic aberrations in cancer. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* [online]. 2018, 9(1) [cit. 2022-06-10]. DOI:10.4103/jnsbm.JNSBM\_46\_17. ISSN 0976-9668.
7. BAYIR, Ayse Gunes, Huriye Senay KIZILTAN a Abdurrahim KOCYIGIT. Plant Family, Carvacrol, and Putative Protection in Gastric Cancer. *Dietary Interventions in Gastrointestinal Diseases* [online]. Elsevier, 2019, 2019, s. 3-18 [cit. 2022-03-16].. DOI:10.1016/B978-0-12-814468-8.00001-6. ISBN 9780128144688.
8. BÉJAR, Luis M., Miguel GILI, Beatriz INFANTES a Pamela F. MARCOTT. Incidence of colorectal cancer and influence of dietary habits in fifteen European countries from

- 1971 to 2002. *Gaceta Sanitaria* [online]. 2012, 26(1), 69-73 [cit. 2022-05-21]. DOI:10.1016/j.gaceta.2011.04.016. ISSN 02139111.
9. BHAT, Smitha S., Shashanka K. PRASAD, Chandan SHIVAMALLU, Kollur Shiva PRASAD, Asad SYED, Pruthvish REDDY, Charley A. CULL a Raghavendra G. AMACHAWADI. Genistein: A Potent Anti-Breast Cancer Agent. *Current Issues in Molecular Biology* [online]. 2021, 43(3), 1502-1517 [cit. 2022-06-02]. DOI:10.3390/cimb43030106. ISSN 1467-3045.
  10. BORGAS, Pia, Guadalupe GONZALEZ, Kirill VESELKOV a Reza MIRNEZAMI. Phytochemically rich dietary components and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *World Journal of Clinical Oncology* [online]. 2021, 12(6), 482-499 [cit. 2022-06-26]. DOI:10.5306/wjco.v12.i6.482. ISSN 2218-4333.
  11. BORGAS, Pia, Guadalupe GONZALEZ, Kirill VESELKOV a Reza MIRNEZAMI. Phytochemically rich dietary components and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *World Journal of Clinical Oncology* [online]. 2021, 12(6), 482-499 [cit. 2022-03-18]. DOI:10.5306/wjco.v12.i6.482. ISSN 2218-4333.
  12. BRAICU, Cornelia, Nikolay MEHTEROV, Boyan VLADIMIROV, Victoria SARAFIAN, Seyed Mohammad NABAVI, Atanas G. ATANASOV a Ioana BERINDAN-NEAGOE. Nutrigenomics in cancer: Revisiting the effects of natural compounds. *Seminars in Cancer Biology* [online]. 2017, 46, 84-106 [cit. 2022-03-25]. DOI:10.1016/j.semcancer.2017.06.011. ISSN 1044579X.
  13. BRENNAN, Lorraine a Baukje DE ROOS. Nutrigenomics: lessons learned and future perspectives. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2021, 113(3), 503-516 [cit. 2022-03-19]. DOI:10.1093/ajcn/nqaa366. ISSN 0002-9165.
  14. BROZEK-PLUSKA, Beata, Adam DZIKI a Halina ABRAMCZYK. Virtual spectral histopathology of colon cancer - biomedical applications of Raman spectroscopy and imaging. *Journal of Molecular Liquids* [online]. 2020, 303 [cit. 2022-04-01]. DOI:10.1016/j.molliq.2020.112676. ISSN 01677322.
  15. BUHRMANN, Constanze, Parviz SHAYAN, Ajay GOEL a Mehdi SHAKIBAEI. Resveratrol Regulates Colorectal Cancer Cell Invasion by Modulation of Focal Adhesion Molecules. *Nutrients* [online]. 2017, 9(10) [cit. 2022-05-21]. DOI:10.3390/nu9101073. ISSN 2072-6643.

16. CABRAL, Carlos Eduardo a Márcia Regina Simas Torres KLEIN. Phytosterols in the Treatment of Hypercholesterolemia and Prevention of Cardiovascular Diseases. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. [cit. 2022-06-05]. DOI:10.5935/abc.20170158. ISSN 0066-782X.
17. CIESIELSKI, Oskar, Marta BIESIEKIERSKA a Aneta BALCERCZYK. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Alters Histone Acetylation and Methylation and Impacts Chromatin Architecture Profile in Human Endothelial Cells. *Molecules* [online]. 2020, 25(10) [cit. 2022-06-04]. DOI:10.3390/molecules25102326. ISSN 1420-3049.
18. COCOLIN, L. a K. RANTSIOU. MOLECULAR BIOLOGY | Transcriptomics. *Encyclopedia of Food Microbiology* [online]. Elsevier, 2014, 2014, s. 803-807 [cit. 2022-03-22]. DOI:10.1016/B978-0-12-384730-0.00436-5. ISBN 9780123847331.
19. Daly, M.J., Rioux J.D., Schaffner, S.F., Hudson, T.J., Lander, E.S.: High-resolution haplotype structure in the human genome. *Nat Genet.*, 2001, 29, s. 229-231.
20. DI LORENZO, Chiara, Francesca COLOMBO, Simone BIELLA, Creina STOCKLEY a Patrizia RESTANI. Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients* [online]. 2021, 13(1) [cit. 2022-06-04]. DOI:10.3390/nu13010273. ISSN 2072-6643.
21. DOU, Huiqiang, Renhui SHEN, Jianxin TAO, Longchang HUANG, Haoze SHI, Hang CHEN, Yixin WANG a Tong WANG. Curcumin Suppresses the Colon Cancer Proliferation by Inhibiting Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathways via miR-130a. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2017, 8 [cit. 2022-06-10]. DOI:10.3389/fphar.2017.00877. ISSN 1663-9812
22. Dušek, L., Zavoral, M., Májek, O., Ngo, O., Suchánek, Š., Mužík, J., Pavlík, T., Šnajdrová, L., Hejduk, K.: *Kolorektum.cz – Program kolorektálního screeningu v České republice* [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2022. [cit. 2022-05-17]. Dostupný z WWW: <http://www.kolorektum.cz>. ISSN 1804-0888. Verze 1.6f.
23. ELBADAWY, Mohamed, Tatsuya USUI, Hideyuki YAMAWAKI a Kazuaki SASAKI. Emerging Roles of C-Myc in Cancer Stem Cell-Related Signaling and Resistance to Cancer Chemotherapy: A Potential Therapeutic Target Against Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2019, 20(9) [cit. 2022-06-22]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20092340
24. ELEKOFEHINTI, Olusola Olalekan, Opeyemi IWALOYE, Femi OLAWALE a Esther Opeyemi ARIYO. Saponins in Cancer Treatment: Current Progress and Future



