

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Michaela Vokálová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Epigenetické změny v reakci na kvalitu života

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Michaela Vokálová**
Osobní číslo: **C21242**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Epigenetické změny v reakci na kvalitu života**
Téma práce anglicky: **Epigenetic Changes in Response to Quality of Life**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Rešerše na téma Epigenetické změny v reakci na kvalitu života
 - Epigenetika (definice, mechanismy)
 - Vlivy působící epigenetické změny (životní styl)
 - Využití poznatků v medicíně

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

Seznam doporučené literatury:
Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Vojtěch Vejvoda, Ph.D.**
Herbacos Recordati s.r.o.

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

LS.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Epigenetické změny v reakci na kvalitu života 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 19. 6. 2024

Michaela Vokálová

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat všem, kteří mi pomohli v realizaci bakalářské práce. Největší poděkování patří panu Mgr. Vojtěchu Vejvodovi, Ph.D. za trpělivost, čas, ochotu, skvělý přístup a také za cenné rady, které jsem při psaní práce využila. Poděkování patří také mé rodině a přátelům, kteří mi byli oporou po celou dobu mého studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce má za cíl seznámit čtenáře s epigenetickými změnami v reakci na různé aspekty kvality života. Začátek práce popisuje jednotlivé epigenetické mechanismy a jejich souvislost s kvalitou života. Hlavní část práce se zabývá způsobem, jakým strava a spánek ovlivňují epigenetiku a shrnuje poznatky, které mohou přispívat k prevenci anebo naopak k rozvoji některých onemocnění. Závěr této práce je věnován budoucnosti výzkumu v oblasti epigenetiky a využití poznatků, které mohou napomoci při vývoji nových strategií pro prevenci a léčbu nemocí založených na individuálních epigenetických profilech.

KLÍČOVÁ SLOVA

Epigenetika, kvalita života, životní styl, strava, spánek

TITLE

Epigenetic Change in Response to Quality of Life

ANNOTATION

This bachelor thesis aims to introduce the reader to epigenetic changes in response to various aspects of quality of life. The beginning of the thesis describes the different epigenetic mechanisms and their relation to quality of life. The main part of the thesis discusses how diet and sleep influence epigenetics and summarizes findings that may contribute to the prevention or, conversely, the development of certain diseases. Last part concludes with the future of epigenetics research and the use of findings that may help to develop new strategies for disease prevention and treatment based on individual epigenetic profiles.

KEYWORDS

Epigenetics, quality of life, lifestyle, diet, sleep

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK	10
SEZNAM ZKRATEK	11
ÚVOD	12
1. Epigenetika	13
1.1. Definice.....	13
1.2. DNA methylace	14
1.2.2. Vliv na genovou expresi	16
1.3. Histonová modifikace	16
1.3.1. Typy histonových modifikací	16
1.3.2. Vliv na genovou expresi	17
1.4. Nekódující RNA	18
1.5. MikroRNA	19
2. Epigenetika a kvalita života	20
2.1. Definice kvalitního života.....	20
2.2. Parametry kvality života	20
2.2.1. Fyzické zdraví.....	21
2.3. Role epigenetických změn v souvislosti s vnějšími faktory	24
2.4. Kvalita života a dopad na zdraví.....	26
3. Vlivy působící epigenetické změny	29
3.1. Strava	29
3.1.1. Definice (ne)zdravých potravin	29
3.1.2. Vliv konkrétních živin na epigenetické změny.....	32
3.1.3. Doporučení pro zdravou stravu pro pozitivní epigenetické změny	38
3.2. Spánek.....	40
3.2.1. Definice (ne)kvalitního spánku.....	43

3.2.2.	Vztah epigenetických změn a spánku	45
3.2.3.	Doporučení pro kvalitní spánek pro pozitivní epigenetické změny	48
4.	Budoucnost výzkumu epigenetiky a kvality života	51
4.1.	Využití epigenetiky v prevenci a léčbě onemocnění	51
4.1.1.	Obezita	51
4.1.2.	Rakovina	53
4.2.	Použití poznatků z epigenetiky ve vývoji medicíny	55
4.3.	Vliv životního stylu na budoucí generace a dědičnost epigenetických změn.....	56
	ZÁVĚR	58
	POUŽITÁ LITERATURA	60

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Propojení mezi faktory prostředí a fenotypovými změnami	14
Obrázek 2: Mechanismus DNA methylace a demethylace	15
Obrázek 3: Vztah mezi vnějším životním prostředím a epigenetikou	24
Obrázek 4: Schéma metabolismu s jedním uhlíkem (1CM)	37
Obrázek 5: Záznam hypnogramu	42
Obrázek 6: Prevalence obezity v ČR.....	52
Obrázek 7: Incidence a mortality zhoubných novotvarů v ČR	53
Tabulka 1: Přehled makroživin a jejich zdroje v potravě.....	38
Tabulka 2: Přehled mikroživin a jejich zdroje v potravě	39

SEZNAM ZKRATEK

4mC	4-methylcytosin (4-methylcytosine)
5mC	5-methylcytosin (5-methylcytosine)
6mA	N6-methyladenin (N6-methyladenine)
BHMT	betain-homocystein metyltransferáza (betaine-homocysteine methyltransferase)
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
CBD	kanabidiol (cannabidiol)
CpG	5'-cytosin-fosfát-guanin-3' (5'-cytosine-phosphate-guanine-3')
CPT1	karnitin palmitoyltransferáza-1 (carnitine palmitoyltransferase-1)
DNMTs	DNA-methyltransferázy (DNA-methyltransferases)
DMR	diferenciálně methylované oblasti (differentially methylated region)
GF	glukokortikoidní receptory (glucocorticoid receptors)
HATs	histonové acetyltransferázy (histone acetyltransferases)
HDACs	histonové deacetylázy (histone deacetylases)
HMTs	histonové methyltransferázy (histone methyltransferases)
HPA	hypotalamus-hypofýza-nadledviny (hypothalamic-pituitary-adrenal)
IGF2	gen pro inzulinu podobný růstový faktor 2 (insulin-like growth factor 2 gene)
MK	mastná kyselina
MS	methionin syntáza (methionine synthase)
MSP	methylačně specifická polymerázová řetězová reakce (methylation-specific polymerase chain reaction)
ncRNA	nekódující RNA (non coding RNA)
PUFA	polynenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acid)
REM	rychlé oční pohyby (rapid eye movement)
RISC	RNA indukovaný umlčovací komplex (RNA-induced silencing complex)
SAH	S-adenosylhomocystein (S-adenosyl-L-homocysteine)
SAM	S-adenosylmethionin (S-adenosylmethionine)
SIRT1	NAD-dependentní sirtuin-1 deacetyláza (NAD-dependent sirtuin-1 deacetylase)
THC	delta-tetrahydrokanabinol (tetrahydrocannabinol)
UTR	nepřekládaná oblast (untranslated region)
WHO	světová zdravotnická organizace (world health organization)

ÚVOD

Epigenetika představuje jednu z nejdynamičtějších a nejvíce fascinujících oblastí současné biologie, která zkoumá změny v genové expresi bez změn v samotné sekvenci DNA. Tyto změny jsou často ovlivněny různými vnějšími faktory, včetně životního stylu, stravy, stresu a celkové kvality života. V posledních letech se stává stále zřetelnější, že epigenetické modifikace hrají klíčovou roli v rozvoji mnoha nemocí, ale také v procesu stárnutí a adaptace organismu na měnící se prostředí.

Tato práce by měla přispět k lepšímu porozumění mechanismů, skrze které životní styl a okolní prostředí mohou ovlivňovat naše zdraví na epigenetické úrovni. Práce seznámí čtenáře se základními epigenetickými mechanismy, jako jsou methylace DNA, histonová modifikace, nekódující RNA a expresní profily mikroRNA, a objasní vztah mezi těmito mechanismy a vlivy, které způsobují epigenetické změny, zejména stravou a spánkem. Dále se zabývá otázkou, do jaké míry mohou tyto epigenetické změny přispívat k prevenci či rozvoji chronických onemocnění, jako jsou kardiovaskulární nemoci, diabetes mellitus typu 2, obezita nebo některé typy rakoviny.

Cílem této bakalářské práce je shrnutí různých aspektů kvality života, které mohou ovlivňovat epigenetické změny v lidském těle. V konečném důsledku by tyto poznatky mohly vést k vývoji nových strategií prevence a léčby onemocnění, které by byly založeny na individuálních epigenetických profilech a specifických potřebách jednotlivce.

1. Epigenetika

1.1. Definice

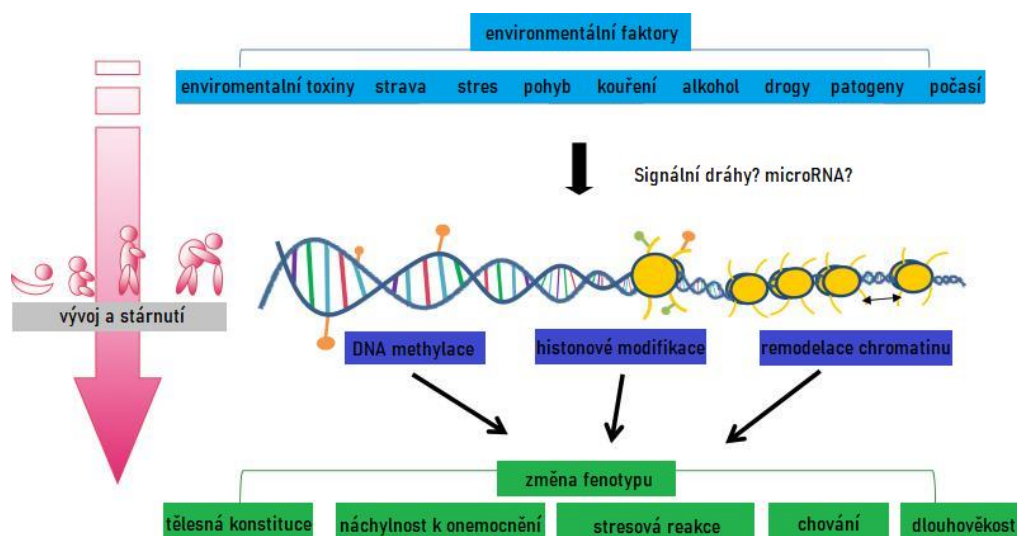
Vývojový biolog Conrad H. Waddington zavedl v roce 1942 nový pojem „epigenetika“, který byl používán k popisu biologických událostí, které nebylo možné vysvětlit pouze genetickými principy. Waddington definoval epigenetiku jako „odvětví biologie, které se zabývá studiem kauzálních interakcí mezi geny a jejich produkty, které vedou k rozvoji pozorovatelných znaků (fenotypu)“ (Waddington, 2012).

Epigenetiku lze tedy chápat, v širokém slova smyslu, jako most mezi genotypem a fenotypem – fenomén, který mění konečný výsledek lokusu nebo chromozomu beze změny základní sekvence DNA. Naprostá většina buněk v mnohobuněčných organismech sdílí identický genotyp, přesto vývoj organismu generuje rozmanité typy buněk s nesourodými, přesto stabilními profily genové exprese a odlišných buněčných funkcí (Waddington, 1957).

Přestože byla obecná organizace DNA přibližně pochopena poměrně brzy v polovině 20. století, rozmach epigenetiky přišel mnohem později během 90. let a 20. století s velkým množstvím klonovacích a biochemických technik, které umožnily identifikaci specifických enzymů. Nejstudovanější a nejznámější epigenetické markery, methylace DNA (5mC) a posttranslační modifikace histonů, byly rychle identifikovány po rozlišení struktury dvoušroubovice DNA.

Role těchto modifikací byla těžko pochopitelná, avšak pozdější identifikace enzymů, které katalyzují nebo vymazávají tyto markery, umožnila provádění genetických a biochemických experimentů, zejména na kvasinkových modelech, které postupně umožnily objasnění biologického významu těchto modifikací (Scarano, 1965; Craddock, 1965).

Epigenetické vzorce se mohou měnit v průběhu života, v důsledku raných životních zkušeností, vystavení vlivu prostředí nebo stavu výživy. Epigenetické změny ovlivněné prostředím mohou určovat náš vzhled, chování, stresovou reakci, náchylnost k nemocem, a dokonce i dlouhověkost. Pochopení interakcí mezi typy epigenetických modifikací v reakci na faktory prostředí a to, jak environmentální podněty ovlivňují epigenetické vzorce, nám pomáhá objasnit, jak lze účinně měnit genovou transkripci (Tammen, 2012).



Obrázek 1: Epigenetické mechanismy zajišťují propojení mezi faktory prostředí a fenotypovými změnami v průběhu celého života (převzato z Tammen et al., 2012; upraveno).

1.2. DNA methylace

Methylace DNA patří mezi nejdůležitější prozkoumané epigenetické mechanismy. Inaktivace X-chromozomu u myši poskytla jeden z prvních modelů tohoto druhu epigenetického mechanismu, ve kterém nedošlo k žádnému přeuspořádání základní sekvence DNA (Ohno et al. 1959; Lyon 1961). Umlčený chromozom X byl konkrétně vybrán na náhodné a poté klonálně zděděné somatické buňce, na které poté nebyly nalezeny žádné známky změn v sekvenci DNA.

Methylace DNA hraje klíčovou roli v regulaci různých fyziologických a patologických procesů a aberantní methylace DNA je často spojena s rozvojem mnoha onemocnění (Robertson, 2000).

1.2.1. Proces methylace DNA

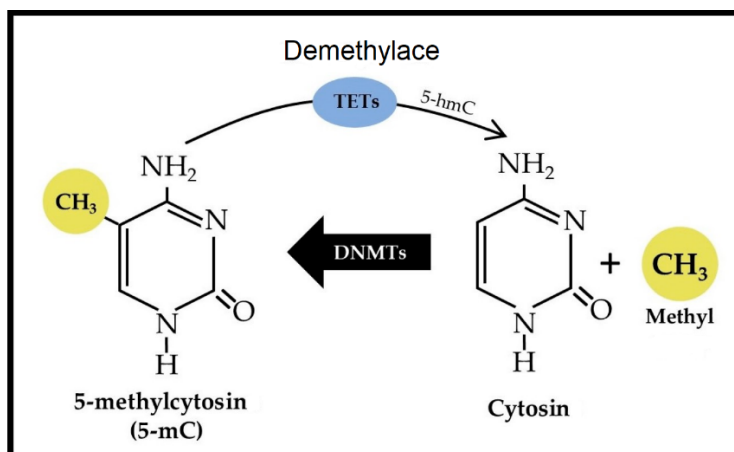
Existují různé modifikace methylace DNA, jako je 5-methylcytosin (5mC), N6-methyladenin (6mA) a 4-methylcytosin (4mC). Zatímco 6mA a 4mC se běžně vyskytují v prokaryotickém genomu, 5mC je nejrozšířenějším typem methylace u eukaryot a celkově nejstudovanějším a nejlépe pochopeným mechanismem modifikace DNA (Jones, Takai; 2001).

Methylace 5' polohy cytosinu zahrnuje přenos methylové skupiny v CpG dinukleotidech (CpG – 5'-cytosin-fosfát-guanin-3') prostřednictvím enzymatického procesu prováděného skupinou DNA methyltransferáz (DNMTs), čímž se vytváří 5-methylcytosin (5mC). S-adenosylmethionin (SAM), modifikovaná aminokyselina produkovaná v metabolické dráze s jedním uhlíkovým atomem, přispívá k methylové skupině v této reakci (Chen et al., 2016).

Většina DNA methylace se vyskytuje v rámci CpG dinukleotidů, ačkoliv v posledních letech byla pozorována methylace mimo CpG oblast v lidské DNA (Lister et al., 2009). Mnoho CpG dinukleotidů je často seskupeno v určité regulační oblasti genu, jako je například regulační oblast promotoru, kde se vytvářejí CpG ostrůvky, které se často podílejí na regulaci transkripce genu. Nejběžnější způsob ovlivňování biologických procesů prostřednictvím DNA methylace, je kontrola exprese genu regulováním methylačního stavu CpG ostrůvků v regulační oblasti specifického genu (Bird, 1986).

Hypermethylace CpG ostrůvků v regulační oblasti genu, jako je promotor, je obvykle spojena s kompaktní nebo uzavřenou strukturou chromatinu, což vede k transkripčnímu utlumení přidruženého genu. Naopak hypomethylace CpG ostrůvků vede k formování otevřené struktury chromatinu, což je obvykle spojeno s aktivací transkripce genu. DNA methylace je důležitá i při modulaci různých biologických procesů, jako jsou embryonální vývoj, genomový imprinting, inaktivace chromozomu X, buněčná diferenciace a proliferace (Bird, 2007).

Důležitou roli sehrává skupina proteinů TET („ten-eleven translocation“ methylcytosin dioxygenasy), která je zodpovědná za hydroxylování 5-mC na 5-hmC v závislosti na železu, α -ketoglutarátu a dvojmocného kyslíku. TET1 je forma enzymu, která je hlavně exprimována v embryonálních kmenových buňkách, zatímco TET2 a TET3 jsou běžnější ve všech ostatních tkáních. Vyřazení TET1 v embryonálních kmenových buňkách vede k celkovému nárůstu DNA methylace související s poklesem hydroxymethylace, což naznačuje úlohu TET1 při odstraňování methylových skupin z DNA (Tahiliani et al., 2009).



Obrázek 2: Zjednodušené schéma znázorňující mechanismus DNA methylace a demethylace (převzato Valente, 2023; upraveno).

1.2.2. Vliv na genovou expresi

Aberace DNA methylace v regulačních oblastech genů souvisejících s nádory může vést k poruchám regulace exprese genů, například k utlumení tumor-supresorových genů či k aktivaci onkogenních genů, což nakonec vede k tumorigenezi. Proto je přesná a efektivní metoda pro detekci konkrétního obsahu DNA methylace klíčová, pro objasnění zásadních rolí DNA methylace v biologických procesech a pro podporu vývoje nových diagnostických a terapeutických cílů (Baylin a Ohm, 2006).

Methylační stav intronových oblastí nebo oblastí uvnitř genu je také důležitý pro regulaci transkripce, i když mechanismus působení není tak dobře prozkoumán (Shenker a Flanagan, 2012).

1.3. Histonová modifikace

Řadu let vědci řešili, že proteiny vázané na DNA v eukaryotickém jádře, zejména histony, by mohly být zapojeny do modifikace vlastností DNA. Dříve, než začala většina práce na methylaci DNA, Stedman a Stedman (1950) navrhli, že histony by mohly působit jako obecné represory exprese genů. Toto tvrzení zakládali na faktu, že vzhledem k tomu, že všechny somatické buňky organismu měly stejný počet chromozomů, by měly mít stejný genetický komplement (ačkoli to bylo prokázáno až o několik let později).

Pochopení modifikací histonů bylo v tu dobu tedy daleko v budoucnosti, takže Stedman a Stedman pracovali na předpokladu, že různé typy buněk v organismu musí mít různé druhy histonů, aby byly schopny vytvořit pozorovatelné rozdíly ve fenotypu. Histony skutečně mohou snížit hladiny transkriptu daleko pod úroveň, která je běžně pozorována u neaktivních genů u prokaryot. A proto se následné práce zabývaly schopností chromatinu sloužit jako šablona pro transkripci a zkoumaly, zda je tato schopnost omezena specifickým způsobem pro určitý typ buněk (Cedar a Felsenfeld 1973).

1.3.1. Typy histonových modifikací

V savčích buňkách může docházet k různým post-translačním modifikacím (acetylace, methylace, fosforylace, ...) N-terminálních ocásků histonů. Tyto modifikace vedou k dynamickému uskupení chromatinu, kde je epigenetická regulace transkripce genů ovlivněna modifikacemi histonů. V porovnání s DNA methylací, která se stabilně dědí mezi buněčnými děleními, stále není jasné, zda lze histonové modifikace reprodukovat po replikaci DNA a přenášet z jedné generace buněk na další. Nedávný výzkum však navrhl několik modelů dědičnosti chromatinové struktury (Margueron a Reinberg, 2010).

Histonové modifikace mohou působit buďto změnou iontového náboje histonového ocásku nebo poskytováním vazného místo pro další proteiny. Histonové acetyltransferázy (HATs) jsou třídou enzymů, které přenášejí acylové skupiny na ϵ -aminoskupinu lysinového zbytku v histonovém ocásku. Tímto procesem je kladný náboj lysinu neutralizován a interakce mezi histonovým ocáskem a DNA je oslabena (Allfrey et al., 1964).

Na rozdíl od HATs histonové deacetylázy (HDACs) odstraňují acylové skupiny z lysinů a obnovují kladný náboj na histonovém ocásku. HATs jsou obecně klasifikovány jako transkripční aktivátory, zatímco HDACs jsou transkripčními represory. Histonové kinázy a fosfatázy přidávají nebo odstraňují fosfátové skupiny z hydroxylskupiny serinů, treoninů a tyrosinů na histonových ocáscích. Stejně jako acetylace, fosforylace histonových ocásků mění náboj a iontové vlastnosti histonu, což vede ke změně struktury lokálního chromatinového prostředí.

Methylace lysinu, na rozdíl od acetylace a fosforylace, histonových ocásků nefunguje změnou iontového náboje proteinu, ale probíhá prostřednictvím histon lysinové methyltransferázy (HKMT). Stejně tak methylace argininových zbytků v histonovém ocásku je katalyzována rodinou proteinových argininových methyltransferáz (PRMT). Methylace histonových ocásků ovlivní transkripci genu pod vlivem chromatinových faktorů. Například methylace lysinového zbytku K4 histonu H3 vede k aktivaci transkripce chromatinových oblastí, zatímco methylace lysinového zbytku K9 histonu H3 obvykle vede k represí transkripce (Bannister a Kouzarides, 2011).

1.3.2. Vliv na genovou expresi

Mechanismy, jimiž histonové modifikace regulují transkripci genů, byly dobře zdokumentovány. Hlavním konceptem je, že změny struktury chromatinu způsobené histonovými modifikacemi mohou přímo změnit prostorovou konformaci DNA polymeru, což vede ke změnám dostupnosti klíčových transkripčních faktorů a epigenetických modulátorů do jádra regulační oblasti DNA, a následně změnit transkripční aktivitu. Enzymy HATs, HDACs a histonové methyltransferázy (HMTs) hrají hlavní roli nejen při regulaci vzorů modifikací histonů prostřednictvím reverzibilních enzymatických aktivit, ale také při udržování chromatinových konfigurací, které umožňují epigenetickou dědičnost (Bannister a Kouzarides, 2011).

Kromě přirozených variant histonů byly v posledních letech hlášeny některé mutované formy, které jsou spojeny s rakovinou, a vedly k zavedení pojmu onkohistony. V buňkách jsou

přítomny různé formy histonů; například H3.1 je inkorporován během fáze S a je přítomen po celém genomu, zatímco H3.3 je nezávislý na buněčném cyklu a specifitěji asociován s promotory, které reguluje. Formy H3K27M a H3K36M blokují HMTs zodpovědné za specifickou metylaci tohoto lysinu, což má za následek globální ztrátu methylového značení v určitých typech rakoviny. Naopak účinky H3G34R/V jsou omezeny na chromatinová místa obsahující nukleosomy, které obsahují mutace (Schwartzentruber et al., 2012).

1.4. Nekódující RNA

Nekódující RNA (ncRNA) byla označena jako důležitý epigenetický regulátor exprese genů prostřednictvím přímých a nepřímých účinků na chromatin. NcRNA lze rozdělit do dvou kategorií na základě jejich regulačních rolí:

- základní ncRNA, jako je ribozomální RNA (rRNA) a transferová RNA (tRNA), které převážně regulují obecné buněčné funkce,
- regulační ncRNA, které aktivně zprostředkovávají exprese genů během složitých molekulárních a buněčných procesů.

Nejdůležitějšími regulačními ncRNA jsou miRNA, siRNA, piRNA a lncRNA. MiRNA, siRNA a piRNA jsou považovány za malé ncRNA, svojí velikostí jsou obvykle menší než 200 nukleotidů, zatímco lncRNA přesahují délku 200 nukleotidů.

Výzkum naznačuje, že různé třídy ncRNA mohou modifikovat strukturu chromatinu a vést tak k aktivující nebo potlačující transkripci genů v eukaryotických buňkách. Tyto důležité ncRNA prokázaly hlavní roli při kontrole jak normálních buněčných funkcí, tak i průběhu onemocnění. Velké množství malých regulačních ncRNA má schopnost se spojit s proteinem z rodiny Argonaut a vytvořit RISC komplexy, které vedou k procesům transkripčního útlumu.

Bylo také prokázáno, že malé ncRNA mohou indukovat RNA-zprostředkované transkripční utlumení genů prostřednictvím mechanismu RNA-řízené DNA methylace (RdDM), což naznačuje, že se ncRNA mohou podílet na regulaci jiných epigenetických modifikací a ovlivňovat možnost mapování genomu. Dlouhé ncRNA hrají klíčovou roli při regulaci exprese genů během vývoje a diferenciacních procesů. Stále více důkazů naznačuje, že mnoho dlouhých ncRNA se podílí na regulaci genů, zasahováním do jiných nekódujících RNA, ale také prostřednictvím specifických rolí v zacílení multi-proteinových komplexů ve chromatinu (Li a Liu, 2019; Fatica a Bozzoni, 2014).

1.5. MikroRNA

Relativně nová oblast epigenetického výzkumu se zaměřuje na formu malých nekódujících oblastí RNA, obvykle dlouhých asi 20 až 30 nukleotidů, nazývaných miRNA. Na rozdíl od ncRNA, primární mechanismus, kterým miRNA působí na post-transkripčně potlačující cílové geny, spočívá v rozpoznání cílových sekvencí v mRNA pomocí párování nukleotidů 2 až 7 v miRNA, nazývané „seed region“.

MiRNA může inhibovat translaci messenger RNA (mRNA) buď přímo vazbou na cílovou sekvenci v 3' UTR, vytvářením dvojvláknové mRNA, která je degradována, nebo prostřednictvím tvorby RISC. Některé miRNA se nacházejí v intronech genů kódujících proteiny a jsou transkribovány spolu s primárním transkriptem. Ostatní miRNA jsou transkribovány z vlastního genu, přičemž primární transkript se nazývá pri-miRNA, která je následně zpracována buněčnými mechanismy na zralou miRNA. Jedna miRNA může mít více cílových mRNA, stejně tak každá mRNA může být regulována několika miRNAs (Bartel, 2004; Winter et al., 2009).

Určité environmentální faktory mohou ovlivňovat exprese genů prostřednictvím vytváření nových miRNA nebo odstraňováním starých. Existuje zpětná vazba mezi expresemi miRNA a methylací DNA a modifikacemi histonů. Methylace DNA a modifikace histonů mohou regulovat transkripci miRNA a některé miRNA mohou ovlivňovat exprese genů DNMT3A a DNMT3B a geny z Polycomb skupiny. Kromě toho byla objevena nepravidelná exprese miRNA způsobená změnami v methylaci DNA v buňkách nádorů (Carthew a Sontheimer, 2009; Bandres et al., 2009).

2. Epigenetika a kvalita života

2.1. Definice kvalitního života

Vzhledem k tehdejší neexistenci univerzálně uznávané definice kvality života, byla světovou zdravotnickou organizací (WHO) definována kvalita života jako „vnímání jedince o jeho pozici v životě v kontextu kultury a sociálních hodnot, ve kterých žije, a ve vztahu k jeho cílům, očekáváním, standardům a obavám“.

WHO zdůrazňuje, že kvalita života je rozsáhlý koncept ovlivňovaný složitým způsobem fyzického zdraví člověka, jeho psychického stavu, úrovní nezávislosti, sociálními vztahy, osobními přesvědčeními a jejich vztahem k významným prvkům jejich prostředí (WHOQOL, 1995).

2.2. Parametry kvality života

Kvalitní život lze chápat jako stav, ve kterém jedinec pocítuje celkové uspokojení a blaho ve všech aspektech svého života. Tato definice se může lišit v závislosti na individuálních preferencích, hodnotách a životním stylu každého jednotlivce. Pro komplexnější hodnocení byly zavedeny určité parametry, které nám slouží k hodnocení a porovnání kvality života.

Mezi základní parametry řadíme:

- Fyzické zdraví, které je klíčovým prvkem kvalitního života. Zahrnuje stav fyzického zdraví, fyzickou kondici a schopnost pohybu.
- Duševní a emocionální pohoda, která se vyznačuje schopností řešit stres, vyrovnávat se s emocemi, udržovat pozitivní mysl a mít vyvážené vztahy s ostatními lidmi.
- Sociální vztahy, které zahrnují kvalitu vztahů s rodinou, přáteli, kolegy a komunitou, a mohou zahrnovat pocit sounáležitosti, podpory a příslušnosti.
- Materiální životní podmínky, ty se týkají přístupu k základním potřebám jako je bydlení, potraviny, vzdělání, zaměstnání a finanční zabezpečení.

Mezi doplňující parametry patří:

- Osobní rozvoj: Zahrnuje možnosti seberealizace, rozvoje dovedností, dosahování cílů a nalezení smyslu a účelu života.

- **Kulturní a duchovní faktory:** Zahrnují aspekty spojené s duchovním a kulturním životem, jako jsou náboženské a spirituální přesvědčení, osobní hodnoty a účast na kulturních a duchovních aktivitách.

Definování parametrů kvality života je zásadní pro systematické měření, hodnocení a plánování intervencí zaměřených na zlepšení životních podmínek jednotlivců a komunit. Tato definice umožňuje identifikovat oblasti potřeb, sledovat pokrok v dosahování cílů a vyvíjet strategie pro efektivní řízení a investice do opatření, která přispívají k celkovému zlepšení kvality života jednotlivců i společenství.

Díky definici parametrů je možné systematicky monitorovat a hodnotit dlouhodobé trendy a identifikovat oblasti, ve kterých je potřeba dalšího zlepšení, což má významný dopad na rozvoj a prosperitu společnosti. Standardizovaná definice parametrů umožňuje lépe komunikovat a spolupracovat mezi různými sektory a zainteresovanými stranami, včetně vlády, neziskových organizací, akademické sféry a veřejnosti.

V neposlední řadě definování parametrů pomáhá zvýšit povědomí a porozumění o důležitosti kvality života jakožto multidimenzionálního konceptu. To může vést k většímu zapojení a angažovanosti veřejnosti v procesu zlepšování kvality života (WHOQOL, 1995).

2.2.1. Fyzické zdraví

WHO definuje celkový pojem „zdraví“ jako stav úplného fyzického, duševního a sociálního blaha a nejenom jako absenci nemoci nebo invalidity. Tato definice zdůrazňuje důležitost sociálního blahobytu jako nedílnou součást celkového zdraví, uznávající těsnou souvislost mezi zdravím a sociálním prostředím, životními a pracovními podmínkami (WHO, 2017).

Konkrétně fyzické zdraví, je stavem našeho těla, který bere v úvahu vše od absence nemocí po úroveň fyzické kondice. Je to klíčová složka celkového blaha a může být ovlivněna životním stylem, biologií člověka, prostředím a zdravotní péčí. Tradičně bylo fyzické zdraví chápáno jako stav našeho těla bez nemoci nebo postižení, ale definice se vyvíjela tak, aby odrážela koncept schopnosti žít pohodlně a dělat věci, které chceme (Lindstrom et al., 2005).

Dobré fyzické zdraví je nyní spojováno s duševním blahem a lze ho udržovat prostřednictvím zdravého životního stylu, včetně vyvážené **stravy**, pravidelného cvičení, dostatečného **spánku** a prevence nemocí. Fyzické zdraví je propojeno s duševním zdravím a pravidelná fyzická aktivita může uvolnit napětí, stres a úzkost.

WHO uvádí, že ze 56,9 milionu úmrtí po celém světě v roce 2016 více než polovina (54 %) bylo způsobeno deseti hlavními příčinami, z nichž pět nejčastějších přímo souvisí s fyzickým zdravím. Proto je péče o naše fyzické zdraví zásadní pro naše celkové blaho.

Fyzické zdraví můžeme tedy brát jako dynamický stav, proces udržování a rozvíjení biologických, fyziologických a duševních funkcí, optimální pracovní kapacity a sociální aktivity s maximální dobou života. Vyznačuje se také jako normální funkce organismu na všech úrovních, normální průběh biologických procesů zajišťujících individuální přežití a reprodukci, a také schopnost těla přizpůsobit se neustále se měnícím podmínkám vnějšího prostředí. Zjednodušeně můžeme fyzické zdraví chápat jako výsledek rovnováhy mezi vnitřními a vnějšími vztahy.

Všechny tyto definice jsou poměrně zjednodušené, a ne zcela dostatečně popisují faktory, které ho určují, což neumožňuje vyvinout jasná kvantitativní kritéria a normy pro jeho hodnocení s cílem stanovit efektivnější a objektivnější vzdělávací proces týkající se udržení či zlepšení fyzického zdraví pro vzdělávání všech věkových kategorií (Koipysheva, 2018).

Pro lepší posouzení kvality fyzického zdraví bylo příhodné zavést určité faktory, které nám pomohou úroveň fyzického zdraví lépe zařadit a zhodnotit. Lebedinsky et al. nabízejí novou definici fyzického zdraví jako „geneticky determinovaná motorická kapacita osoby (fyzická připravenost), která během jejího života prochází zdravými změnami v procesu morfofunkční adaptace (fyzického vývoje) na měnící se podmínky vnějšího prostředí a životní aktivity“.

Z této definice vycházejí čtyři hlavní faktory, podle kterých můžeme fyzické zdraví hodnotit:

- Genetika / dědičnost (18-22 %)
- Stav zdraví (8-10 %)
- Stav životního prostředí (17-20 %)
- Životní styl jedince (49-53 %)

Doplňujícím faktorem je úroveň schopnosti osoby se přizpůsobit těmto faktorům (Lebedinskiy et al., 2017).

Z tohoto rozdělení je patrné, že největší vliv na dobré fyzické zdraví má životní styl jedince, což je pro nás pozitivní zpráva, jelikož jsme schopni tento faktor zcela ovlivnit.

Zdravý životní styl je důležitý pro snížení incidence zdravotních problémů, zlepšení kvality života a prodloužení délky života bez chronického onemocnění. Napomáhá nám lepší zvládnání stresorů života a zotavování se z nemoci. Zdravý životní styl neznamena pouze absenci nemoci, ale také dosažení optimálního zdraví prostřednictvím odpovědných a vědomých rozhodnutí.

Zdravý životní styl se skládá z několika faktorů, které ho přímo ovlivňují. Mezi tyto faktory řadíme dobré stravovací návyky, fyzickou kondici, dostatečný odpočinek a kvalitní spánek, dobré zvládnání stresu, absenci nemocí a chronické bolesti, sociální spojení/podporu a zdravé duševní aktivity, jako je vnitřní klid nebo pozitivní myšlení (Zaman, 2019).

Velmi často se setkáváme se stavem, kdy jednotlivci mají často více než jeden nezdravý návyk, který negativně ovlivňuje jejich zdraví. Nadměrná konzumace potravy spolu s omezenou fyzickou aktivitou může vést k obezitě. Přítomnost dalších rizikových faktorů, jako je kouření a nadměrná konzumace alkoholu, však může ještě zhoršit negativní dopad obezity a nedostatku cvičení. Kouření může zhoršit fyzickou kondici, což vede k dalšímu snížení aktivity a nadměrná konzumace alkoholu může způsobit problémy s nedostatkem spánku, čímž může obezitu dále zhoršovat.