- Prospects. *Pathophysiology* [online]. 2021, 28(2), 250-272 [cit. 2022-06-06]. DOI:10.3390/pathophysiology28020017. ISSN 1873-149X.
25. FARDI, Masoumeh, Saeed SOLALI a Majid FARSHDOUSTI HAGH. Epigenetic mechanisms as a new approach in cancer treatment: An updated review. *Genes & Diseases* [online]. 2018, 5(4), 304-311 [cit. 2022-03-13]. DOI:10.1016/j.gendis.2018.06.003. ISSN 2352-3042.
  26. FOUAD, Mariam A., Mohamed M. SAYED-AHMED, Etimad A. HUWAIT, Hafez F. HAFEZ a Abdel-Moneim M. OSMAN. Epigenetic immunomodulatory effect of eugenol and astaxanthin on doxorubicin cytotoxicity in hormonal positive breast Cancer cells. *BMC Pharmacology and Toxicology* [online]. 2021, 22(1) [cit. 2022-06-08]. DOI:10.1186/s40360-021-00473-2. ISSN 2050-6511.
  27. G., Mohan Shankar, Mundanattu SWETHA, C K KEERTHANA, Tennyson P RAYGINIA a Ruby John ANTO. Cancer Chemoprevention: A Strategic Approach Using Phytochemicals. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2022, 12 [cit. 2022-03-30]. DOI:10.3389/fphar.2021.809308. ISSN 1663-9812.
  28. GONZÁLEZ-VALLINAS, Margarita, Marta GONZÁLEZ-CASTEJÓN, Arantxa RODRÍGUEZ-CASADO a Ana RAMÍREZ DE MOLINA. Dietary phytochemicals in cancer prevention and therapy: a complementary approach with promising perspectives. *Nutrition Reviews* [online]. 2013, 71(9), 585-599 [cit. 2022-05-22]. DOI:10.1111/nure.12051. ISSN 00296643.
  29. GRGIĆ, Josipa, Gordana ŠELO, Mirela PLANINIĆ, Marina TIŠMA a Ana BUCIĆ-KOJIĆ. Role of the Encapsulation in Bioavailability of Phenolic Compounds. *Antioxidants* [online]. 2020, 9(10) [cit. 2022-06-04]. DOI:10.3390/antiox9100923. ISSN 2076-3921.
  30. GUAN, Vivienne X., Ali MOBASHERI a Yasmine C. PROBST. A systematic review of osteoarthritis prevention and management with dietary phytochemicals from foods. *Maturitas* [online]. 2019, 122, 35-43 [cit. 2022-06-04]. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.01.005. ISSN 03785122.
  31. HAMAŌ, Makoto, Hisashi MATSUDA, Seikou NAKAMURA, Souichi NAKASHIMA, Shunsuke SEMURA, Saori MAEKUBO, Sachiyo WAKASUGI a Masayuki YOSHIKAWA. Anti-obesity effects of the methanolic extract and chakasaponins from the flower buds of *Camellia sinensis* in mice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [online]. 2011, 19(20), 6033-6041 [cit. 2022-03-24]. DOI:10.1016/j.bmc.2011.08.042. ISSN 09680896.