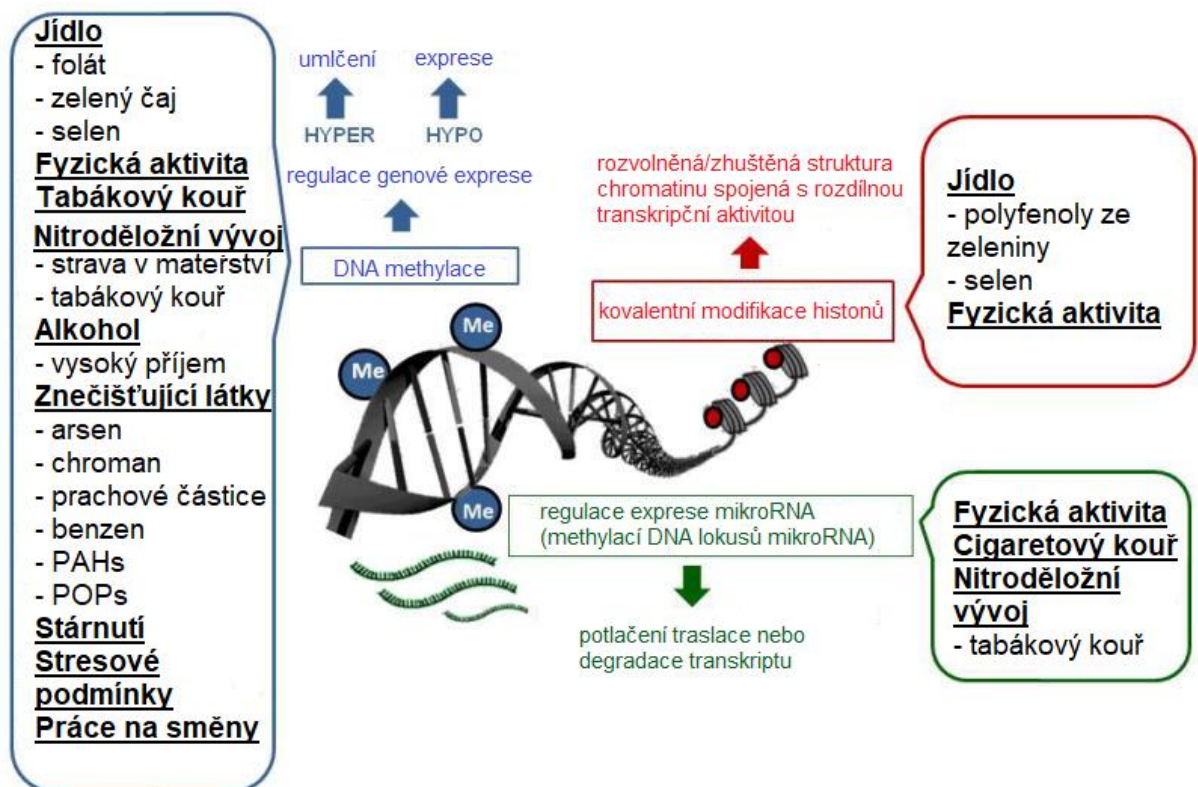
Vyskytuje-li se současně více nezdravých a propojených návyků u jednotlivce, vede to k výraznému zhoršování fyzického i duševního zdraví a náprava těchto návyků je mnohem obtížnější než u jedince, který má obtíže pouze s izolovaným nezdravým návykem. Velká část epidemiologického výzkumu ukázala, že faktory životního stylu (zejména strava, cvičení, mentální aktivita a stres) mají významný vliv na prodloužení života (Li et al., 2018).

Je důležité začlenit pozitivní změny faktorů životního stylu pro zlepšení a udržení tělesného i duševního zdraví a postupné nahrazování škodlivých návyků těmi přínosnými. Zdravý životní styl lze změnit v jakémkoli věku, úrovni fyzické kondice nebo tělesném stavu. A ačkoli se může zdát jednodušší měnit návyky postupně, je vhodnější se snažit o úpravu všech faktorů životního stylu ve vzájemné souvislosti, protože (jak je zmíněno výše) mají tendenci působit synergicky a je pravděpodobné, že budou mít větší vliv na pozitivní změnu zdravotního stavu a tělesného a duševního zdraví (Zaman, 2019).

2.3. Role epigenetických změn v souvislosti s vnějšími faktory

Obor epigenetiky poskytuje klíčové informace o tom, jakým způsobem jsme předurčeni k propuknutí nějakého onemocnění a jakým způsobem se do nich případně vyvíjíme. Životní styl, který je ovlivněn sociálními, kulturními faktory a obecnými environmentálními podmínkami, pak má vliv na náš blahobyt a odráží se v našich molekulárních profilech prostřednictvím epigenetických změn, jako jsou methylace DNA, modifikace histonů a exprese mikroRNA. Epigenetické mechanismy jsou flexibilní genetické parametry, které mohou měnit funkci genomu pod vlivem vnějších faktorů, ale také poskytují mechanismus umožňující stabilní propagaci aktivity genů z jedné generace buněk do další (Probst, 2009).

Změny v epigenetických mechanismech jsou také spojovány s různými civilizačními chorobami, včetně rakoviny, kardiovaskulárních, respiračních a neurodegenerativních onemocnění. Společnost se snaží tomuto předcházet tím, že se více zaměřuje na zvyšování povědomí o důležitosti zdravého životního stylu a zlepšování našich životních návyků (Santos-Reboucas, 2007).



Obrázek 3: Faktory životního stylu a jejich vztah mezi vnějším životním prostředím a epigenetikou (převzato Alegria-Torres et al., 2011; upraveno).

Epigenetické změny mají klíčovou roli při formování našeho zdraví a dlouhověkosti tím, že ovlivňují exprese genů v reakci na různé environmentální faktory, včetně životního stylu, výživy, stresu a expozice životnímu prostředí.

Environmentální podmínky, jako je například znečištění ovzduší, mohou indukovat epigenetické modifikace. Bylo prokázáno, že expozice znečištěnému ovzduší vede ke změnám methylace DNA segmentů, což může mít dopad na zdraví dýchacího ústrojí a kardiovaskulárního systému. Nekvalitní či nedostatečná výživa v raném věku může způsobit trvalé změny působením methylace DNA s možnými důsledky ovlivňující metabolické zdraví později v životě (Rakyan et al., 2011). Stres, jak akutní, tak chronický, je dalším faktorem, který může ovlivnit epigenetické procesy a potenciálně přispívat ke zvýšené náchylnosti k mentálním poruchám později v životě (Tyrka, 2015).

Změny v methylaci DNA a změny v modifikacích histonů mohou umlčet geny potlačující nádory nebo aktivovat onkogeny, což podporuje nekontrolovaný růst buněk a tvorbu nádorů. Řada studií identifikovala konkrétní epigenetické změny spojené s různými typy rakoviny, poskytující cenné poznatky pro cílenou terapii a časnou detekci (Baylin a Jones, 2011).

Mimo nemoci jsou epigenetické změny stále více uznávány jako mediátory stárnutí a dlouhověkosti. Epigenetické hodiny, které odhadují biologický věk na základě vzorů methylace DNA, se stávají důležitým nástrojem pro posouzení trajektorie stárnutí jednotlivců. Identifikací specifických epigenetických modifikací spojených se stárnutím může být možné navrhnout intervence, které zpomalí proces stárnutí a podpoří tak zdravější a delší život jedince. Toto tedy naznačuje, že epigenetické změny mohou přímo ovlivňovat proces stárnutí a dlouhověkost (Pal a Tyler, 2016).

Výživa je dalším klíčovým faktorem, který může ovlivňovat epigenetické modifikace a mít dopad na délku života. Epigenetické změny vyvolané určitými složkami stravy, jako jsou kyselina listová, vitamíny a bioaktivní látky jsou spojovány s dlouhověkostí. Studie z roku 2007 ukázala, že jedinci po požití jedné porce brokoliceových výhonků vykazují inhibici aktivity histonové deacetylázy v cirkulujících periferních krevních mononukleárních buňkách 3–6 hodin po konzumaci, současně s indukcí acetylace histonů H3 a H4 (Dashwood a Ho, 2007). Opačným příkladem je strava nadměru bohatá na nenasycené mastné kyseliny, která může generovat mutagenní volné radikály a oxidativní stres, což je přímo spojeno s negativními epigenetickými změnami (Bartsch a Nair, 2004).

2.4. Kvalita života a dopad na zdraví

V posledních letech roste počet výzkumů zkoumajících vztah mezi epigenetickými mechanismy a životními faktory, včetně výživy, chování, stresu, fyzické aktivity, pracovních návyků, kouření a konzumace alkoholu. Velké množství výzkumných projektů poukazuje na důležitost kvality života v souvislosti s medicínskými a psychiatrickými onemocněními. Výzkum také naznačuje, že pozitivní modifikace životních faktorů jsou nezbytné pro zlepšení a udržování fyzického a duševního zdraví.

Porozumění role epigenetiky při prodlužování délky života otevírá nové cesty pro intervence zaměřené na podporu zdravého stárnutí. Modifikace životního stylu, jako je přijímání zdravé stravy, pravidelná fyzická aktivita a vyhýbání se škodlivým environmentálním expozicím, mají potenciál pozitivně ovlivnit epigenetické procesy a prodloužit věk dožití (Alegría-Torres et al., 2011).

Každý jedinec je jedinečný, a proto potřebuje svůj vlastní konkrétní soubor faktorů, které je třeba změnit pro lepší životní styl. Je užitečné si uvědomit, že každý životní faktor je spojen s ostatními a ovlivňuje je prostřednictvím různých mechanismů, např. zhoršení všech zánětlivých procesů probíhajících v těle, které mohou vzniknout v důsledku kombinace nečinnosti, nadměrné konzumace nezdravých/zánětlivých potravin, obezity a kouření.

Proto personalizované přístupy, které zohledňují epigenetický profil jedince a environmentální faktory jeho okolí, nám mohou pomoci najít správnou cestu k intervencím v oblasti precizní medicíny a personalizované zdravotní péče (Zaman, 2019).

V posledních letech je životní styl stále více vnímán a zkoumán jakožto důležitý faktor zdraví. Dle WHO je 60 % faktorů souvisejících s individuálním zdravím a kvalitou života spojeno s životním stylem. Stále častěji se setkáváme s problémy jako jsou metabolická onemocnění, problémy s klouby a páteří, kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, nadváha a všechny tyto obtíže mohou být způsobeny nezdravým životním stylem.

V dnešní době se na nezdravém životním stylu stále více také podílejí média a internetové prostředí, a to zejména tím, že ohrožují fyzické a duševní zdraví jednotlivců propagací nezdravé stravy, kouření, konzumace alkoholu nebo zneužívání drog (Penchaszadeh et al., 2000).

Z těchto definic je patrné, že kvalita života je velmi úzce spjata s životním stylem jedince a společně tyto dvě domény ovlivňují naše zdraví. Naším cílem je tedy snaha o zlepšení

našeho životního stylu a tím pádem i zlepšení našeho zdraví a snížení šance pro vznik onemocnění.

Chceme-li zlepšit naše zdraví, můžeme se zaměřit na tyto nejdůležitější faktory životního stylu ovlivňující zdraví:

- **Strava a Index tělesné hmotnosti (BMI):** Strava je nejdůležitějším faktorem životního stylu a má přímý a pozitivní vztah ke zdraví. Špatná strava a její důsledky, jako je obezita, jsou běžným zdravotním problémem. Nezdravý životní styl, jako je využívání rychlého občerstvení a konzumace nekvalitních potravin, zvyšuje náchylnost k problémům jako jsou zejména kardiovaskulární choroby (Mozaffarian, 2011).
- **Pohyb:** Pravidelný pohyb spolu se zdravou stravou zlepšuje zdraví a může být využíván pro léčbu obecných zdravotních problémů. Aktivní životní styl vede k pocitům štěstí a zlepšuje tak mentální zdraví (Dunn, 1998).
- **Spánek:** Spánek má jasný vliv na duševní a fyzické zdraví a životní styl má velký vliv na jeho kvalitu. Poruchy spánku mají několik sociálních, psychologických, ekonomických a zdravotních důsledků (Farhud, 2013).
- **Sexuální chování:** Normální sexuální vztah je nezbytný pro zdravý život. Dysfunkce v oblasti sexuálního života je problémem větší části společnosti a má významný vliv na duševní a fyzické zdraví.
- **Zneužívání látek:** Závislost se považuje za nezdravý životní styl. Kouření a užívání dalších látek může vést k různým problémům, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, astma, rakovina či poškození mozku.
- **Zneužívání léků:** Nezdravé chování při užívání léků zahrnuje samo-léčbu, sdílení léků, užívání léků bez předpisu, užívání příliš mnoha léků najednou nebo léků nepotřebných, nedodržení kontraindikací léků a také špatné dávkování.
- **Používání moderních technologií:** Nesprávné používání technologií může mít nepříjemné důsledky. Například používání počítače a dalších zařízení do pozdních hodin může ovlivnit spánkové vzorce a může narušit spánek. Závislost na mobilním telefonu souvisí se symptomy deprese (Thomé, 2011).
- **Rekreace:** Zanedbávání volného času může mít negativní následky zejména na mentální zdraví. S dezorganizovaným plánováním a nezdravým volným časem pak lidé ohrožují i své fyzické zdraví.

- Studium: Studium je cvičením duše. Zařazení studia jako faktoru životního stylu může vést k lepšímu fyzickému a duševnímu zdraví. Například prevalence demence, jako je Alzheimerova choroba, je nižší u vzdělaných lidí, protože studium může zpomalit proces demence (Livingston et al., 2020).

Reformace nezdravého životního stylu je preventivním faktorem snižujícím míru (nejenom) genetických onemocnění a může nám poskytnout individuální až společenské zlepšení úrovně zdravého životního stylu (Farhud, 2015).

3. Vlivy působící epigenetické změny

Z velkého výčtu faktorů ovlivňujících naše zdraví působením epigenetických změn jsem si pro přesnější přiblížení vybrala stravu a spánek.

3.1. Strava

3.1.1. Definice (ne)zdravých potravin

Slovník Cambridge University definuje zdravé jídlo jako takové „jídlo, které je považováno za dobré pro lidské zdraví, protože neobsahuje umělé chemikálie ani příliš mnoho cukru nebo tuku“ nebo také jako „jídlo, které je přirozeně pěstováno nebo připraveno, bez umělých látek nebo procesů“ (Cambridge University Press, n.d.).

Tyto definice však nejsou zcela konkrétní a v některých případech mohou poskytovat lehce zavádějící informace. Obtížnost poskytnutí přesné definice zdravých potravin je pochopitelná. Definovat přesvědčivé doporučení týkající se zdravého stravování může být složité zejména kvůli přemíře dat generovaných výzkumníky v oblasti potravin a výživy, často protichůdným zjištěním, zdánlivým změnám doporučení a záplavě dezinformací v dietních knihách a médiích. Je tedy důležité shrnout dostatek důkazů ze spolehlivých zdrojů, abychom mohli získat jednodušší a přesnější doporučení ohledně stravy.

Ve vyvinutých zemích se stravovací doporučení stále častěji používají jako zdroj závazných informací nejen v oblasti veřejného zdraví, výroby potravin, výživy a zemědělské politiky, ale také v ekologii a ekonomii. Vzhledem k této skutečnosti je nezbytné formulovat taková doporučení, která by byla podporována relevantními studiemi populace a odpovídala evropskému modelu doporučení WHO/CINDI (Brázdová et al., 2000).

Na přelomu tisíciletí byly české pokyny aktualizovány tak, aby velikosti porcí 5 základních potravinových skupin byly přiblíženy současným trendům, které zdůrazňují nižší příjem bílkovin a stanovují rozmezí limitů, aby splňovaly specifické potřeby jednotlivců různého věku, pohlaví, fyziologického stavu a úrovně fyzické aktivity. Převod doporučených porcí na živiny byl porovnán s výsledky skutečného potravinového koše české populace a byly učiněny konkrétní doporučení pro úpravy poměrů jednotlivých potravinových položek v potravinových skupinách a podskupinách.

Na základě stravovacích pokynů byly vyvozeny závěry popisující úkoly pro začátek třetího tisíciletí. Kromě nich jsou nejdůležitější vytvoření nebo zlepšení systémů zdravotních informací se zvláštním důrazem na příjem potravy a hlášení o stavu výživy, politiky na zvýšení

přístupu k zelenině a ovoci pro ohrožené skupiny a legislativa k omezení reklamy na vysokotučné energeticky hutné potraviny pro děti (Brázdová et al., 2001).

Strava dodává tělu kalorie a živiny potřebné k udržení správných funkcí těla, jeho stavbě a opravě. Tyto kalorie a živiny ale také mohou ovlivňovat riziko vzniku chronických onemocnění, která zahrnují srdeční onemocnění, rakovinu, osteoporózu a stárnutím související ztrátu zraku. Naším cílem je tělu dodávat stravu, která pomáhá při snižování rizika chronických onemocnění. Velké množství důkazů podporuje využití zdravých stravovacích vzorců, které zdůrazňují celozrnné potraviny, luštěniny, zeleninu a ovoce a omezují rafinované škroby, červené maso, plnotučné mléčné výrobky a potraviny a nápoje s vysokým obsahem přidaného cukru (Eyre et al., 2004).

Strava je samozřejmě jen jedním způsobem prevence nemocí. Omezení příjmu kalorií pro udržení zdravé hmotnosti, pravidelná fyzická aktivita a abstinence cigaret a alkoholu jsou další tři zásadní návyky. Studie z roku 2000 „Nurses’ Health Study“ dokládá, že ženy, které dodržovaly zdravý životní styl, zahrnující tyto čtyři návyky, měly o 80 % menší pravděpodobnost vzniku srdečního onemocnění během 14letého zkoumaného období ve srovnání se všemi ostatními ženami ve studii (Stampfer, 2000).

Velký problém nastává v dnešní době, kdy je velmi vysoká produkce zpracovaných potravin, rychlá urbanizace a změny životního stylu vedou ke změnám stravovacích vzorců. Lidé nyní konzumují více potravin s vysokým obsahem energie, tuků, volných cukrů a soli/sodíku, a mnoho lidí nedostatečně konzumuje ovoce a zeleninu.

Přesný obsah diverzifikované, vyvážené a zdravé stravy se bude lišit v závislosti na individuálních charakteristikách (věk, pohlaví, životní styl atd.), kulturním kontextu, místně dostupných potravinách a stravovacích zvyklostech. Nicméně základní principy toho, co tvoří zdravou stravu, zůstávají stejné (WHO, 2020).

- Ovoce, zelenina, luštěniny (např. čočka a fazole), ořechy a celozrnné potraviny (např. nepřepracovaná kukuřice, proso, oves, pšenice a hnědá rýže).
 - Alespoň 400 g ovoce a zeleniny denně, s výjimkou brambor, sladkých brambor, manioku (WHO, 2003).
- Volné cukry by měly tvořit méně než 10 % z celkového příjmu cukrů.
 - Cca 50 g (nebo přibližně 12 lžiček) pro osobu s normální hmotností, která denně konzumuje asi 2000 kalorií, ale ideální je množství menší než 5 % celkového příjmu energie pro dodatečné zdravotní výhody (WHO guideline, 2015).

- Méně než 30 % z celkového příjmu energie z tuků.
 - Nenasycené tuky (nalezené v rybách, avokádu a ořechách, a v slunečnicovém, sójovém, řepkovém a olivovém oleji) jsou výhodnější než nasycené tuky (nalezené v tučném mase, másle, palmovém a kokosovém oleji, sýrech a sádle) a trans-tuky všech druhů, včetně jak průmyslově vyráběných trans-tuků (nalezených v pečených a smažených potravinách a předem balených potravinách) tak i přirozené trans-tuky (nalezené v masných a mléčných potravinách od zvířat, jako jsou krávy, ovce, kozy) (Hooper et al., 2015).
 - Příjem nasycených tuků by měl být menší než 10 % z celkového příjmu energie a trans-tuků méně než 1 % z celkového příjmu energie.
 - Zejména průmyslově vyráběné trans-tuky nejsou součástí zdravé stravy a měly bychom se jim vyhýbat (Nishida a Uauy, 2009).
- Méně než 5-6 g soli (což odpovídá přibližně jedné lžičce) denně.
 - Toto množství také odpovídá cca 2,4 g sodíku, což je jeho doporučená denní dávka.
 - Sůl by měla být obohacena o jód (150 µg/den) (WHO guideline, 2012).

Celkový příjem energie (kalorií), pro zachování optimální hmotnosti, by měl být v rovnováze s energetickým výdejem.

Zvláštní kategorií, kterou můžeme přiřadit k potravinám, jsou nápoje. Ideální nápoj poskytuje 100 % toho, co tělo potřebuje. Nejvhodnější je tedy voda, které je bez kalorií a přídatných látek a navíc, je-li zdravotně nezávadná, stojí zlomek ceny oproti ostatním nápojům. Po vodě jsou dvěma nejčastěji konzumovanými nápoji čaj a káva. Oba nápoje jsou relativně bezpečné a jsou spojovány se sníženým rizikem cukrovky 2. typu, ledvinových a žlučových kamenů a pravděpodobně i srdečních onemocnění. Riziko představuje množství kofeinu, u kterého musíme při jeho konzumaci myslet na doporučené denní dávkování (van Dieren et al., 2009).

Dva problematické nápoje jsou nápoje slazené cukrem (limonády, ovocné nápoje, džusy, sportovní nápoje atd.) a alkoholické nápoje. Jedna plechovka s objemem 350 ml cukrem slazené koly obsahuje 8-10 lžiček cukru, což je přibližně 120-150 „prázdných“ kalorií. Denní konzumace sladkých nápojů je spojena s přibýváním na váze a zvýšeným rizikem cukrovky 2. typu, srdečních onemocnění a dny (Malik et al., 2010).

Alkohol s mírou (maximálně jeden nápoj denně u žen, 1-2 nápoje denně u mužů) je spojen se snížením rizika kardiovaskulárních onemocnění a cukrovky 2. typu. Na druhou stranu i mírné pití alkoholu může zvyšovat riziko rakoviny prsu a případné pití alkoholu během těhotenství se nedoporučuje z důvodu možných zdravotních rizik pro vyvíjející se dítě (Zhang et al., 1999).

3.1.2. Vliv konkrétních živin na epigenetické změny

Mnoho složek stravy může přímo i nepřímo ovlivňovat genomové dráhy, které jsou upravovány zejména metylací DNA a histonovou modifikací, a tím mění expresi kritických genů spojených s fyziologickými a patologickými procesy, včetně embryonálního vývoje, stárnutí a karcinogeneze.

Živiny, které získáváme z potravy, vstupují do metabolických drah, kde jsou upravovány a formovány do molekul, které tělo může využít. Předpokládá se, že živiny a bioaktivní složky potravin mohou ovlivňovat epigenetické jevy buď přímou inhibicí enzymů, které katalyzují metylaci DNA nebo modifikace histonů, nebo změnou dostupnosti substrátů nezbytných pro tyto enzymatické reakce.

Makroživiny a mikroživiny jsou dva hlavní typy živin nezbytné pro správné fungování těla. Makroživiny (sacharidy, tuky a bílkoviny) jsou živiny, které jsou pro tělo potřebné ve velkém množství jako zdroj energie a obstarání základních tělesných funkcí, zatímco mikroživiny (minerály, vitamíny) jsou potřebné v menších množstvích pro různé metabolické procesy a funkce, jako je trávení, tvorba hormonů a funkce mozku (Sayas-Barberá et al., 2022).

Sacharidy jsou základním zdrojem energie pro tělo. Patří sem jednoduché cukry (glukóza a fruktóza) a složitější sacharidy (škrob).

Karnitin palmitoyltransferáza-1 (CPT1) je enzym, který umožňuje přenos dlouhých řetězců acyl-CoA do mitochondrií, kde probíhá jejich oxidace. CPT1A je zodpovědná za energetický metabolismus a regulaci mnoha fyziologických procesů, jako je glukoneogeneze, sekrece inzulínu a syntéza glykogenu. Vyšší methylace genetického materiálu v oblastech CPT1A byla spojena se sníženým rizikem obezity, diabetu 2. typu a nízkými hladinami triglyceridů na lačno. Výzkum ukázal, že vysoká konzumace fruktózy může snížit metylaci DNA v promotorových oblastech CPT1A. To naznačuje, že celková vysoká konzumace sacharidů ve stravě může ovlivnit metylaci CPT1A a tím i riziko metabolických onemocnění, jako je obezita, diabetes 2. typu, hypertriglyceridémie, hypertenze a metabolický syndrom (Lai et al., 2020).

Tuky jsou dalším zdrojem energie a jsou nezbytné pro správnou funkci buněk a hormonální rovnováhu. Obsahují esenciální mastné kyseliny, které tělo nedokáže vyrobit samo. Tuk ve stravě je často mylně znevažovaná živina. Mýty a poselství, které přetrvávají od 60. let 20. století, varují, že „tuk je špatný“ což je velmi problematické, protože existují čtyři hlavní typy tuků ve stravě s dramaticky odlišnými účinky na zdraví. Toto nebezpečné zjednodušení pomohlo nastartovat desítky převážně neúčinných diet a vývoj tisíců potravin bez tuku, ale s vysokým obsahem kalorií. Tento mýtus přispěl k epidemii obezity a cukrovky 2. typu (Skerrett a Willett, 2010).

U mastných kyselin (MK) byl popsán vliv n-3 a n-6 polynenasycených kyselin (PUFA) na metylaci DNA, včetně specifických reakcí kyseliny eikosapentaenové, kyseliny dokosaheptaenové a kyseliny arachidonové. Mechanismy, které jsou základem účinků různých typů MK na epigenetické body, však stále nejsou zcela známy (Kulkarni et al., 2011). Nejrozsáhleji studovanou MK je kyselina máselná, mastná kyselina s krátkým řetězcem vznikající při anaerobní fermentaci tlustého střeva, která může působit jako inhibitor histonových deacetyláz a je spojována s deacetylací histonů (Lee et al., 2017).

V posledních letech se profil příjmu MK dramaticky změnil od stravy s vysokým obsahem mononenasycených a polynenasycených mastných kyselin k západnímu stravovacímu vzorci, který se vyznačuje vysokým obsahem nasycených mastných kyselin a transmastných kyselin a nízkým obsahem n-3 PUFA. Tento stravovací přechod je spojen s rostoucí prevalencí nepřenosných chronických onemocnění, jako je obezita, poruchy lipidového metabolismu, inzulinová rezistence, kardiovaskulární onemocnění, diabetes 2. typu a některé typy rakoviny, které jsou v poslední době spojovány s aberantními epigenetickými změnami a jsou nyní hlavní příčinou úmrtí na celém světě (Sharp a Relton, 2017).

Bílkoviny jsou stavebními bloky těla a jsou důležité pro růst, opravy a udržení tkání, stejně tak plní funkci procesní jako enzymy. Bílkoviny jsou složeny z aminokyselin, které dělíme na esenciální a neesenciální. Mezi esenciální (nutné dodat z potravy) patří leucin, izoleucin, lysin, methionin, fenylalanin, threonin, tryptofan, valin a histidin.

Vysoké nebo nízké množství bílkovin ve stravě se podílí na regulaci genové exprese. První pokusy naznačily zvýšení exprese mRNA reninu v ledvinách, kdy byli potkani krmení dietou s vysokým obsahem bílkovin, což může vést k onemocnění ledvin (Rosenberg et al., 1990). Podobný účinek byl zjištěn i v játrech, kde zvýšení obsahu bílkovin ve stravě vyvolává nadměrnou expresi buněčného retinol-vazebného proteinu I (CRPB I) (Kato et al., 1993).

Regulaci genů však neovlivňuje pouze množství proteinu, ale i jeho kvalita. Výzkum v roce 2002 popsal odlišnou expresi 111 genů u potkanů krmených kaseinem než u potkanů krmených pšeničným lepem, přičemž byly zjištěny drastické změny v expresi DNA-vazebného inhibičního proteinu (podílejícího se na regulaci více genů) (Endo et al., 2002).

Vysoké množství bílkovin ale také zvyšuje genovou expresi enzymu serindehydratázy v játrech, který souvisí s glukoneogenezí, a způsobuje pravděpodobně přírůstek hmotnosti u zvířat (Imam et al., 2003).

Naopak nízké hladiny proteinu zvyšují expresi genů souvisejících s dráhami p53 a negativními regulátory buněčného růstu a metabolismu. Tyto změny v methylovači DNA způsobené stravou s nízkým obsahem bílkovin lze zmírnit suplementací donory methylových skupin např. foláty (Altobelli et al., 2013).

Vitamíny jsou organické látky, které jsou nezbytné pro různé funkce těla, jako je metabolismus, imunitní systém a udržení zdraví. Patří sem vitamíny rozpustné v tucích (A, D, E, K) a vitamíny rozpustné ve vodě (vitaminy skupiny B a vitamín C).

Některé bioaktivní složky potravy mohou měnit genovou expresi prostřednictvím změn v methylovači DNA a modifikací histonů. Methylovači DNA a histonů mohou ovlivňovat dva metabolity metabolismu s jedním uhlíkem: SAM, který je jedinečným donorem methyly pro methylační reakce, a S-adenosylhomocystein (SAH), který je inhibitorem produktu methyltransferáz. Dostupnost univerzálního dárce methyly, SAM, je tedy dána metabolismem jednoho uhlíku, který zahrnuje vitaminy B6, B12, folát, betain a cholin spolu s aminokyselinami methioninem, cysteinem, serinem a glycinem (Choi a Friso, 2010).

Folát (vitamin B9 či kyselina listová), je nezbytný pro přenos methylových skupin ze serinu na 5-methyltetrahydrofolát (5-methylTHF), prekurzor remethylace pro methionin syntázu (MS), který přenáší methylové skupiny na homocystein za účelem syntézy methioninu. Deficit folátu v buňkách vede ke snížené syntéze methioninu a k akumulaci homocysteinu, což vede k buněčnému stresu. Nedostatek folátu v potravě také vede k hyperhomocysteinemii – rizikový faktor kardiovaskulárních nemocí včetně aterosklerózy a následné ischemické choroby srdeční a trombofilních stavů (Forges et al., 2007).

Foláty jsou nezbytné pro methylovači DNA v raném embryonálním období. Nedostatek folátů ve stravě v časném těhotenství je spojen se zvýšeným rizikem defektů neurální trubice, a to působením mechanismus aberantní methylovači DNA. Steegers-Theunissen et al. zkoumali,

zda perikoncepční suplementace kyseliny listové matkou ovlivňuje metylaci v diferenciatně methylované oblasti (DMR) genu pro inzulinu podobný růstový faktor 2 (IGF2) u 120 dětí ve věku 17 měsíců. Děti matek, které užívaly kyselinu listovou, měly o 4,5 % vyšší metylaci IGF2 DMR než děti, které nebyly vystaveny suplementaci kyselinou listovou. Tento výsledek naznačuje, že perikoncepční suplementace kyselinou listovou souvisí s imprintingovým stavem IGF2 u dítěte, což může ovlivnit intrauterinní programování růstu a vývoje s důsledky na zdraví a nemoci v průběhu celého života (Stegers-Theunissen et al., 2009).

Foláty však nejsou jediným faktorem ovlivňujícím metylaci DNA, protože stav methylace DNA mohou měnit i další methylové donory, jako je methionin, cholin, betain a kobalamin. **Cholin** (bioaktivní látka, „vitagen“), je látka sloužící jako dárce methylu a je již dlouho považován za substrát klíčový pro vývoj centrální nervové soustavy. Cholin slouží jako metabolický prekurzor hlavního mozkového fosfolipidu PC (fosfatidylcholin) a neurotransmiteru acetylcholinu a podílí se na tvorbě membrán a methylačních reakcích (Zeisel, 2004).

Dostupnost cholinu u těhotných je nezbytná pro neurogenezi plodu, například pro vývoj hipokampu, a také pro funkci paměti v průběhu života. Ve studii na myších způsobila deprivace cholinu během embryonálního období hypermetylaci specifického CpG místa v genu pro kalbindin 1 (Calb1), který je důležitý pro vývoj hipokampu. Tato studie naznačuje, že nedostatek cholinu v embryonálním období by mohl změnit metylaci DNA, a tím změnit vývoj mozku plodu (Niculescu et al., 2006).

Cholin poskytuje methylové skupiny přeměnou na betain, který je skutečným donorem methylu při remethylaci na methionin prostřednictvím betain-homocystein methyltransferáz (BHMT). **Betain** se v těle získává buď přímo ze stravy, nebo prostřednictvím přeměny živinového cholinu, za katalyzace cholindehydrogenázou. Mezi hlavní fyziologické role betainu patří působení jako methylový donor pro BHMT a jako buněčný osmolit. Díky své roli donoru methylu, je kriticky důležitý pro vývoj lidského embrya a plodu. Nedostatečný příjem betainu ve stravě vede k nižší remethylaci a transmethylaci, stejně jako ke zvýšeným koncentracím homocysteinu v plazmě a sníženým koncentracím SAM, což vede k neúčinnému metabolismu jaterních tuků. Z klinického hlediska betain zlepšuje cévní riziko, chrání vnitřní orgány a zvyšuje celkovou výkonnost organismu (Craig, 2004).

Nedostatek betainu je spojen s metabolickým syndromem, včetně poruch lipidů a diabetu 2. typu, bylo však také prokázáno, že suplementace betainem vede ke zvýšení koncentraci celkového cholesterolu a lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) v séru. Účinky suplementace betainu na metabolismus lipidů jsou tedy nejednoznačné a vyžadují další zkoumání (Schwab et al., 2002).

Methionin je esenciální aminokyselina, která působí jako univerzální donor methylových skupin prostřednictvím syntézy SAM a transmethylace.

Několik studií prokázalo, že zvýšený přísun methioninu matkou může podpořit lepší programování fenotypu u potomků přetrvávající až do dospělosti. Ve studii na ovcích vedlo omezení methioninu a kobalaminu (vitamin B12) ve stravě během perikoncepční fáze k vyšší tělesné hmotnosti, změně imunitní odpovědi na antigenní výzvu, inzulinové rezistenci a zvýšenému krevnímu tlaku v dospělosti. Tyto změny byly spojeny se změněným stavem methylace 4 % z 1400 CpG ostrůvků v játrech plodu (Sinclair et al., 2007).

U potkanů s omezeným přísunem bílkovin měli potomci od matek, kterým byly podávány methylové donory (methionin, kyselina listová, betain, cholin), sníženou sekreci adipózního leptinu v důsledku vyšší methylace promotoru leptinového genu. Prokazatelně přetrvávající účinky na potomstvo v této studii byly pozorovány krátkodobě (při narození, odstavení) i dlouhodobě (23. týden). Tyto účinky vedly ke zhoršenému postnatálnímu růstu potomků, což dále naznačuje, že suplementace mateřského dárce methylu programuje mechanismy energetické homeostázy prostřednictvím epigenetiky a tyto účinky přetrvávají do dospělosti (Giudicelli et al., 2013).

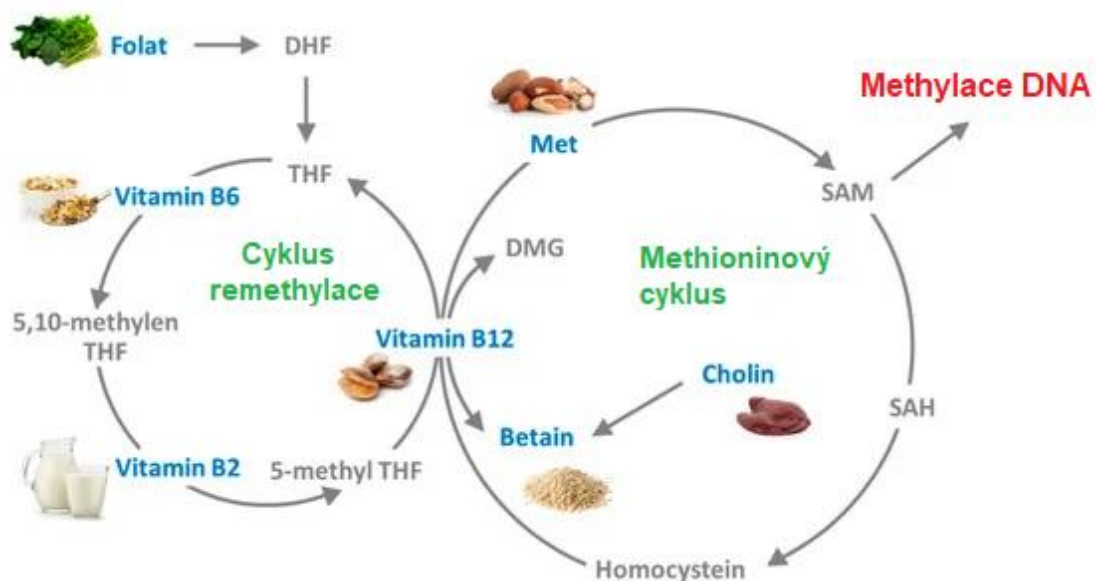
Na zvířecím modelu rakoviny jater na methyldeficitní stravě, která má specificky nízký obsah methioninu, cholinu a folátu, Pogribny et al. prokázali, že v jaterních nádorech se snížila trimethylace histonu H4 lysinu 20 (o 44 %) a zvýšila trimethylace H3K9 (o 40 %) a také se postupně snížila exprese histonmethyltransferázy Suv4-20h2, která katalyzuje methylaci H4 lysinu 20, a zvýšila exprese Suv39h1, která katalyzuje methylaci H3K9. Tato studie naznačuje, že rozvoj jaterních nádorů při methylově deficitní stravě může být způsoben vlivem na methylaci histonů (Pogribny et al., 2006).