32. HASHEMZAEI, Mahmoud, Amin Delarami FAR, Arezoo YARI, et al. Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncology Reports* [online]. 2017, 38(2), 819-828 [cit. 2022-05-22]. DOI:10.3892/or.2017.5766. ISSN 1021-335X.
33. HEWLINGS, Susan a Douglas KALMAN. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods* [online]. 2017, 6(10) [cit. 2022-06-10]. DOI:10.3390/foods6100092. ISSN 2304-8158.
34. HU, Hengchang, Yuanhong LEI, Wei ZHANG, Peiyu XIONG, Li SONG, Xiaoqiong LUO, Bo JIA a Fenghua ZHANG. Anti-inflammatory activity and safety of compound glycyrrhizin in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods* [online]. 2022, 91 [cit. 2022-06-07]. DOI:10.1016/j.jff.2022.105004. ISSN 17564646.
35. HUDLIKAR, Rasika R., Davit SARGSYAN, Wenji LI, Renyi WU, Meinizi ZHENG a Ah-Ng KONG. Epigenomic, Transcriptomic, and Protective Effect of Carotenoid Fucoxanthin in High Glucose-Induced Oxidative Stress in Mes13 Kidney Mesangial Cells. *Chemical Research in Toxicology* [online]. 2021, 34(3), 713-722 [cit. 2022-06-07]. DOI:10.1021/acs.chemrestox.0c00235. ISSN 0893-228X.
36. CHATTERJEE, Biji, Krishna GHOSH a Santosh R. KANADE. Curcumin-mediated demethylation of the proximal promoter CpG island enhances the KLF4 recruitment that leads to increased expression of p21Cip1 in vitro. *Journal of Cellular Biochemistry* [online]. 2019, 120(1), 809-820 [cit. 2022-06-10]. DOI:10.1002/jcb.27442. ISSN 0730-2312.
37. CHOI, Kyung-Chul, Myung Gu JUNG, Yoo-Hyun LEE, et al. Epigallocatechin-3-Gallate, a Histone Acetyltransferase Inhibitor, Inhibits EBV-Induced B Lymphocyte Transformation via Suppression of RelA Acetylation. *Cancer Research* [online]. 2009, 69(2), 583-592 [cit. 2022-03-24]. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-2442. ISSN 0008-5472.
38. Imai-Sumida M, Dasgupta P, Kulkarni P, et al. Genistein Represses HOTAIR/Chromatin Remodeling Pathways to Suppress Kidney Cancer [published correction appears in *Cell Physiol Biochem*. 2020;54(6):1249-1250]. *Cell Physiol Biochem*. 2020;54(1):53-70. DOI:10.33594/000000205.
39. IMAM, Zaid, Majd KHASAWNEH, Diana JOMAA, Hira IFTIKHAR a Ziad SAYEDAHMAD. Drug Induced Liver Injury Attributed to a Curcumin Supplement. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine* [online]. 2019, 2019, 1-4 [cit. 2022-06-10]. DOI:10.1155/2019/6029403. ISSN 2090-6528.

40. IMRAN, Muhammad, Fereshteh GHORAT, Iahtisham UL-HAQ, et al. Lycopene as a Natural Antioxidant Used to Prevent Human Health Disorders. *Antioxidants* [online]. 2020, 9(8) [cit. 2022-06-02]. DOI:10.3390/antiox9080706. ISSN 2076-3921.
41. ISMAIL, Nor Isnida, Iekhsan OTHMAN, Faridah ABAS, Nordin H. LAJIS a Rakesh NAIDU. Mechanism of Apoptosis Induced by Curcumin in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2019, 20(10) [cit. 2022-06-10]. DOI:10.3390/ijms20102454. ISSN 1422-0067.
42. JAYASINGHE, C D, Avlk UDALAMATHTHA, I SUETAKE a I B P S IMBULANA. Dietary Phytochemicals as Epi-drugs: Role in Modulating the Epigenetic Mechanisms of Human Diseases. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research* [online]. 2015, 31 December 2015, 7(1), 50-58 [cit. 2021-11-06]. ISSN 0976 822X.
43. JEEPIPALLI, Syam P.K., Bin DU, Uteuliyev Y. SABITALIYEVICH a Baojun XU. New insights into potential nutritional effects of dietary saponins in protecting against the development of obesity. *Food Chemistry* [online]. 2020, 318 [cit. 2022-06-07]. DOI:10.1016/j.foodchem.2020.126474. ISSN 03088146.
44. KANDEMIR, Kevser, Merve TOMAS, David Julian MCCLEMENTS a Esra CAPANOGLU. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability. *Trends in Food Science & Technology* [online]. 2022, 119, 192-200 [cit. 2022-06-04]. DOI:10.1016/j.tifs.2021.11.032. ISSN 09242244.
45. KAPUT, Jim, Giuditta PEROZZI, Marijana RADONJIC a Fabio VIRGILI. Propelling the paradigm shift from reductionism to systems nutrition. *Genes & Nutrition* [online]. 2017, 12(1) [cit. 2022-03-19]. DOI:10.1186/s12263-016-0549-8. ISSN 1555-8932.
46. KEDHARI SUNDARAM, Madhumitha, Arif HUSSAIN, Shafiul HAQUE, Ritu RAINA a Nazia AFROZE. Quercetin modifies 5'CpG promoter methylation and reactivates various tumor suppressor genes by modulating epigenetic marks in human cervical cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry* [online]. 2019, 120(10), 18357-18369 [cit. 2022-06-10]. DOI:10.1002/jcb.29147. ISSN 0730-2312.
47. KOPEC, Rachel E. a Mark L. FAILLA. Recent advances in the bioaccessibility and bioavailability of carotenoids and effects of other dietary lipophiles. *Journal of Food Composition and Analysis* [online]. 2018, 68, 16-30 [cit. 2022-06-07]. DOI:10.1016/j.jfca.2017.06.008. ISSN 08891575.
48. KUNATI, Sandeep R., Shuming YANG, Basem M. WILLIAM a Yan XU. An LC-MS/MS method for simultaneous determination of curcumin, curcumin glucuronide and