Biotin (vitamin B7), niacin (vitamin B3) a kyselina pantotenová (vitamin B5), hrají důležitou roli při modifikaci histonů.

Biotin je substrátem biotinylace histonů. Pro biotinylacii je nutná suplementace biotinu potravou a nedostatek biotinu může mít velký vliv na strukturu chromatinu. Protože v oblasti biotinylace histonů existuje mnoho neobjasněných procesů, je zapotřebí dalších studií k vymezení významu biotinylace histonů, tedy modifikace histonů přímo živinou (Camporeale at al., 2006).

Niacin je nezbytný pro tvorbu NAD a NADP, které se podílejí na mnoha základních redoxních reakcích v buněčném metabolismu. Kromě toho NAD⁺ působí jako substrát pro řadu ADP-ribosylačních reakcí, včetně poly- a mono-ADP-ribosylace proteinů, tvorby cyklické ADP-ribózy a tvorby O-acetyl-ADP-ribózy v deacetylačních reakcích. Tyto neredoxní reakce mají zásadní význam pro regulaci buněčného metabolismu a jsou citlivé na množství niacinu ve stravě. Jsou známy 4 mechanismy, kterými ADP-riboxylační reakce přímo regulují strukturu chromatinu, stabilitu genomu, dělení a diferenciaci buněk a apoptózu (Kirkland, 2009).

Kyselina pantothenová je součástí koenzymu A za vzniku acetyl-CoA, který je zdrojem acetylové skupiny při acetylacii histonů, a také se uplatňuje při syntéze a metabolismu bílkovin, sacharidů a tuků (Tahiliani a Beinlich, 1991).



Obrázek 4: Schématické znázornění metabolismu s jedním uhlíkem (ICM), který lze definovat jako přenos uhlíkové jednotky z jednoho metabolitu na druhý a její doplnění různými zdroji labilních živin methylové skupiny. DHF, dihydrofolát; THF, tetrahydrofolát; DMG, N, N-dimethylglycin; Met, methionin; SAM, S-adenosylmethionin; SAH, S-adenosylhomocystein (převzato z Cappuccilli et al., 2020; upraveno).

3.1.3. Doporučení pro zdravou stravu pro pozitivní epigenetické změny

Ačkoli nejsou všechny mechanismy vlivů živin na epigenetické změny zcela objasněny, existuje několik praktických tipů pro jednotlivce, jak podpořit optimální zdraví a genovou expresi prostřednictvím stravy, zařazením různých bioaktivních potravin, u nichž byl dobře prozkoumán jejich pozitivní vliv na epigenetické zdraví.

Tabulka 1: Přehled základních makroživin a jejich zdroje v potravě, *červeně* vyznačené skupiny je doporučeno konzumovat v omezené míře a je vhodnější je nahradit *zeleně* vyznačenými skupinami (převzato z Alegria-Torres et al., 2011 a Tiffon, 2018; upraveno).

ŽIVINA	SKUPINA	PŮVOD POTRAVIN
Sacharidy	Jednoduché cukry Max. 5 % celkového energetického příjmu (CEP)	Cukrovinky, slazené nápoje, pečivo z bílé mouky, sladké pečivo
	Polysacharidy Měly by tvořit většinu příjmu	Čerstvé ovoce, syrová zelenina, ovesné vločky, brambory, celozrnné pečivo
Tuky	Nasyčené mastné kyseliny Max. 10 % CEP	Sádlo, uzeniny, palmový olej
	Transmastné kyseliny Max. 1 % CEP	Sladkosti, vysoce zpracované potraviny
	(poly)Nenasycené tuky	Ryby, ořechy, avokádo, sójový/řepkový olej
Bílkoviny	Nekvalitní bílkoviny	Uzeniny, tučné mléčné výrobky
	Kvalitní bílkoviny	Ryby, krůtí, kuřecí, kysané výrobky, vejce

Chceme-li zlepšit naše zdraví skrz stravování, je důležité se nejprve zaměřit na složení a množství makroživin. Po vytvoření a osvojení si lepších návyků, je pak vhodné zařadit další potraviny bohaté na mikroživiny, které příznivě ovlivňují epigenetické změny a pomáhají nám zlepšovat zdraví.

Tabulka 2: Přehled mikroživin, které pozitivně ovlivňují náš epigenom a potraviny, z nichž pocházejí (převzato Genetic Science Education Center, 2013; upraveno).

ŽIVINA	PŮVOD POTRAVIN	EPIGENETICKÁ ROLE
Folát (vitamin B9)	Listová zelenina, slunečnicová semínka, droždí, játra	Syntéza methioninu
Cholin	Vaječné žloutky, játra, sója, kuřecí a telecí maso	Methyl donor pro SAM
Betain	Pšenice, špenát, měkkýši a cukrová řepa	Odbourávání toxických vedlejších produktů syntézy SAM
Methionin	Sezamová semínka, ryby, špenát, para ořechy	Syntéza SAM
Biotin (B7)	Droždí, játra, žloutek, ořechy, čočka	Biotinylace histonů
Niacin (B3)	Maso, ryby, obiloviny	Modifikace histonů
Kyselina pantotenová (B5)	Kvasnice, játra, maso, mléko	Acetylace histonů
Pyridoxin (B6)	Maso, celozrnné produkty, zelenina, ořechy	Syntéza methioninu
Kobalamin (B12)	Maso, játra, mléko	Syntéza methioninu
SAM (S-adenosylmethionin)	Pouze jako doplněk stravy, v potravě nestabilní	Enzymy přenášejí methylové skupiny ze SAM přímo do DNA

Omezení nadměrného příjmu kalorií a také alkoholu může pomoci podpořit pozitivní genovou expresi tím, že sníží zánět a celkový stres v těle. Užívání alkoholu i nadměrný příjem potravy jsou spojeny s nežádoucími epigenetickými změnami, které časem podněcují záněty a metabolická onemocnění (Zhai et al., 2023).

Pro podporu epigenetického zdraví v rámci životního stylu je tedy důležitá vyvážená a zdravá strava v přiměřeném množství a odpovídající kvalitě. Jednoduché změny ve stravování a životním stylu mohou pomoci podpořit optimální epigenetické zdraví a zvýšit potenciál pozitivního ovlivnění genové exprese pro snížení rizika chronických onemocnění. Máme-li stravu s nedostatkem bioaktivních látek, může to vést ke snížení methylace DNA, a tím pádem ke zvýšené náchylnosti k některým onemocněním. Pokud se však zaměříme na vyšší přísun methyloci podporujících živin, lze toto riziko onemocnění efektivně snížit. Strava s vysokým obsahem methyl-donujících živin je velmi důležitá během raného vývoje dítěte, kdy může velmi rychle měnit genovou expresi správným, avšak při nedostatku i špatným směrem.

3.2. Spánek

Spánek hraje zásadní roli při udržování optimálního fyzického, duševního a emocionálního zdraví. Upřednostňování správné spánkové hygieny a zajištění dostatečného množství kvalitního spánku je pro udržení optimálního zdraví a pohody zásadní.

Spánek lze definovat jako přirozený, snadno zvrátelný periodický stav, který se vyznačuje absencí bdělosti a ztrátou vědomí o okolí, je doprovázen typickou polohou těla, výskytem snění a změnami mozkové aktivity a fyziologických funkcí. Skládá se z cyklů REM (rapid eye movement) spánku a non-REM spánku a je považován za nezbytný pro obnovu a regeneraci životně důležitých tělesných a duševních funkcí (Cambridge University Press, n.d.).

Během spánku dochází k útlumu a relaxaci organismu, k uvolnění svalstva, po většinu jeho trvání je snížena tělesná teplota, zpomaluje se dýchání a klesá krevní tlak. Jedná se o stav snížené duševní a pohybové aktivity. Celkový proces spánku má pro lidský organismus velmi důležitý význam:

- Umožňuje mozku a tělu zpomalit a zapojit se do procesů regenerace, což podporuje lepší fyzickou a duševní výkonnost následujícího dne i z dlouhodobého hlediska.
- Je důležitý pro tzv. plasticitu neuronů. Ta je zásadní pro proces tvorby krátkodobé a dlouhodobé paměti. Nekvalitní spánek tak vede ke zhoršení učení. Zároveň se snižuje i rychlost a přesnost.

- Ovlivňuje endokrinní řízení organismu. Vylučování mnoha hormonů je ovlivňováno tzv. cirkadiánním rytmem, tj. střídáním dne a noci. Nejvýznamnější je melatonin, který pomáhá podporovat spánek. Dále pak pohlavní hormony a hormony kůry nadledvin, kdy během období spánku převažuje například růstový hormon (podporuje vývoj kostí a svalů i metabolismus) a kortizol (je součástí systému reakce organismu na stres). Hladiny hormonů během různých fází spánku kolísají a kvalita spánku může ovlivňovat také produkci hormonů během dne.
- Je také nezbytný pro imunitu nebo obranyschopnost organismu. Ačkoli krátkodobá spánková deprivace může mít na imunitu příznivý vliv, dlouhodobá spánková deprivace imunitní systém oslabuje (Nevšímalová a Šonka, 2020).

Spánek probíhá opakováním čtyř až pěti spánkových cyklů, které se skládají z pěti jednotlivých spánkových fází a z fáze bdění. Těchto pět fází spánku se dále dělí do dvou kategorií: spánek s rychlým pohybem očí (REM) a spánek mimo REM (také označováno jako NREM). Tyto kategorie jsou důležité, protože to, co se děje během spánku REM, se výrazně liší od toho, co se děje během fází mimo REM.

Spánku předchází fáze bdění, kdy dochází ke zklidnění a přípravě organismu ke spánku. Poté následují první čtyři fáze spánku, které jsou tvořeny činností NREM.

NREM 1 nastává na začátku spánku. Je doprovázen pomalými pohyby očí. Tento stav je spicím vnímán jako částečné vědomí a vzácněji se objevují i halucinace. V této fázi se mohou objevit záškuby, které v extrémních případech mohou vést k tzv. syndromu neklidných nohou.

NREM 2 fáze, která zabírá 40-55 % veškerého spánku, je charakterizována snížením svalového napětí a ztrátou vědomí spícího.

Při přechodu do NREM 3 se spáček dostává do tzv. hlubokého spánku. Funkce této fáze je úvodem do NREM 4. V NREM 3 mohou spáček trpět nočními děsy, náměsíčností, nadměrným pocením a mluvením ve spánku.

NREM 4 je pak hlubší fáze NREM 3. Je součástí hlubokého spánku. V tomto spánku je probuzení spáček nejobtížnější. Pravděpodobná funkce této fáze spočívá ve vytváření a upevňování paměti pro data a události tzv. deklarativní paměť (Schönauer a Pöhlchen, 2018).

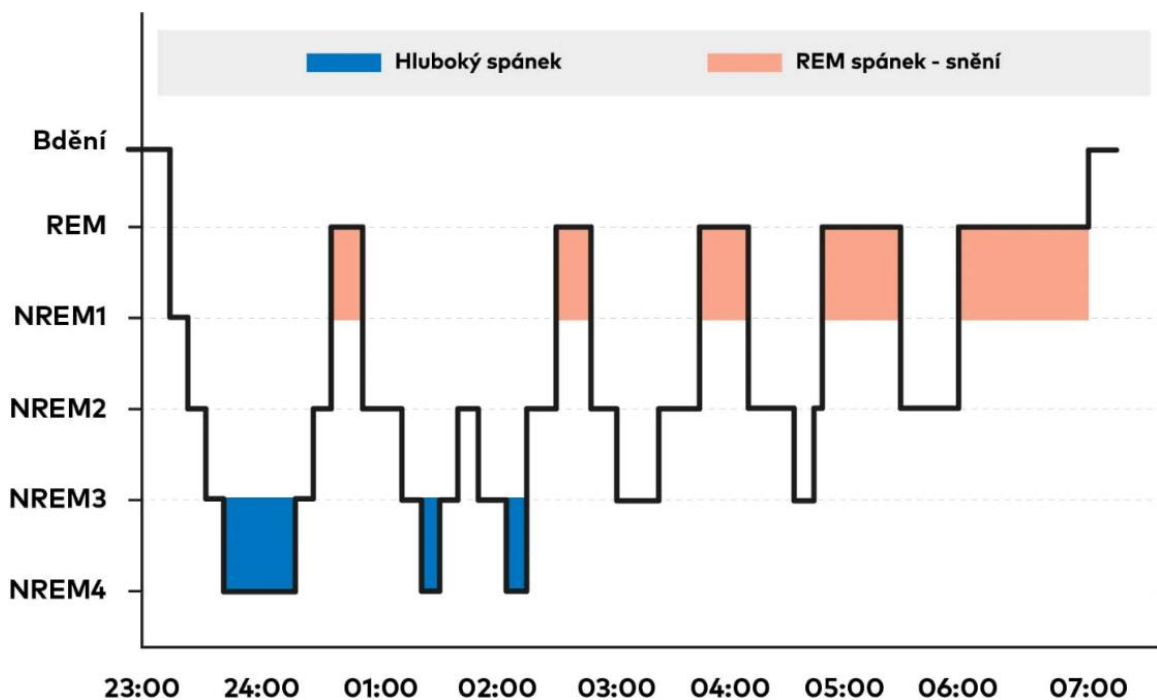
Pátou fází je spánek REM, který se vyznačuje typickými elektrofyziologickými parametry a nízkým svalovým napětím, které doplňují kmitavé pohyby očí. Mozková aktivita během fáze REM je velmi podobná aktivitě během bdění, proto se tento typ spánku někdy

označuje jako paradoxní spánek. Srdeční tep a dýchání jsou během této fáze nepravidelné a tělesná teplota není příliš regulovaná.

Spánek REM zabírá u dospělých asi 20-25 % celkové doby spánku a jeho celková délka je asi 90-120 minut. Fáze REM se během noci opakuje 4-5krát. Na začátku spánku je kratší a postupně se prodlužuje. Na konci fáze REM je běžné krátké probuzení. Doba trvání spánku REM se v závislosti na věku značně liší. U novorozenců tvoří tato fáze až 80 % celkové doby spánku. Většina „živých“ snů se odehrává během fáze REM.

Předpokládá se, že fáze REM je důležitá pro konsolidaci tzv. procedurální paměti. Ta je důležitá při učení postupů. Dále je fáze REM pravděpodobně důležitá pro prostorovou paměť. Funkcí spánku REM je také posílení paměti o významné podněty a její „vyčištění“ od podnětů slabých (Saper et al., 2010).

Celkově každý spánkový cyklus trvá 70 až 120 minut. V prvních spánkových cyklech noci je více času stráveno v NREM spánku. Většina spánku REM se odehrává v druhé polovině noci. Jednotlivé fáze se liší zejména různými elektrickými impulsy, pohyby očí a svalovým napětím. Trvání a frekvence fází NREM a REM nám umožňují popsat spánek jako takový a zobrazit ho jako tzv. hypnogram, který nám umožňuje další analýzu spánku a případné vyhodnocení odchylek (Nevšímalová a Šonka, 2020).



Obrázek 5: Záznam ideálního hypnogramu u dospělého člověka – spánek rozdělen do pěti cyklů, každý z nich je zakončený fází REM, procentuální zastoupení je NREM2 40-55 %, NREM3+4 20-25 %, REM 20-25 %, NREM1 a bdělost méně než 5 % (převzato Zemková, 2022).

3.2.1. Definice (ne)kvalitního spánku

Kvalita spánku je definována jako spokojenost se spánkem, která zahrnuje aspekty zahájení spánku, udržení spánku, množství spánku a osvěžení po probuzení (Kline, 2013).

Pojem kvalitní spánek je pro lékaře a výzkumné pracovníky důležitým konstruktem vzhledem k vysoké prevalenci poruch spánku a nespavosti a k jasnému významu kvality spánku pro optimální zdraví a fungování. Přestože se pojem „kvalita spánku“ běžně používá, nemá zcela jasnou definici. Ve skutečnosti má kvalita spánku u jednotlivých osob pravděpodobně různý význam.

Pro někoho, kdo má problémy s navozováním spánku, může být nejsilnějším určujícím faktorem kvality spánku období navozování spánku. Naopak pro někoho, jehož spánek je neklidný a plný častých probuzení, může mít relativní obtížnost usínání zanedbatelný význam (Krystal a Edinger, 2008).

Hodnocení kvality spánku je tedy velmi subjektivní záležitost, nicméně ke srovnání a popisu můžeme využít několik atributů kvality spánku.

Efektivita spánku je procento času stráveného spánkem v posteli. Vypočítá se jako poměr celkové doby spánku ku celkové době strávené v posteli a má tendenci klesat s narůstajícím věkem. Výsledné procento udává, jak dobře člověk spí, přičemž vyšší skóre znamená lepší efektivitu spánku. Efektivita spánku 85 % nebo vyšší je považována za normální, zatímco nižší skóre (pod 74 %) může poukazovat na poruchy spánku nebo jiné problémy.