- curcumin sulfate in a phase II clinical trial. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2018, 156, 189-198 [cit. 2022-06-10]. DOI:10.1016/j.jpba.2018.04.034. ISSN 07317085.
49. KUNZOVÁ, Šárka a Drahoslava HRUBÁ. Health and Behaviour Part I - Lifestyle and Disease. *Hygiena* [online]. 2013, 58(1), 23-28 [cit. 2022-03-11]. DOI:10.21101/hygiena.a0958. ISSN 18026281.
  50. LEVINE, Arnold J., Wenwei HU a Zhaohui FENG. Tumor Suppressor Genes. *The Molecular Basis of Cancer* [online]. Elsevier, 2008, 2008, s. 31-38 [cit. 2022-06-25]. DOI:10.1016/B978-141603703-3.10003-2. ISBN 9781416037033.
  51. LI, Tingting, Xiangdong LI, Heyu MENG, Lili CHEN a Fanbo MENG. ACSL1 affects Triglyceride Levels through the PPAR $\gamma$  Pathway. *International Journal of Medical Sciences* [online]. 2020, 17(6), 720-727 [cit. 2022-06-08]. DOI:10.7150/ijms.42248. ISSN 1449-1907.
  52. LI, Xiang, Lianghou WANG, Xiaocheng CAO, Lingli ZHOU, Chang XU, Yinghong CUI, Yebei QIU a Jianguo CAO. Casticin inhibits stemness of hepatocellular carcinoma cells via disrupting the reciprocal negative regulation between DNMT1 and miR-148a-3p. *Toxicology and Applied Pharmacology* [online]. 2020, 396 [cit. 2022-06-05]. DOI:10.1016/j.taap.2020.114998. ISSN 0041008X.
  53. LI, Xiang, Yan XIN, Yuqian MO, Pavel MAROZIK, Taiping HE a Honghui GUO. The Bioavailability and Biological Activities of Phytosterols as Modulators of Cholesterol Metabolism. *Molecules* [online]. 2022, 27(2) [cit. 2022-06-05]. DOI:10.3390/molecules27020523. ISSN 1420-3049.
  54. LIPSKÁ, Ludmila a Vladimír VISOKAI. Recidiva kolorektálního karcinomu: komplexní přístup z pohledu chirurga. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3026-4.
  55. LIU, Chun, Xiaoquan YANG, Wei WU, Zhao LONG, Huaxi XIAO, Feijun LUO, Yingbin SHEN a Qinlu LIN. Elaboration of curcumin-loaded rice bran albumin nanoparticles formulation with increased in vitro bioactivity and in vivo bioavailability. *Food Hydrocolloids* [online]. 2018, 77, 834-842 [cit. 2022-06-10]. DOI:10.1016/j.foodhyd.2017.11.027. ISSN 0268005X.
  56. LIU, Zhonglun, Xiaohong WU, Jingjing LV, Hui SUN a Feiqin ZHOU. Resveratrol induces p53 in colorectal cancer through SET7/9. *Oncology Letters* [online]. 2019 [cit. 2022-06-05]. DOI:10.3892/ol.2019.10034. ISSN 1792-1074.
  57. LÓPEZ-GARCÍA, Gabriel, Antonio CILLA, Reyes BARBERÁ a Amparo ALEGRÍA. Anti-Inflammatory and Cytoprotective Effect of Plant Sterol and

- Galactooligosaccharides-Enriched Beverages in Caco-2 Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [online]. 2020, 68(7), 1862-1870 [cit. 2022-06-05]. DOI:10.1021/acs.jafc.9b03025. ISSN 0021-8561.
58. Lorraine Brennan, Baukje de Roos, Nutrigenomics: lessons learned and future perspectives, *The American Journal of Clinical Nutrition*, svazek 113, číslo 3, březen 2021, strany 503–516
59. LOSADA-ECHEBERRÍA, María, María HERRANZ-LÓPEZ, Vicente MICOL a Enrique BARRAJÓN-CATALÁN. Polyphenols as Promising Drugs against Main Breast Cancer Signatures. *Antioxidants* [online]. 2017, 6(4) [cit. 2022-06-07]. DOI:10.3390/antiox6040088. ISSN 2076-3921.
60. LUO, Ke-Wang, Jun XIA, Bao-Hui CHENG, Han-Chao GAO, Li-Wu FU a Xin-Le LUO. Tea polyphenol EGCG inhibited colorectal-cancer-cell proliferation and migration via downregulation of STAT3 . *Gastroenterology Report* [online]. 2021, 9(1), 59-70 [cit. 2022-06-10]. DOI:10.1093/gastro/goaa072. ISSN 2052-0034.
61. MAEDA, Tomomi, Akira HONDA, Toshio ISHIKAWA, et al. A SNP of NPC1L1 Affects Cholesterol Absorption in Japanese. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* [online]. 2010, 17(4), 356-360 [cit. 2022-06-05]. DOI:10.5551/jat.2451. ISSN 1880-3873.
62. MATHERS, John C. Nutrigenomics in the modern era. *Proceedings of the Nutrition Society* [online]. 2017, 76(3), 265-275 [cit. 2022-03-19]. DOI:10.1017/S002966511600080X. ISSN 0029-6651.
63. MENDOZA, Nadia a Eleazar M. Escamilla SILVA. Introduction to Phytochemicals: Secondary Metabolites from Plants with Active Principles for Pharmacological Importance. ASAO, Toshiki a Md ASADUZZAMAN, ed. *Phytochemicals - Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention* [online]. InTech, 2018, 2018-11-07 [cit. 2022-06-26]. DOI:10.5772/intechopen.78226. ISBN 978-1-78984-377-4.
64. MICHEL, Maurice, Leonard KAPS, Annett MADERER, Peter R. GALLE a Markus MOEHLER. The Role of p53 Dysfunction in Colorectal Cancer and Its Implication for Therapy. *Cancers* [online]. 2021, 13(10) [cit. 2022-06-25]. DOI:10.3390/cancers13102296. ISSN 2072-6694.
65. MU, Li-Hua, Li-Hua WANG, Teng-Fei YU, Yu-Ning WANG, Hong YAN, Ping LIU, Can YAN a Valentina PALLOTTINI. Triterpenoid Saponin AG8 from *Ardisia gigantifolia* stapf. Induces Triple Negative Breast Cancer Cells Apoptosis through

- Oxidative Stress Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [online]. 2020, 2020, 1-11 [cit. 2022-06-06]. DOI:10.1155/2020/7963212. ISSN 1942-0994.
66. NASIR, Ayesha, Mir. M. Hassan BULLO, Zaheer AHMED, et al., 2020. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [online]. 60(8), 1375-1387 [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.1080/10408398.2019.1571480. ISSN 1040-8398.
  67. NEEHA, V. S. a Priyamvadah KINTH. Nutrigenomics research: a review. *Journal of Food Science and Technology* [online]. 2013, 50(3), 415-428 [cit. 2022-03-19]. DOI:10.1007/s13197-012-0775-z. ISSN 0022-1155.
  68. NGUYEN, Ha a Hong-Quan DUONG. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy (Review). *Oncology Letters* [online]. 2018 [cit. 2022-06-25]. DOI:10.3892/ol.2018.8679. ISSN 1792-1074.
  69. NOWAK, Ewa, Daniel SYPNIEWSKI a Ilona BEDNAREK. Morin exerts anti-metastatic, anti-proliferative and anti-adhesive effect in ovarian cancer cells: an in vitro studies. *Molecular Biology Reports* [online]. 2020, 47(3), 1965-1978 [cit. 2022-06-04]. DOI:10.1007/s11033-020-05293-x. ISSN 0301-4851.
  70. OSTLUND, Richard E. P HYTOSTEROLS IN H UMAN N UTRITION. *Annual Review of Nutrition* [online]. 2002, 22(1), 533-549 [cit. 2022-06-07]. DOI:10.1146/annurev.nutr.22.020702.075220. ISSN 0199-9885.
  71. PALOZZA, Paola, Diana BELLOVINO, Rossella SIMONE, Alma BONINSEGNA, Francesco CELLINI, Giovanni MONASTRA a Sancia GAETANI. Effect of  $\beta$ -carotene-rich tomato lycopene  $\beta$ -cyclase ( tley-b ) on cell growth inhibition in HT-29 colon adenocarcinoma cells. *British Journal of Nutrition* [online]. 2009, 102(2), 207-214 [cit. 2022-06-26]. DOI:10.1017/S0007114508169902. ISSN 0007-1145
  72. PANDEY, Mitali, Sanjeev SHUKLA a Sanjay GUPTA. Promoter demethylation and chromatin remodeling by green tea polyphenols leads to re-expression of GSTP1 in human prostate cancer cells. *International Journal of Cancer* [online]. 2010, NA-NA [cit. 2022-03-24]. DOI:10.1002/ijc.24988. ISSN 00207136.
  73. PENG, Cheng, Oana A. ZELEZNIK, Katherine H. SHUTTA, et al. A Metabolomics Analysis of Circulating Carotenoids and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* [online]. 2022, 31(1), 85-96 [cit. 2022-06-05]. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-21-0837. ISSN 1055-9965.
  74. PINTOVA, Sofya, Sirish DHARMUPARI, Erin MOSHIER, Nicole ZUBIZARRETA, Celina ANG a Randall F. HOLCOMBE. Genistein combined with FOLFOX or

- FOLFOX–Bevacizumab for the treatment of metastatic colorectal cancer: phase I/II pilot study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [online]. 2019, 84(3), 591-598 [cit. 2022-06-26]. DOI:10.1007/s00280-019-03886-3. ISSN 0344-5704.
75. PRICCI, Maria, Bruna GIRARDI, Floriana GIORGIO, Giuseppe LOSURDO, Enzo IERARDI a Alfredo DI LEO. Curcumin and Colorectal Cancer: From Basic to Clinical Evidences. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, 21(7) [cit. 2022-06-02]. DOI:10.3390/ijms21072364. ISSN 1422-0067.
  76. RAJENDRAN, Praveen, Emily HO, David E WILLIAMS a Roderick H DASHWOOD. Dietary phytochemicals, HDAC inhibition, and DNA damage/repair defects in cancer cells. *Clinical Epigenetics* [online]. 2011, 3(1) [cit. 2022-06-26]. DOI:10.1186/1868-7083-3-4. ISSN 1868-7075.
  77. Rakovina. GAYNOR, Mitchell L. *Plán genové terapie*. Přeložil Jan KOZÁK. V Brně: Jota, 2016, s. 150-162. ISBN 978-80-7462-980-8.
  78. Ranelletti, F.O., Maggiano, N., Serra, F.G., Ricci, R., Larocca, L.M., Lanza, P., Scambia, G., Fattorossi, A., Capelli, A. and Piantelli, M. (2000), Quercetin inhibits p21-RAS expression in human colon cancer cell lines and in primary colorectal tumors. *Int. J. Cancer*, 85: 438-445. DOI:10.1002/(SICI)1097-0215(20000201)85:3<438::AID-IJC22>3.0.CO;2-F.
  79. RAWAT, Divya, Saurabh Kumar CHHONKER, Rayees Ahmad NAIK a Raj Kumar KOIRI. Modulation of antioxidant enzymes, SIRT1 and NF- $\kappa$ B by resveratrol and nicotinamide in alcohol-aflatoxin B1-induced hepatocellular carcinoma. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* [online]. 2021, 35(1) [cit. 2022-06-04]. DOI:10.1002/jbt.22625. ISSN 1095-6670.
  80. RAWAT, Neeraj Kumar, Arun TORRIS, Suresh BHAT, Kakasaheb MAHADIK a Sharvil PATIL. Resveratrol Loaded Cubic Phase Nanoparticles with Enhanced Oral Bioavailability. *BioNanoScience* [online]. 2021, 11(4), 1108-1118 [cit. 2022-06-05]. DOI:10.1007/s12668-021-00892-9. ISSN 2191-1630.
  81. RHIOUANI, Hamid, Jaouad EL-HILALY, Zafar H. ISRAILI a Badiâa LYOUSSEI. Acute and sub-chronic toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Herniaria glabra* in rodents. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2008, 118(3), 378-386 [cit. 2022-06-27]. DOI:10.1016/j.jep.2008.05.009. ISSN 03788741.
  82. RIBEIRO, Priscila Vaz de Melo, Patrícia Amaro ANDRADE, Helen Hermana Miranda HERMSDORFF, Carolina Araújo DOS SANTOS, Rosângela Minardi Mitre COTTA, Juliana de Assis Silva Gomes ESTANISLAU, Aline Aparecida de Oliveira CAMPOS