Efektivita spánku je důležitým ukazatelem kvality spánku a může být ovlivněna různými faktory, jako je věk, životní styl a spánkové návyky. Často se používá ve spánkových studiích a výzkumech k hodnocení účinnosti léčby spánku a intervencí (Ohayon et al., 2017).

Poruchy spánku mohou být výsledkem kombinace jevů, které se mohou vyskytnout před spánkem a zahrnují poruchy nebo problémy, které ovlivňují kvalitu, délku nebo načasování spánku.

Mezi poruchy spánku řadíme poruchy zahájení a udržení spánku, poruchy nadměrné denní spavosti, poruchy rozvrhu spánku a bdění (postihuje zejména pracovníky na denní/noční směny), parasomnie (noční můry, mluvení, náměsíčnost), insomnie (nespavost), spánková apnoe (mělké nebo přerušované dýchání), narkolepsie (náhlé usínání, ochrnutí, spánkové halucinace) a spánková paralýza.

Tyto poruchy spánku mohou mít významný dopad na každodenní život, včetně denní únavy, snížené produktivity a zvýšeného rizika nehod a úrazů (Cormier, 1990).

Spánková latence je doba potřebná k přechodu ze stavu bdělosti do spánku a liší se napříč věkovými kategoriemi. Ve všech věkových kategoriích je však doba latence 16-30 minut považovaná za dobrou kvalitu spánku, naopak latence nad 60 minut je brána za špatnou. Lidé s některými poruchami spánku, jako je narkolepsie, mají často velmi krátkou latenci spánku, zatímco lidé s insomnií mají spíše delší latenci spánku.

Spánková latence se dá změřit např. pomocí polysomnografie (PSG), což je noční spánková studie, která sleduje spánkové cykly a fáze spánku, a pak také samostatné hlášení jednotlivce, který sleduje, jak dlouho mu trvá usnout každou noc (Ohayon et al., 2017).

Délka spánku (někdy také celková doba spánku) je celkový čas strávený spánkem (minus případné rušení) během noci nebo 24 hodin. Délka spánku se dá, obdobně jako spánková latence, relativně snadno měřit a k výsledkům můžeme uplatnit i subjektivní zhodnocení jednotlivce. Opět platí, že celková doba spánku se liší s věkovou kategorií, ale také pohlavím.

Americká akademie spánkové medicíny doporučuje 7-8 hodin spánku pro dospělé (u žen 8-9 h), 8-10 hodin pro adolescenty (13 až 19 let) a pro děti ve věku 6 až 12 let 9-12 hodin (Watson et al., 2015).

Doba bdělosti po nástupu spánku je objektivním měřítkem kvality spánku a zaměřuje se na celkovou dobu probuzení od začátku až po konečné probuzení ze spánku. Americká organizace Národní nadace pro spánek (NSF) udává, že méně než 20 minut strávených bdělostí po usnutí, je přijatelné pro všechny věkové skupiny, naopak více než 50 minut se bere jako ukazatel špatné kvality spánku (Ohayon et al., 2017).

Vlivy ovlivňující kvalitu spánku můžeme rozdělit také na fyziologické, psychologické a environmentální nebo jejich kombinace.

Fyziologickými vlivy kvality spánku jsou věk, BMI, obezita, doba spánku ve fázích REM a NREM a normální cirkadiánní rytmus. Psychologickými vlivy jsou stres, úzkosti a deprese, které zejména ovlivňují kvalitu spánku. A mezi vlivy prostředí patří teplota v místnosti, dříve narušený spánek, používání televize nebo mobilu před spánkem, dostatek času na spánek a pak i rodinné, společenské a pracovní závazky (Crivello et al., 2019).

3.2.2. Vztah epigenetických změn a spánku

Epigenetické změny způsobené nízkou kvalitou spánku mohou mít významný dopad na různé fyziologické procesy v našem těle.

Vliv stresu na spánek lze předvídat dlouho před narozením dítěte. Předpokládá se, že zvýšení hladiny kortizolu u matek snižuje množství glukokortikoidních receptorů (GR) v hipokampu kojence, což snižuje fyziologickou roli negativní zpětnovazebné smyčky na ose hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA). Osa HPA je důležitá pro regulaci cyklu bdění a spánku, ale spolupracuje i s dalšími faktory, které pomáhají modulovat spánek. Když je negativní zpětnovazebná smyčka narušena v důsledku stresu, osa HPA se u novorozenců stává hyperaktivní a množství kortizolu v oběhu se zvyšuje. Hyperaktivitu osy HPA a zvýšenou hladinu kortizolu v hipokampu však lze zvrátit nebo snížit na normální úroveň po demethylaci hipokampálního promotoru GR.

Akutní nebo chronický stres může změnit odpověď osy HPA. Nicméně fáze života, ve které je jedinec vystaven stresu, určuje rozsah následků, kterým bude v budoucnu čelit. Vystavení stresu v raném věku během kritického období vývoje dítěte může mít za následek trvalé změny v systémech reakce dospělých (Lo Martire et al., 2020).

Spánková deprivace je u 1/3 populace bohužel zcela běžná. Volba životního stylu, zdravotní stav, také stres a užívání stimulantů jsou příklady některých příčin, které jsou základem spánkové deprivace u lidí.

Ve studii zveřejněné v časopise Scientific Reports bylo 105 mužů ve věku 25 až 55 let trpících nedostatečným spánkem porovnáno se zdravými muži, kteří spí dostatečně. Výzkumníci odebrali leukocyty z krve účastníků studie a provedli analýzu DNA, přičemž sledovali úroveň methylace téměř půl milionu CpG bází. Z výsledné analýzy vyšlo, že se žádný jednotlivý prvek methylace DNA významně nelišil mezi osobami trpícími nedostatkem spánku a zdravými kontrolními osobami, avšak analýza molekulárních sítí odhalila, že nedostatečný spánek má za následek změny v methylaci DNA v regulačních oblastech genů patřících do dráhy vývoje nervového systému.

Změny byly pozorovány také v genomické oblasti, která byla dříve spojována s dědičným Smith-Magenisovým syndromem. Inverzní cirkadiální rytmus patří mezi potenciální příznaky tohoto onemocnění. Zjištění naznačují, že nedostatek spánku je spojen se systémovými změnami DNA, které ovlivňují genom (Lahtinen et al., 2019).

Spánková deprivace způsobuje také snížení acetylace histonů. U potkanů, kteří byli zbaveni spánku, byl zjištěn pokles acetylovaných histonů v promotoru BDNF IV, který je klíčový pro učení a paměť. Tyto dopady se projevují také na kognitivní úrovni, způsobují deficity v synaptické plasticitě, sníženou sílu synapsí, potlačují schopnost vytvářet a udržovat vzpomínky a způsobují výkyvy nálady. Z dlouhodobého hlediska mohou tyto kognitivní změny přerůst v psychiatrické poruchy a neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova choroba.

Modely narušující cyklus spánek-bdění u mušek a modely neurodegenerativních onemocnění naznačují, že snížená acetylace histonů je spojena s neuronální dysfunkcí. Také souvisí se změnou exprese metabolických genů a hormonů. Tyto změny exprese vedou k vyššímu riziku obezity, srdečních onemocnění, mrtvice a vysokého krevního tlaku (Gaine et al., 2018).

K rozvoji nespavosti (insomnie) přispívá rozhození cirkadiálního rytmu. Cirkadiální rytmus, je biologický rytmus s periodou přibližně 24 hodin, může se pohybovat mezi 20 a 28 hodinami. Jedná se o pravidelně se opakující změny fyziologických funkcí, jako je tělesná teplota, vylučování hormonů, krevní tlak atd., kdy kolem 21 hodin dochází k vyplavování melatoninu, po 22 h dochází k útlumu střevní motility, ve 2 h se tělo nachází v nejhlubším spánku a kolem 7 h začíná útlum tvorby melatoninu, a naopak se prudce zvyšuje krevní tlak (Crnko et al., 2019).

Předpokládá se, že cirkadiální hodiny mohou být ovlivněny dynamickými změnami chromatinových přechodů. Bylo zjištěno, že existují vazby na cirkadiální regulátory, remodelaci chromatinu a buněčný metabolismus. Protein, který za toto zodpovídá, je známý jako centrální hodinový protein CLOCK a tento protein má enzymatické vlastnosti HAT. Centrální hodinový protein CLOCK umožňuje acetylaci histonu H3 a také umožňuje acetylaci svého dimerizačního partnera BMAL1 na K537. Tato acetylace je důležitá pro funkci cirkadiálních hodin. S cirkadiálními hodinami souvisí také regulace aktivity HDAC enzymu SIRT1 (NAD-dependentní sirtuin-1 deacetyláza) závislého na NAD⁺. Předpokládá se, že enzym SIRT1 funguje jako enzymatický reostat cirkadiální funkce, a to tak, že vysílá transdukované signály z buněčných metabolitů do cirkadiálních hodin. Proto se předpokládá, že v jádru cirkadiálního systému se nachází metoda remodelace chromatinu odpovědná za nespavost (Grimaldi et al., 2009).

Chronická porucha spánku (narkolepsie) způsobuje ospalost a náhlé usínání během dne. Bylo zjištěno, že při vzniku narkolepsie může hrát roli několik genetických faktorů, jako je přítomnost HLA-DQB*6:02 – alela přítomná u pacientů trpících narkolepsií, v ČR ji má cca 24 % populace (Šifnerrová a Nazarova, 2015).

Bylo zjištěno, že nejčastěji se vyskytují diferenciálně methylované pozice spojené s narkolepsií, které jsou v CpG ostrůvcích. Pacienti trpící narkolepsií měli tato místa v 95 % případů hypomethylovaná. Byl také identifikován gen, který může přispívat k rozvoji tohoto onemocnění, známý jako gen CCR3. Ukazuje se, že tento gen vykazuje úzkou souvislost s narkolepsií jak u methylace, tak u jednonukleotidového polymorfismu (SNP). Tento gen nemusí být nutně hlavní příčinou tohoto onemocnění a jak výzkum naznačuje, s touto nemocí souvisejí i další neidentifikované genetické faktory (Shimada et al., 2018).

Studie z roku 2019 zveřejněná v časopise *Anaesthesia* popisuje výzkum, kde je přímo kvantifikováno poškození DNA u mladých dospělých, kteří musí pracovat na noční směny. Výsledky ukazují, že akutní spánková deprivace a často narušovaný spánkový cyklus jsou spojeny s poškozením DNA. Tato studie ukazuje, že exprese genů pro reparaci DNA je u nočních pracovníků na počátku nižší a dále klesá po akutní spánkové deprivaci, což podporuje postulát, že noční pracovníci vykazují zhoršenou reparaci DNA (Lin et al., 2015).

Při poškození DNA dochází k nebezpečným dvouřetězcovým zlomům, kdy selhání opravy způsobuje genomovou nestabilitu a buněčnou smrt, a neopravení může vést k nevhodným koncovým spojům, které jsou běžnou příčinou onkogenní transformace. Tato studie ukázala, že lékaři, kteří musí pracovat přes noc na výjezdech, vykazují o 30 % vyšší počet zlomů DNA a alkalicky labilních míst, ve srovnání s lékaři, kteří nemusí pracovat přes noc, a toto poškození DNA se dále zvyšuje o více než 25 % po noci akutní spánkové deprivace (Cheung et al., 2019).

Práce na směny je spojena se zvýšeným rizikem infarktu myokardu, ischemické choroby srdeční a ischemické cévní mozkové příhody a také může zvyšovat riziko diabetu. Krátká doba spánku (<5 h nebo 6 h) je spojena se signifikantním zvýšením rizika metabolického syndromu (Ju a Choi, 2013).

Přeroste-li akutní spánková deprivace v chronickou spánkovou deprivaci, může to vést k onemocnění dýchacího ústrojí. Experimentální studie využívající 8-hydroxydeoxyguanosin v moči (jako nepřímý marker poškození DNA) potvrzují, že pracovníci pracující na noční směny vykazují zhoršené fungování reparace DNA.

Koncentrace 8-hydroxydeoxyguanosinu v moči je však závislá na úrovni poškození DNA a aktivitě reparace DNA, takže interpretace výsledků může být komplikovaná, ale využitelná pro diagnostiku v budoucnosti (Prather a Leung, 2016).

3.2.3. Doporučení pro kvalitní spánek pro pozitivní epigenetické změny

Pro celkové zdraví a pohodu je zásadní dosáhnout dobré kvality spánku, která se vyznačuje nízkou latencí spánku, nízkým počtem probuzení a lepší efektivitou spánku. Špatná kvalita spánku je spojena s různými zdravotními problémy, včetně vývojových poruch, somatických a kognitivních deficitů a rychlého stárnutí.

Je důležité dbát na to, abychom měli správné množství a dostatek kvalitního spánku. Existuje pouze doporučené množství spánku, protože neexistuje přesně definované množství, které by bylo vhodné pro většinu, jelikož někteří lidé potřebují více spánku než jiní. Důvodů může být vícero, ale mezi hlavní patří aktivnější činnost během dne (fyzicky náročné zaměstnání, vrcholový sport atd.) (Hanson a Huecker, 2024).

Naše schopnost spánku se řídí tím, jak ospalí se cítíme a naším spánkovým režimem. Spánkový vzorec souvisí s pravidelností a načasováním našich spánkových návyků; pokud jsme si vytvořili vzorec spánku ve stanovenou dobu, budeme schopni si vytvořit lepší rutinu a bude pro nás snazší usnout v danou dobu každý den (Ohayon et al., 2017).

Chceme-li dosáhnout vyšší kvality spánku, je třeba pochopit význam spánkové hygieny. Kromě léků, podporujících usínání, existují behaviorální a kognitivní terapie, ale také každodenní spánkové návyky. Tyto jednoduché každodenní změny mohou přispět ke zlepšení spánkového zdraví. Mezi každodenní návyky, které mohou zlepšit náš spánek patří:

- Chodit spát a probouzet se každý den ve stejnou dobu
- Chodit spát dostatečně brzy, abychom mohli spát alespoň 7 hodin
- Vstát z postele, pokud neusneme do 20 minut
- Vytvořit si klidný režim před spaním
- Postel používat pouze ke spánku a netrávit v ní přes den více času, než je nezbytně nutné
- Investovat do lepší matrace a lůžkovin
- Udržovat v ložnici chladnou a příjemnou teplotu, před spánkem místnost vyvětrat
- Omezit vystavení se jasnému světlu v noci
- Mít v ložnici dostatečnou tmou
- 30-60 minut před spaním se ne dívat na obrazovky (televize, telefony, počítače)

- Případně používat brýle blokující modré světlo nebo blokátory modrého světla na elektronice
- Vyvarovat se konzumace velkého množství jídla nebo tekutin před spaním
- Vyhnout se kofeinu v pozdních odpoledních hodinách a večer
- Věnovat se nějaké fyzické aktivitě nebo cvičení během dne a strávit alespoň 30 minut venku na čerstvém vzduchu (Sunı a Singh, 2023)

Kromě zlepšení celkové spánkové hygieny můžeme využít různé doplňky stravy. Mezi časté suplementy patří melatonin – cirkadiánní hormon produkovaný lidským mozkiem v noci, který má analgetický a antidepresivní účinek, a lze použít k léčbě poruch spánku s malými vedlejšími účinky.

Kromě toho, se k léčbě poruch spánku používají doplňky stravy s vitamínem D a vitamíny skupiny B (B3, B5, B6, B9 a B12), které mají vliv na regulaci tryptofanu v organismu a nepřímı tak ovlivňují tvorbu melatoninu.

Z minerálů pak rozhodně stojí za zmínku vápník a hořčík. Oba totiž hrají roli při uvolnění svalů a relaxaci a bývají velmi často doporučovány k večernímu užívání. Zdrojem vápníku může být mák, chia semínka nebo třeba mořské řasy. Hořčík zase najdeme v oříšcích, luštěninách a semínkách (Chan a Lo, 2022).

Jako doplněk se také využívá L-theanin, což je aminokyselina, která se přirozeně vyskytuje v listech čajovníku. Doplňky stravy s L-theaninem mohou snižovat stres a úzkost a zlepšují kvalitu spánku tím, že sníží počet nočních probuzení. To znamená, že může být dobrou volbou pro lidi, kteří se v noci často budí nebo trpí nespavostí. L-theanin také omezuje škodlivé účinky, které má na spánek kofein (Baba et al., 2023).

Mezi přírodní podpůrné prostředky na spaní patří kozlík lékařský, heřmánek a mák. Kořen kozlíku lékařského a mák, se již po staletí používají jako přírodní prostředky na podporu spánku. Mohou pomoci zlepšit kvalitu a délku spánku, ale mohou způsobovat vedlejší účinky, jako jsou bolesti hlavy a žaludku. Heřmánek lze jako pomoc při usínání použít několika způsoby, včetně pití heřmánkového čaje ze sušených květů, užívání kapslí nebo tablet obsahujících heřmánkový extrakt nebo lokální aplikace rostlinné tinktury. Ačkoli pro heřmánek neexistuje typická dávka, obecně se považuje za bezpečný v mírném množství. Ve vysokých dávkách však může způsobit nežádoucí účinky.

Velmi jednoduchým trikem, jak co nejrychleji usnout, může být také použití vonných olejů. Na spaní skvěle funguje například vůně levandule, šalvěje, meduňky nebo heřmánku. Vhodné je využití olejů v aromalampách či difuzérech nebo využití sušených bylin zavěšených v okolí polštáře.

Mezi stále častěji využívanější přírodní prostředky na spaní patří olejíčky obsahují přírodní nebo syntetické kanabinoidy – konkrétně delta-tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD). THC a CBD samostatně nebo v kombinaci pomáhají některým lidem usnout, zůstat ve spánku a užívat si kvalitnějšího spánku. Je však třeba si uvědomit, že marihuana a produkty obsahující THC mohou vyvolat závislost a jejich vysazení může zhoršit problémy se spánkem. Účinky kanabinoidů se navíc výrazně liší v závislosti na typu produktu a dávkování. Kanabinoidy mají potenciál reagovat s mnoha dalšími léky a neměly by se kombinovat se sedativy (Bryan a Cotliar, 2024).