- a Carla de Oliveira Barbosa ROSA. Dietary non-nutrients in the prevention of non-communicable diseases: Potentially related mechanisms. *Nutrition* [online]. 2019, 66, 22-28 [cit. 2022-03-23]. DOI:10.1016/j.nut.2019.03.016. ISSN 08999007.
83. ROCK, Cheryl L., Jennifer L. LOVALVO, Curt EMENHISER, Mack T. RUFFIN, Shirley W. FLATT a Steven J. SCHWARTZ. Bioavailability of  $\beta$ -Carotene Is Lower in Raw than in Processed Carrots and Spinach in Women. *The Journal of Nutrition* [online]. 1998, 128(5), 913-916 [cit. 2022-06-07]. DOI:10.1093/jn/128.5.913. ISSN 0022-3166.
  84. ROWLES, Joe L. a John W. ERDMAN. Carotenoids and their role in cancer prevention. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* [online]. 2020, 1865(11) [cit. 2022-03-25]. DOI:10.1016/j.bbalip.2020.158613. ISSN 13881981.
  85. RUSKOVSKA, T., V. MAKSIMOVA a D. MILENKOVIC. Polyphenols in human nutrition: from the in vitro antioxidant capacity to the beneficial effects on cardiometabolic health and related inter-individual variability – an overview and perspective. *British Journal of Nutrition* [online]. 2020, 123(3), 241-254 [cit. 2022-03-13]. DOI: 10.1017/S0007114519002733. ISSN 0007-1145.
  86. Sak K. Epidemiological Evidences on Dietary Flavonoids and Breast Cancer Risk: A Narrative Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(9):2309-2328. Published 2017 Sep 27. DOI:10.22034/APJCP.2017.18.9.2309
  87. SALEHI, Bahare, Cristina QUISPE, Javad SHARIFI-RAD, et al. Phytosterols: From Preclinical Evidence to Potential Clinical Applications. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2021, 11 [cit. 2022-06-05]. DOI:10.3389/fphar.2020.599959. ISSN 1663-9812.
  88. SALEHI-SAHLABADI, Ammar, Hamed Kord VARKANEH, Farnaz SHAHDADIAN, et al. Effects of Phytosterols supplementation on blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and insulin levels in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* [online]. 2020, 19(1), 625-632 [cit. 2022-06-08]. DOI:10.1007/s40200-020-00526-z. ISSN 2251-6581.
  89. SALES, N. M. R., P. B. PELEGRINI a M. C. GOERSCH. Nutrigenomics: Definitions and Advances of This New Science. *Journal of Nutrition and Metabolism* [online]. 2014, 2014, 1-6 [cit. 2022-03-19]. DOI:10.1155/2014/202759. ISSN 2090-0724.



90. SEIFERT, Bohumil, Norbert KRÁL, Ondřej MÁJEK a Štěpán SUCHÁNEK. Screening kolorektálního karcinomu. 2., rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, [2015]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-444-9.
91. SELVAKUMAR, Priyanga, Aja BADGELEY, Paige MURPHY, Hina ANWAR, Urvashi SHARMA, Katharine LAWRENCE a Ashakumary LAKSHMIKUTTYAMMA. Flavonoids and Other Polyphenols Act as Epigenetic Modifiers in Breast Cancer. *Nutrients* [online]. 2020, 12(3) [cit. 2022-06-05]. DOI:10.3390/nu12030761. ISSN 2072-6643.
92. Shafiee G, Saidijam M, Tavilani H, Ghasemkhani N, Khodadadi I. Genistein Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation of HT29 Colon Cancer Cells. *Int J Mol Cell Med*. 2016;5(3):178-191.
93. SHANKAR, Eswar, Rajnee KANWAL, Mario CANDAMO a Sanjay GUPTA. Dietary phytochemicals as epigenetic modifiers in cancer: Promise and challenges. *Seminars in Cancer Biology* [online]. 2016, 40-41, 82-99 [cit. 2022-05-25]. 10.1016/j.semcancer.2016.04.002. ISSN 1044579X.
94. SHOBA, Guido, David JOY, Thangam JOSEPH, M. MAJEED, R. RAJENDRAN a P. SRINIVAS. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Medica* [online]. 1998, 64(04), 353-356 [cit. 2022-06-10]. DOI:10.1055/s-2006-957450. ISSN 0032-0943.
95. SCHEPERS, Melissa, Nikita MARTENS, Assia TIANE, Kenneth VANBRABANT, Hong-Bing LIU, Dieter LÜTJOHANN, Monique MULDER a Tim VANMIERLO. Edible seaweed-derived constituents: an undisclosed source of neuroprotective compounds. *Neural Regeneration Research* [online]. 2020, 15(5) [cit. 2022-06-05]. DOI:10.4103/1673-5374.268894. ISSN 1673-5374.
96. SREEKANTH, C N, S V BAVA, E SREEKUMAR a R J ANTO. Molecular evidences for the chemosensitizing efficacy of liposomal curcumin in paclitaxel chemotherapy in mouse models of cervical cancer. *Oncogene* [online]. 2011, 30(28), 3139-3152 [cit. 2022-05-29]. DOI:10.1038/onc.2011.23. ISSN 0950-9232.
97. STEED, KAYLA L., HARRISON R. JORDAN a TRYGVE O. TOLLEFSBOL. SAHA and EGCG Promote Apoptosis in Triple-negative Breast Cancer Cells, Possibly Through the Modulation of cIAP2. *Anticancer Research* [online]. 2019, 40(1), 9-26 [cit. 2022-06-05]. DOI:10.21873/anticancer.13922. ISSN 0250-7005.