4. Budoucnost výzkumu epigenetiky a kvality života

Epigenetika poskytuje důležité poznatky o mechanismech, které ovlivňují zdraví a nemoci. Vyvinutím epigenetických terapeutik a preventivních strategií je možné cílit na specifické genetické cesty a změnit průběh mnoha nemocí. Budoucnost výzkumu epigenetiky slibuje revoluční přístupy ke zlepšení lidského zdraví a prevenci nemocí prostřednictvím pochopení, jak různé aspekty životního stylu ovlivňují naše geny. Tento výzkum otevírá dveře k personalizované medicíně, efektivnější prevenci nemocí a zlepšení celkové kvality života.

Kromě vědeckého výzkumu je důležité i vzdělávání a zvyšování povědomí veřejnosti o významu epigenetiky. Informovaná populace je lépe připravena přijmout preventivní opatření a změny životního stylu, které mohou pozitivně ovlivnit jejich zdraví. Budoucí iniciativy by měly zahrnovat kampaně zaměřené na zvyšování povědomí o epigenetice a jejích dopadech na zdraví, stejně jako na podporu zdravých životních návyků (Siddeek a Simeoni, 2022).

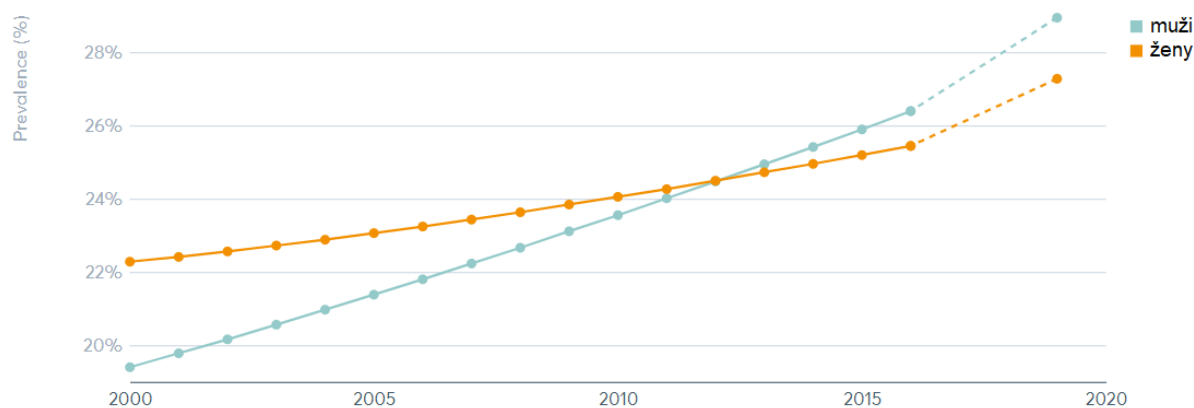
4.1. Využití epigenetiky v prevenci a léčbě onemocnění

Budoucnost epigenetiky v prevenci a léčbě nemocí je nesmírně slibná. Výzkum se zaměřuje na inovativní terapie zaměřené na epigenetické mechanismy, na kombinaci epigenetických terapií s tradiční léčbou a na vývoj personalizovaných epigenetických intervencí. Stále větší význam má také epigenetické profilování, které nabízí potenciální přínos pro předpovídání výsledků onemocnění a pro rozhodování o léčbě.

Zkoumání epigenetiky ve zdravotnictví otevírá nové hranice v oblasti prevence nemocí a péče o pacienty. Pochopení toho, jak mohou volba životního stylu a faktory prostředí ovlivňovat genovou expresi, nabízí mocné nástroje pro vývoj personalizovaných zdravotních strategií a prohlubování našeho chápání mechanismů onemocnění (Farsetti et al., 2023).

4.1.1. Obezita

Obezita se stala celosvětovou epidemií, která má negativní dopad na zdraví obyvatelstva a ekonomiku států. Bylo prokázáno, že genetické predispozice hrají podstatnou roli v nevyváženém energetickém metabolismu, který se projevuje obezitou. Tyto genetické odchylky však nemohou zcela vysvětlit masivní nárůst obezity v posledních několika desetiletích (Mahmoud, 2022).



Obrázek 6: *Nárůst prevalence obezity v České republice u dospělých (18 let a více) (převzato WHO, 2019; upraveno).*

Hromadící se důkazy naznačují, že k rostoucí epidemii obezity přispívají charakteristiky moderního životního stylu, jako je konzumace energeticky vydatných potravin, osvojení si sedavého způsobu života nebo vystavení se nepříznivým faktorům životního prostředí.

Nedávné pokroky ve studiu DNA a jejích změn značně rozšířily naše znalosti o funkci epigenetiky při regulaci energetického metabolismu a výdeje energie u obezity a metabolických onemocnění. Pozoruhodné je, že tyto epigenetické změny jsou vratné, což z nich činí atraktivní cíle pro terapeutické a nápravné zásahy (Mahmoud, 2022).

Jedním z nejčastějších příkladů vlivu epigenetiky na obezitu je myší model agouti. Tento model má mutaci v genu agouti viable yellow (A_{vy}), který řídí barvu myší srsti a který je obvykle imprintován prostřednictvím methylace DNA. Aberantní hypomethylace tohoto genu způsobuje ektopickou expresi jeho proteinu, který se váže na receptor melanokortinu 4 (MC4R) v hypotalamu, narušuje jeho funkci a vyvolává hyperfagickou obezitu. Zajímavé je, že tento fenotyp byl oslaben u potomků myší krmených stravou bohatou na methylové donory (folát a methionin), což ukazuje na reverzibilitu epigenetických změn v reakci na vnější faktory, jako je strava. Obnovení methylace DNA vyvolané dietou zlepšilo tělesnou hmotnost a citlivost na inzulín u myšího modelu agouti, čímž se prokázal vztah mezi obezitou a epigenetickými změnami vyvolanými prostředím (Dolinoy, 2008).

První kroky k objevení možných biomarkerů obezity se již dělají. Celkově bylo dosaženo značného pokroku v pochopení úlohy epigenetiky při převádění okolního obezitogenního prostředí na odlišné funkce a fenotypy.

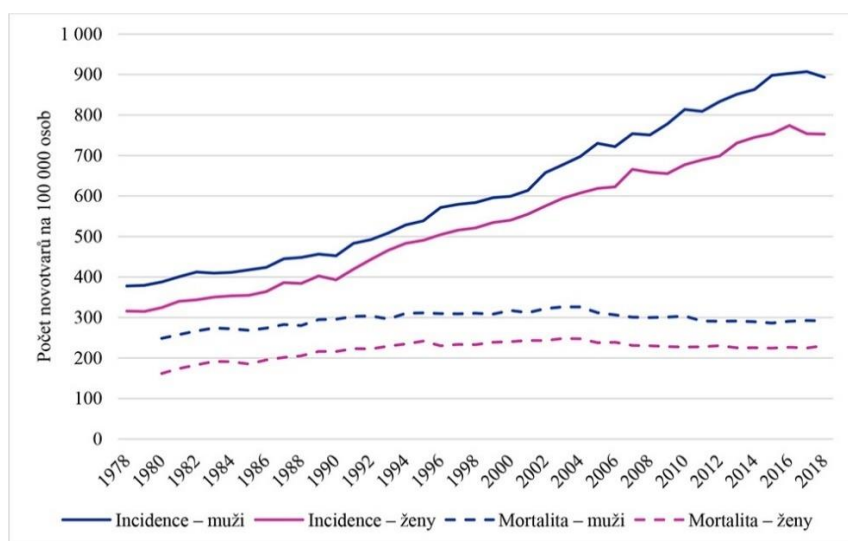
K objasnění epigenetických mechanismů, které ovlivňují adipogenezi, metabolismus glukózy a lipidů, produkci inzulínu, signalizaci a regulaci chuti k jídlu, jsou ještě zapotřebí

dobře navržené a kontrolované studie in vivo. Tyto studie by se měly zaměřit na zkoumání epigenetických důsledků hypoxie, zánětlivých cytokinů, reaktivních forem kyslíku, dyslipidemie, zvýšené hladiny glukózy, hormonální nerovnováhy a endokrinních disruptorů.

Do budoucna je zapotřebí rozsáhlý prospektivní výzkum, který by určil, jak změny rizikových proměnných obezity, jako je strava, fyzická aktivita, spánkový režim, konzumace alkoholu a další faktory prostředí, souvisejí se změnami methylace DNA, modifikací chromatinu nebo profilů mikroRNA. Vzhledem k modifikovatelnosti epigenomu bychom tuto vlastnost mohli využít k léčbě obezity a souvisejících komorbidit. V konečném důsledku to může pomoci předvídat riziko obezity u jednotlivců v raném stádiu, což může napomoci k zavedení léčby obezity šité na míru (Mahmoud, 2022).

4.1.2. Rakovina

Rakovina je dlouhodobě jednou z hlavních příčin nemocnosti a úmrtnosti na celém světě. V roce 2018 bylo v České republice nově diagnostikováno 87 361 případů nádorových onemocnění a 27 699 úmrtí na nádorová onemocnění. Česká republika se řadí mezi země s velmi vysokými počty nádorových onemocnění v Evropě i ve světě (Sung et al., 2021). Incidence některých typů rakoviny v naší zemi dokonce patří k nejvyšším v celosvětových statistikách: například incidence rakoviny ledvin a rakoviny slinivky břišní v České republice se řadí na páté místo na světě. Rakovina je v České republice druhou nejčastější příčinou úmrtí, hned po kardiovaskulárních onemocněních. Tyto statistiky ukazují, že rakovina představuje pro českou populaci významnou zdravotní zátěž (Pehalová et al. 2021).



Obrázek 7: Vývoj incidence a mortality zhoubných novotvarů (C00–C97) dle pohlaví v ČR, přepočten na 100 000 osob (převzato z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR, 2021).

Mezi nejčastější typy rakoviny v mužské populaci v České republice patří rakovina prostaty, rakovina tlustého střeva a konečníku a rakovina plic, v ženské populaci je pak nejčastější rakovina prsu, rakovina tlustého střeva a konečníku a rakovina dělohy (Pehalová et al. 2021).

Abnormální epigenetické modifikace specifických onkogenů a nádorových supresorových genů mohou vést k nekontrolovanému růstu a dělení buněk. Ke vzniku rakoviny však mohou vést i abnormální epigenetické modifikace v oblastech DNA mimo geny. Geny kódující bílkoviny tvoří jen malou část naší DNA. Lidé mají přibližně 20 000 genů. DNA obsazená našimi geny zabírá méně než 10 % veškeré naší DNA. Zbývajících 90 % tvoří nekódující sekvence. Nekódující sekvence zahrnují regulační sekvence a oblasti DNA, které slouží k zajištění struktury chromozomů. Změny v těchto oblastech jsou spojeny s řadou onemocnění, včetně rakoviny. Je důležité si uvědomit, že epimutace, které se objeví v buňce, se přenášejí na dceřiné buňky, které vznikají při reprodukci buňky mitózou (Powledge, 2014).

Epigenetický profil nádorové buňky je obvykle charakterizován sníženou methylací ve velké části genomu (globální hypomethylace DNA). Snížená methylace ovlivňuje aktivitu velkého počtu genů. Protože methylace je spojena se sníženou aktivitou genů, celkovým účinkem hypomethylace je zvýšení aktivity postižených genů. Pokud je u genů, které se podílejí na růstu buněk, snížena methylace, může zvýšená aktivita a následné dělení buněk vést ke vzniku rakoviny.

Ačkoli je DNA nádorových buněk nejčastěji hypomethylovaná, může tomu být i naopak. Hypermethylace DNA v nádorových buňkách bývá omezena na velmi specifické oblasti („hot spots“). Tato postižená místa se liší podle typu rakoviny. Účinek zvýšené methylace DNA je opačný než u hypomethylace. Hypermethylované geny mají tendenci vykazovat sníženou aktivitu. Hypermethylace DNA se v nádorových buňkách často vyskytuje u nádorových supresorových genů; genů, jejichž funkcí je oprava DNA a kontrola buněčného dělení. Pokud jsou nádorové supresorové geny umlčeny zvýšenou methylací, může snížení jejich aktivity vést taktéž k rozvoji rakoviny (Sharma et al., 2010).

Hlavními příčinami epimutací spojených s rakovinou, kterým lze předcházet, jsou expozice škodlivému prostředí a špatné návyky v souvislosti s životním stylem (minimální fyzická aktivita, nevhodná strava, stres, konzumace alkoholu atd.). Například odstranění nebo snížení expozice karcinogenním chemickým látkám, jako jsou ty, které se nacházejí

v tabákových výrobcích, by pravděpodobně snížilo počet epimutací a souvisejících druhů rakoviny (Powledge, 2014).

Současné metody detekce rakoviny využívají zobrazovací techniky (rentgen, PET, ultrazvuk atd.) nebo přímé odběry vzorků z podezřelých oblastí k odhalení nádorového bujení. Tyto metody jsou při odhalování rakoviny užitečné, nicméně mnohé z nich se spoléhají na detekci již přítomných abnormálních nárůstů. Epigenetické metody detekce jsou navrhovány tak, aby překonaly citlivost a specifickou současných testů.

Methylačně specifická PCR (MSP) je epigenetický test sloužící k identifikaci abnormálních vzorců methylace v DNA. Protože nádorové buňky se vyznačují abnormální methylací DNA, mělo by být možné identifikovat vzory specifické pro nádorové onemocnění. Tato analýza se opírá o bisulfitové sekvenování, což je technika, která dokáže rozlišit methylované cytosiny od těch, které změněny nebyly. MSP je užitečná díky své citlivosti – dokáže odhalit jedinou nádorovou buňku mezi desítkami tisíc buněk. Další výhodou je, že MSP je na rozdíl od biopsie neinvazivní (Zhu a Yao, 2009).

Tekutá biopsie představuje detekci rakoviny, která se opírá o analýzu krevních vzorků, kdy se spoléhá na přítomnost nádorových buněk a/nebo nádorové DNA v krevním řečišti. Použití tekutých biopsií pro detekci epigenetických změn pozorovaných u rakoviny má ale některé nevýhody. Nejdůležitější je naše omezená znalost epimutací spojených s rakovinou. Protože různé typy rakoviny jsou spojeny s různými epimutacemi, je obtížné navrhnout obecný test pro detekci rakoviny (Alix-Panabières a Pantel, 2013).

4.2. Použití poznatků z epigenetiky ve vývoji medicíny

Budoucnost výzkumu epigenetiky slibuje významný vliv na kvalitu života díky pokrokům v prevenci, diagnostice a léčbě nemocí. Několik klíčových oblastí naznačuje, jak by tento výzkum mohl pravděpodobně formovat budoucí zdravotní péči:

- Budoucí výzkum se bude zaměřovat na identifikaci nových epigenetických markerů, které mohou sloužit jako prediktory zdraví a nemocí. Tyto markery pak budeme moci využít k časně diagnostice nemocí, což umožní včasnou intervenci a lepší prognózu pacientů.
- Epigenetické profilování pacientů umožní personalizaci léčby, což znamená, že terapie budou šité na míru individuálním genetickým a epigenetickým charakteristikám. To by mělo zvýšit účinnost léčby a snížit riziko vedlejších účinků.

- Nutrigenomika, studium interakce mezi výživou a geny, včetně epigenetických změn, bude hrát důležitou roli v doporučeních týkajících se stravy. Přizpůsobení dietních doporučení na základě individuálních epigenetických profilů může přispět ke zlepšení zdraví a prevenci nemocí.
- Pokroky v technologiích, jako jsou sekvenování nové generace a CRISPR/Cas9 pro epigenetické úpravy, umožní podrobnější a přesnější studium epigenetických změn a jejich manipulaci. To povede k rychlejšímu vývoji nových terapeutik a diagnostických nástrojů.
- Dlouhodobý výzkum vlivu životního stylu na epigenetické změny bude klíčový pro prevenci nemocí a zlepšení kvality života. Faktory jako strava, fyzická aktivita, spánek a stres mají významný vliv na epigenetické mechanismy. Pochopení těchto vlivů umožní vývoj specifických doporučení pro zdravý životní styl, která mohou napomoci prevenci chronických onemocnění a zlepšení celkového zdraví populace (Shamsi et al., 2017).

4.3. Vliv životního stylu na budoucí generace a dědičnost epigenetických změn

Jedním z důležitých aspektů epigenetiky je její schopnost ovlivňovat nejen jedince samotného, ale také jeho potomky. Životní styl rodičů totiž může mít dlouhodobé dopady na zdraví budoucích generací prostřednictvím dědičných epigenetických změn. Obor, nazývaný transgenerační epigenetika, zkoumá, jak se epigenetické změny způsobené faktory životního stylu mohou přenášet na další generace.

Epigenetické změny, mohou být stabilní a někdy přenositelné z jedné generace na druhou. I když je většina epigenetických značek během tvorby gamet a raného vývoje embrya odstraněna, jsou-li na imprintovaných genech (kde dominuje jeden gen od rodiče), tak mohou uniknout vymazání a být zachovány. Tyto přetrvávající změny mohou ovlivnit genovou expresi a tím fenotyp potomků.

Porozumění transgeneračním účinkům epigenetických změn má zásadní význam pro budoucí výzkum a veřejné zdraví. Prevence a intervence zaměřené na zlepšení životního stylu mohou mít dalekosáhlé dopady nejen na současnou generaci, ale také na budoucí generace. Zdravější a lepší volby v oblasti stravy, fyzické aktivity, stresové hygieny a spánku mohou přispět k lepšímu zdraví budoucích generací (Brune, 2018).

Změny ve výživové nebo dietní rovnováze mohou být příčinou celé řady onemocnění, včetně metabolických, kardiovaskulárních a neurologických chorob, ale i rakoviny. Zatímco v dospělosti lze zdravotní dopad přechodného problému zvrátit obnovením nutriční rovnováhy, v raném věku je to obtížnější. Rané vývojové problémy mohou vyvolat krátkodobé i dlouhodobé následky. Z krátkodobého hlediska je podvýživa matek během těhotenství spojena s negativními důsledky, jako je zvýšené riziko předčasného porodu, krvácení, anémie a vrozených vad, jakož i úmrtí matky a potomků. Nadměrná výživa matek je zase spojena se zvýšeným rizikem těhotenské cukrovky a preeklampsie. Z dlouhodobého hlediska, změny ve výživě matky ovlivňují zdraví potomků v pozdějším životě a mohou vést k rozvoji chronických onemocnění (Rasmussen et al., 2021).