98. SURGUCHOV, Andrei, Libby BERNAL a Alexei A. SURGUCHEV. Phytochemicals as Regulators of Genes Involved in Synucleinopathies. *Biomolecules* [online]. 2021, 11(5) [cit. 2022-06-26]. DOI:10.3390/biom11050624. ISSN 2218-273X.
99. TANG, Feng-Yao, Chung-Jin SHIH, Li-Hao CHENG, Hsin-Jung HO a Hung-Jiun CHEN. Lycopene inhibits growth of human colon cancer cells via suppression of the Akt signaling pathway. *Molecular Nutrition & Food Research* [online]. 2008, 52(6), 646-654 [cit. 2022-06-26]. DOI:10.1002/mnfr.200700272. ISSN 16134125.
100. TLÁSKAL, Petr. Nutrigenomika v koncepci časné dětské výživy. *Pediatric pro praxi* [online]. 2010, 2010, 11(6), 380-384 [cit. 2022-02-01]. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2010/06/08.pdf>
101. TRUJILLO, Elaine, Cindy DAVIS a John MILNER. Nutrigenomics, Proteomics, Metabolomics, and the Practice of Dietetics. *Journal of the American Dietetic Association* [online]. 2006, 106(3), 403-413 [cit. 2022-05-21]. DOI:10.1016/j.jada.2005.12.002. ISSN 00028223.
102. TULI, Hardeep Singh, Muobarak Jaber TUORKEY, Falak THAKRAL, et al. Molecular Mechanisms of Action of Genistein in Cancer: Recent Advances. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2019, 10 [cit. 2022-06-02]. DOI:10.3389/fphar.2019.01336. ISSN 1663-9812.
103. TUREK, Bohumil, Petr ŠÍMA a Irena MICHALOVÁ. *Vyvážená strava a zdraví*. Praha: Sdružení českých spotřebitelů, z.ú., [2016]. Jak poznáme kvalitu?. ISBN isbn978-80-88019-14-5.
104. VAN OMMEN, Ben, Duccio CAVALLIERI, Helen M. ROCHE, Ulla I. KLEIN a Hannelore DANIEL. The challenges for molecular nutrition research 4: the “nutritional systems biology level”. *Genes & Nutrition* [online]. 2008, 3(3-4), 107-113 [cit. 2022-03-19]. DOI: 10.1007/s12263-008-0090-5. ISSN 1555-8932.
105. VAN VLIET, J., N. A. OATES a E. WHITELAW. Epigenetic mechanisms in the context of complex diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences* [online]. 2007, 64(12), 1531-1538 [cit. 2022-03-25]. DOI:10.1007/s00018-007-6526-z. ISSN 1420-682X.
106. VINOD, B S, J ANTONY, H H NAIR, V T PULIYAPPADAMBAM, M SAIKIA, S SHYAM NARAYANAN, A BEVIN a R JOHN ANTO. Mechanistic evaluation of the signaling events regulating curcumin-mediated chemosensitization of breast cancer cells to 5-fluorouracil. *Cell Death & Disease* [online]. 2013, 4(2), e505-e505 [cit. 2022-05-29]. DOI:10.1038/cddis.2013.26. ISSN 2041-4889.

107. WENG, Wenhao a Ajay GOEL. Curcumin and colorectal cancer: An update and current perspective on this natural medicine. *Seminars in Cancer Biology* [online]. 2022, 80, 73-86 [cit. 2022-04-08]. DOI:10.1016/j.semcancer.2020.02.011. ISSN 1044579X.
108. What Is Epigenetics? AN OVERVIEW OF EPIGENETIC REGULATIONS AND ANALYSIS TOOLS. *ZYMO RESEARCH: The Beauty of Science is to Make Things Simple* [online]. [cit. 2022-02-26].
109. XIE, Ruting, Yongzhi YANG, Huizhen ZHANG, et al. C-Myb and its Effector COX-2 as an Indicator Associated with Prognosis and Therapeutic Outcome in Colorectal Cancer. *Journal of Cancer* [online]. 2019, 10(7), 1601-1610 [cit. 2022-06-22]. DOI:10.7150/jca.27261. ISSN 1837-9664.
110. YADAV, Dinesh, Aiman TANVEER, Neha MALVIYA a Sangeeta YADAV. Overview and Principles of Bioengineering. *Omics Technologies and Bio-Engineering* [online]. Elsevier, 2018, 2018, s. 3-23 [cit. 2022-03-22]. DOI:10.1016/B978-0-12-804659-3.00001-4. ISBN 9780128046593.
111. YANG, Xiaochen, Xingjiang XIONG, Heran WANG a Jie WANG. Protective Effects of Panax Notoginseng Saponins on Cardiovascular Diseases: A Comprehensive Overview of Experimental Studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [online]. 2014, 2014, 1-13 [cit. 2022-03-24]. DOI:10.1155/2014/204840. ISSN 1741-427X.
112. YAO, Minna, Ruili LI, Zhifu YANG, et al. PP9, a steroidal saponin, induces G2/M arrest and apoptosis in human colorectal cancer cells by inhibiting the PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  pathway. *Chemico-Biological Interactions* [online]. 2020, 331 [cit. 2022-06-06]. DOI:10.1016/j.cbi.2020.109246. ISSN 00092797.
113. ZHANG, Xuan-Ming, Xiao-Bin LI, Shan-Shan ZHANG, et al. LC-MS/MS Identification of Novel Saponins from the Viscera of Sea Cucumber *Apostichopus japonicus*. *Chemistry of Natural Compounds* [online]. 2018, 54(4), 721-725 [cit. 2022-06-06]. DOI:10.1007/s10600-018-2454-4. ISSN 0009-3130.
114. ZHANG, ZEWEI, HAITAO CHEN, CHAO XU, et al. Curcumin inhibits tumor epithelial-mesenchymal transition by downregulating the Wnt signaling pathway and upregulating NKD2 expression in colon cancer cells. *Oncology Reports* [online]. 2016, 35(5), 2615-2623 [cit. 2022-06-10]. DOI:10.3892/or.2016.4669. ISSN 1021-335X.
115. ZHANG, Zheyu, Sifang ZHANG, Jingjing YANG, Pengji YI, Panpan XU, Min YI a Weijun PENG. Integrated transcriptomic and metabolomic analyses to characterize

the anti-cancer effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate in human colon cancer cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* [online]. 2020, 401 [cit. 2022-06-10]. DOI:10.1016/j.taap.2020.115100. ISSN 0041008X.

116. ZHU, Qianlong, Jeremy MEISINGER, David H. Van THIEL, Yang ZHANG a Sohrab MOBARHAN. Effects of Soybean Extract on Morphology and Survival of Caco-2, SW620, and HT-29 Cells. *Nutrition and Cancer* [online]. 2002, 42(1), 131-140 [cit. 2022-06-27]. DOI:10.1207/S15327914NC421\_18. ISSN 0163-5581.
117. ZIA-UL-HAQ, Muhammad. Past, Present and Future of Carotenoids Research. ZIA-UL-HAQ, Muhammad, Saikat DEWANJEE a Muhammad RIAZ, ed. *Carotenoids: Structure and Function in the Human Body* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2021, 2021-02-18, s. 827-854 [cit. 2022-06-07]. DOI:10.1007/978-3-030-46459-2\_28. ISBN 978-3-030-46458-5.

## 7. SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1:</b> <i>Techniky využívané v rámci nutrigenomického výzkumu zabývajícího se vztahem mezi výživou a zdravotním stavem organismu. (Lorraine Brennan, Baukje de Roos, 2021)</i> .....	13
<b>Obrázek 2:</b> <i>Klasifikace fytochemikálií s možnými zdravotně preventivními účinky. (Bayir, Kiziltan, Kocyigit, 2019)</i> .....	17
<b>Obrázek 3:</b> <i>Úrovně epigenetických regulací, upraveno podle webové stránky “Zymo Research” dostupné online: <a href="https://www.zymoresearch.com/pages/what-is-epigenetics">https://www.zymoresearch.com/pages/what-is-epigenetics</a> (přístup 26.2. 2022)</i> .....	19
<b>Obrázek 4:</b> <i>Metylace úseku genů (CpG ostrůvky) normální funkce a vznik rakoviny, převzato z: <a href="https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/04_epigenet.html">https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/04_epigenet.html</a> (přístup 17.3.2022)</i> .....	20
<b>Obrázek 5:</b> <i>Rozdělení polyfenolů (Losada-Echeberria et al., 2017)</i> .....	23
<b>Obrázek 6:</b> <i>Rozdíly v chemické struktuře cholesterolů a fytoosterolů (Ostlund, 2002)</i> .....	25
<b>Obrázek 7:</b> <i>Rozdělení karotenoidů dle jejich chemické struktury (Kopecký, Failla, 2018)</i> .....	29
<b>Obrázek 8:</b> <i>Nerovnováha v příjmu a výdeji energie vedoucí k rozvoji rakoviny. (Trujillo et al., 2006)</i> .....	32
<b>Obrázek 9:</b> <i>Procentuální rozložení výskytu karcinomu v tlustém střevě a konečniku (Seifert, 2015)</i> .	33
<b>Obrázek 10:</b> <i>Chemická struktura kurkuminu. Vytvořeno v programu ChemSketch.</i> .....	36
<b>Obrázek 11:</b> <i>Chemická struktura kvercetin. Vytvořeno v programu ChemSketch.</i> .....	38
<b>Obrázek 12:</b> <i>Chemická struktura resveratrolu. Vytvořeno v programu ChemSketch.</i> .....	39
<b>Obrázek 13:</b> <i>Chemická struktura EGCG. Vytvořeno v programu ChemSketch</i> .....	40
<b>Obrázek 14:</b> <i>Chemická struktura genisteinu. Vytvořeno v programu ChemSketch.</i> .....	41
<b>Obrázek 15:</b> <i>Chemická struktura lycopenu. Vytvořeno v programu ChemSketch</i> .....	43
<b>Obrázek 16:</b> <i>Graf přehledu kvality studií vydaných mezi lety 2019-2022.</i> .....	47
<b>Obrázek 17:</b> <i>Koláčový graf s přehledem použité literatury rozdělené podle roku vydání</i> .....	48
<b>Obrázek 18:</b> <i>Graf zobrazující typy publikací použité v této práci (rok vydání: 2019-2022)</i> .....	49

## 8. SEZNAM TABULEK

<b>Tabulka 1:</b> <i>Přehled vybraných skupin fytochemikálií a jejich účinků</i> .....	22
<b>Tabulka 2</b> <i>Onkogeny a tumor-supresorové geny u KRK. (Lipská, 2009)</i> .....	34
<b>Tabulka 3</b> <i>Epigenetické mechanismy fytochemikálií (Shankar et. Al, 2016; Nasir, 2020)</i> .....	36
<b>Tabulka 4:</b> <i>Shrnutí účinků vybraných fytochemikálií.</i> .....	45