Epigenetické změny související se spánkem u rodičů se s největší pravděpodobností přenášejí na další generace. Genové mutace pravděpodobně ovlivňují regulaci cirkadiánního rytmu a mohou hrát aktivní roli při poruchách spánku. Spánek totiž hraje klíčovou roli v epigenetické regulaci a špatná kvalita spánku může tento proces narušit. U dětí může mít významný dopad na jejich vývoj, včetně kognitivních, emocionálních a behaviorálních problémů. Chronický nedostatek spánku u potomků může mít dlouhodobé důsledky, včetně zvýšeného rizika obezity, cukrovky a kardiovaskulárních onemocnění (Cortese, 2021).

V posledních několika letech se zvyšuje zájem o poznání vztahu mezi epigenetickými znaky a faktory životního stylu, včetně výživy, chování, stresu, fyzické aktivity, pracovních návyků, kouření a konzumace alkoholu. Ačkoli jsou epigenetické modifikace ovlivňovány prostředím, většina těchto změn má tendenci se v každé generaci obnovovat, u některých lokusů v lidském genomu se tak však neděje.

Očekává se, že epigenetika pomůže postupem času vysvětlit, jak je genová exprese modulována životním stylem a faktory prostředí, a určit, jak těsně jsou epigenetické markery závislé na faktorech životního stylu a zda a jak moc lze epigenetické mechanismy modifikovat po získaných a trvalých pozitivních nebo negativních změnách životního stylu (Brune, 2018).

ZÁVĚR

V posledních letech se epigenetika stala nově zkoumanou oblastí u široké škály onemocnění, jako je rakovina, diabetes mellitus 2. typu, obezita, záněty a neurokognitivní poruchy. Porozumění a popis epigenetických mechanismů, nám poskytuje náhled na to, jak vnější faktory, jako je životní prostředí a životní styl, ovlivňují aktivitu genů bez změny jejich DNA sekvence. Epigenetika dokazuje, že faktory jako strava, spánek nebo expozice toxickým látkám mohou mít klíčový vliv na epigenetické změny, které ovlivňují zdraví a celkovou kvalitu života u jednotlivce, ale i u celé společnosti.

Epigenetika se zabývá změnami ve fenotypu organismů, které nejsou způsobeny změnami v DNA sekvenci, ale jinými mechanismy, jako jsou methylace DNA, histonové modifikace, nekódující RNA a mikroRNA. Proces methylace DNA probíhá přidáním methylových skupin na cytosinové báze v CpG ostrůvcích, což může potlačovat nebo aktivovat transkripci genů a tím ovlivňovat fenotyp organismu. Histonové modifikace souvisejí se změnami kondenzace chromozomů a s regulací genové aktivity, což ovlivňuje přístupnost DNA pro transkripci. Mezi histonové modifikace patří acetylace, methylace a fosforylace histonových proteinů a tyto modifikace mohou opět buď aktivovat nebo potlačovat genovou expresi. Nekódující RNA jsou RNA molekuly, které nekódují proteiny, ale také mohou regulovat genovou expresi a mikroRNA jsou krátké nekódující RNA molekuly, které se vážou na mRNA a mohou ji buď degradovat nebo zabraňovat její translaci, čímž regulují množství proteinů v buňce.

Kvalita života má přímý vliv na zdraví jedince. Vyšší kvalita života je spojena s lepším fyzickým zdravím, nižším stresem a lepší celkovou imunitou. Epigenetické změny, které mohou být způsobeny životním stylem a prostředím, mohou ovlivnit riziko vzniku chorob a celkové dlouhodobé zdraví jedince.

Fyzické zdraví, které zahrnuje stav tělesného zdraví, funkčnost orgánů, úroveň vitality a schopnost vykonávat každodenní činnosti bez výrazných omezení, lze relativně snadno ovlivnit vhodnými návyky např. v oblasti stravy a spánku. Strava a spánek mohou tedy prostřednictvím epigenetických změn ovlivňovat zdraví a celkovou pohodu jedince a vést tak k pozitivním, ale i negativním epigenetickým změnám.

Chceme-li zlepšit naše zdraví, pak je důležité se v oblasti stravy zaměřit na konzumaci přiměřeného množství kvalitních a zdravých potravin, které nám dodají potřebné živiny a podpoří pozitivní epigenetické změny. Mezi vhodné potraviny řadíme např. ovoce, zeleninu,

celozrnné produkty, ryby, netučné maso, ořechy a nízkotučné mléčné výrobky. Naopak bychom měli vyřadit nezdravé potraviny, které jsou často bohaté na rafinované cukry, transmastné kyseliny a měli bychom se zcela vyvarovat vysoce zpracovaným potravinám.

V oblasti spánku bychom se měli zaměřit na jeho dostatečnou délku, hlubokou spánkovou fázi, pravidelný spánkový cyklus a minimální přerušování během spaní. Pravidelný a dostatečný spánek pomáhá podporovat optimální fungování buněk a genovou expresi, naopak nedostatek spánku může ovlivnit metylaci DNA a histonové modifikace, což vede ke zvýšenému riziku vzniku metabolických onemocnění, kardiovaskulárních chorob a dalších zdravotních problémů.

Budoucí výzkum v oblasti epigenetiky a její souvislosti s kvalitou života by měl pokračovat v identifikaci specifických epigenetických markerů spojených s různými onemocněními a životními stylovými faktory. Intervenční strategie zaměřené na modifikaci epigenetických změn by mohly přinést nové možnosti pro prevenci a léčbu nemocí, jakou jsou rakovina či obezita. Je také nezbytné zvýšit povědomí veřejnosti o významu epigenetiky a jejímu vlivu na zdraví, aby bylo možné plně využít potenciál těchto poznatků pro zlepšení a podpoření delšího a kvalitnějšího života i pro budoucí generace.

POUŽITÁ LITERATURA

ALEGRÍA-TORRES, Jorge Alejandro, Andrea BACCARELLI a Valentina BOLLATI, 2011. Epigenetics and Lifestyle. *Epigenomics* [online]. **3**(3), 267-277 [cit. 2024-03-26]. ISSN 1750-1911. Dostupné z: doi:10.2217/epi.11.22

ALIX-PANABIÈRES, Catherine a Klaus PANTEL, 2013. Circulating Tumor Cells: Liquid Biopsy of Cancer. *Clinical Chemistry* [online]. 2013-01-01, **59**(1), 110-118 [cit. 2024-06-01]. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2012.194258

ALLFREY, V. G., R. FAULKNER a A. E. MIRSKY, 1964. ACETYLATION AND METHYLATION OF HISTONES AND THEIR POSSIBLE ROLE IN THE REGULATION OF RNA SYNTHESIS. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **51**(5), 786-794 [cit. 2024-02-20]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.51.5.786

ALTOBELLI, Gioia, Irina G. BOGDARINA, Elia STUPKA, Adrian J. L. CLARK, Simon LANGLEY-EVANS a Wolfgang WAGNER, 2013. Genome-Wide Methylation and Gene Expression Changes in Newborn Rats following Maternal Protein Restriction and Reversal by Folic Acid. *PLoS ONE* [online]. 2013-12-31, 8(12) [cit. 2024-05-06]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0082989

BABA, Yoshitake, Takanobu TAKIHARA a Noritaka OKAMURA, 2023. Theanine maintains sleep quality in healthy young women by suppressing the increase in caffeine-induced wakefulness after sleep onset. *Food & Function* [online]. 2023-07-31, **14**(15), 7109-7116 [cit. 2024-05-12]. ISSN 2042-6496. Dostupné z: doi:10.1039/D3FO01247F

BANDRES, Eva, Xabier AGIRRE, Nerea BITARTE, Natalia RAMIREZ, Ruth ZARATE, Jose ROMAN-GOMEZ, Felipe PROSPER a Jesus GARCIA-FONCILLAS, 2009. Epigenetic regulation of microRNA expression in colorectal cancer. *International Journal of Cancer* [online]. **125**(11), 2737-2743 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.24638

BANNISTER, Andrew J a Tony KOUZARIDES, 2011. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research* [online]. **21**(3), 381-395 [cit. 2024-02-20]. ISSN 1001-0602. Dostupné z: doi:10.1038/cr.2011.22

BARTEL, David P, 2004. MicroRNAs. *Cell* [online]. **116**(2), 281-297 [cit. 2024-02-11]. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/S0092-8674(04)00045-5

- BARTSCH, Helmut a Jagadeesan NAIR, 2004. Oxidative stress and lipid peroxidation-derived DNA-lesions in inflammation driven carcinogenesis. *Cancer Detection and Prevention* [online]. **28**(6), 385-391 [cit. 2024-03-28]. ISSN 0361090X. Dostupné z: doi:10.1016/j.cdp.2004.07.004
- BAYLIN, Stephen B. a Joyce E. OHM, 2006. Epigenetic gene silencing in cancer – a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nature Reviews Cancer* [online]. **6**(2), 107-116 [cit. 2024-02-14]. ISSN 1474-175X. Dostupné z: doi:10.1038/nrc1799
- BAYLIN, Stephen B. a Peter A. JONES, 2011. A decade of exploring the cancer epigenome — biological and translational implications. *Nature Reviews Cancer* [online]. **11**(10), 726-734 [cit. 2024-03-27]. ISSN 1474-175X. Dostupné z: doi:10.1038/nrc3130
- BIRD, Adrian P., 1986. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature* [online]. **321**(6067), 209-213 [cit. 2024-02-14]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/321209a0
- BIRD, Adrian, 2007. Perceptions of epigenetics. *Nature* [online]. **447**(7143), 396-398 [cit. 2024-02-14]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature05913
- BRÁZDOVÁ, Z., J. FIALA, J. BAUEROVÁ a D. HRUBÁ. Dietary guidelines in the Czech Republic. I.: Theoretical background and development. *Cent Eur J Public Health* [online]. **2000**(3), 189-190 [cit. 2024-04-08]. PMID: 10965447. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10965447/>
- BRÁZDOVÁ, Z., J. RUPRICH, D. HRUBÁ a A. PETRÁKOVÁ. Dietary guidelines in the Czech Republic III.: Challenge for the 3rd millennium. *Cent Eur J Public Health* [online]. **2001**(1), 30-40 [cit. 2024-04-08]. PMID: 11243587. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11243587/>
- BRUNE, Bettina a Thomas BRUNE, 2018. Epigenetik: Einfluss auf die fetale Entwicklung. *Frauenheilkunde up2date* [online]. 2018-01-15, **11**(05), 479-498 [cit. 2024-06-01]. ISSN 1439-3719. Dostupné z: doi:10.1055/s-0043-123627
- BRYAN, Lucy a Dustin COTLIAR, 2024. Natural Sleep Aids: Which Are the Most Effective? *Sleep Foundation* [online]. April 12, 2024 [cit. 2024-05-12]. Dostupné z: <https://www.sleepfoundation.org/sleep-aids/natural-sleep-aids>

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, n.d. *Healthy food – Cambridge Academic Content Dictionary* [online]. [cit. 2024-04-01]. Dostupné z: <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/health-food>

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, n.d. *Sleep – Cambridge Academic Content Dictionary* [online]. [cit. 2024-05-01]. Dostupné z: <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/sleep>

CAMPOREALE, Gabriela, Ennio GIORDANO, Rosaria RENDINA, Janos ZEMPLÉNI a Joel C. EISSENBERG, 2006. Drosophila melanogaster Holocarboxylase Synthetase Is a Chromosomal Protein Required for Normal Histone Biotinylation, Gene Transcription Patterns, Lifespan, and Heat Tolerance. *The Journal of Nutrition* [online]. **136**(11), 2735-2742 [cit. 2024-05-13]. ISSN 00223166. Dostupné z: doi:10.1093/jn/136.11.2735

CAPPUCCILLI, Maria, Camilla BERGAMINI, Floriana A. GIACOMELLI, et al., 2020. Vitamin B Supplementation and Nutritional Intake of Methyl Donors in Patients with Chronic Kidney Disease: A Critical Review of the Impact on Epigenetic Machinery. *Nutrients* [online]. **12**(5) [cit. 2024-05-13]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu12051234

CARTHEW, Richard W. a Erik J. SONTHEIMER, 2009. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* [online]. **136**(4), 642-655 [cit. 2024-02-22]. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2009.01.035

CEDAR, Howard a Gary FELSENFELD, 1973. Transcription of chromatin in vitro. *Journal of Molecular Biology* [online]. **77**(2), 237-254 [cit. 2024-02-19]. ISSN 00222836. Dostupné z: doi:10.1016/0022-2836(73)90334-3

CHAN, Vicky a Kenneth LO, 2022. Efficacy of dietary supplements on improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal* [online]. 2022-04-01, **98**(1158), 285-293 [cit. 2024-05-11]. ISSN 0032-5473. Dostupné z: doi:10.1136/postgradmedj-2020-139319

CHEN, Kai, Boxuan Simen ZHAO a Chuan HE, 2016. Nucleic Acid Modifications in Regulation of Gene Expression. *Cell Chemical Biology* [online]. **23**(1), 74-85 [cit. 2024-02-14]. ISSN 24519456. Dostupné z: doi:10.1016/j.chembiol.2015.11.007

- CHEUNG, V., V. M. YUEN, G. T. C. WONG a S. W. CHOI, 2019. The effect of sleep deprivation and disruption on DNA damage and health of doctors. *Anaesthesia* [online]. **74**(4), 434-440 [cit. 2024-05-10]. ISSN 0003-2409. Dostupné z: doi:10.1111/anae.14533
- CHOI, Sang-Woon a Simonetta FRISO, 2010. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *Advances in Nutrition* [online]. **1**(1), 8-16 [cit. 2024-05-08]. ISSN 21618313. Dostupné z: doi:10.3945/an.110.1004
- CORMIER, René. Sleep Disturbances. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [online]. **1990**(3), 77 [cit. 2024-05-05]. PMID: 21250242. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401/>
- CORTESE, Rene, 2021. Epigenetics of Sleep Disorders: An Emerging Field in Diagnosis and Therapeutics. *Diagnostics* [online]. **11**(5) [cit. 2024-06-01]. ISSN 2075-4418. Dostupné z: doi:10.3390/diagnostics11050851
- CRADDOCK, Valda M. a P.N. MAGEE, 1965. Methylation of liver DNA in the intact animal by the carcinogen dimethylnitrosamine during carcinogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis* [online]. **95**(4), 677-678 [cit. 2024-02-13]. ISSN 00052787. Dostupné z: doi:10.1016/0005-2787(65)90526-5
- CRAIG, Stuart AS, 2004. Betaine in human nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. **80**(3), 539-549 [cit. 2024-05-11]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.1093/ajcn/80.3.539
- CRIVELLO, Antonino, Paolo BARSOCCHI, Michele GIROLAMI a Filippo PALUMBO, 2019. The Meaning of Sleep Quality: A Survey of Available Technologies. *IEEE Access* [online]. **7**, 167374-167390 [cit. 2024-05-08]. ISSN 2169-3536. Dostupné z: doi:10.1109/ACCESS.2019.2953835
- CRNKO, Sandra, Bastiaan C. DU PRÉ, Joost P. G. SLUIJTER a Linda W. VAN LAAKE, 2019. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nature Reviews Cardiology* [online]. **16**(7), 437-447 [cit. 2024-05-09]. ISSN 1759-5002. Dostupné z: doi:10.1038/s41569-019-0167-4
- DASHWOOD, R a E HO, 2007. Dietary histone deacetylase inhibitors: From cells to mice to man. *Seminars in Cancer Biology* [online]. **17**(5), 363-369 [cit. 2024-03-28]. ISSN 1044579X. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcancer.2007.04.001

- DOLINOY, Dana C, 2008. The agouti mouse model: an epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations on the fetal epigenome. *Nutrition Reviews* [online]. **66**, S7-S11 [cit. 2024-06-15]. ISSN 00296643. Dostupné z: doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00056.x
- DUNN, Andrea L., Ross E. ANDERSEN a John M. JAKICIC, 1998. Lifestyle physical activity interventions. *American Journal of Preventive Medicine* [online]. **15**(4), 398-412 [cit. 2024-04-02]. ISSN 07493797. Dostupné z: doi:10.1016/S0749-3797(98)00084-1
- ENDO, Yoshie, Zhengwei FU, Keiko ABE, Hisanori KATO a Soichi ARAI, 2002. Dietary Protein Quantity and Quality Affect Rat Hepatic Gene Expression. *The Journal of Nutrition* [online]. **132**(12), 3632-3637 [cit. 2024-05-05]. ISSN 00223166. Dostupné z: doi:10.1093/jn/132.12.3632
- EYRE, Harmon, Richard KAHN a Rose Marie ROBERTSON, 2004. Preventing Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes. *Diabetes Care* [online]. 2004-07-01, **27**(7), 1812-1824 [cit. 2024-04-12]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/diacare.27.7.1812
- FARHUD, D. Impact of Lifestyle on Health. *Iran J Public Health* [online]. **2015**(11), 442-444 [cit. 2024-04-07]. PMID: 26744700; PMCID: PMC4703222. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4703222/>
- FARHUD, D., DARIUSH a A. AHAVORGAR. Melatonin hormone, metabolism and its clinical effects. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. [online]. **2013**(15), 211-223 [cit. 2024-03-03]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/288418297_Melatonin_hormone_metabolism_and_its_clinical_effects_A_review
- FARSETTI, Antonella, Barbara ILLI a Carlo GAETANO, 2023. How epigenetics impacts on human diseases. *European Journal of Internal Medicine* [online]. **114**, 15-22 [cit. 2024-06-01]. ISSN 09536205. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejim.2023.05.036
- FATICA, Alessandro a Irene BOZZONI, 2014. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nature Reviews Genetics* [online]. **15**(1), 7-21 [cit. 2024-02-20]. ISSN 1471-0056. Dostupné z: doi:10.1038/nrg3606
- FORGES, Thierry, P. MONNIER-BARBARINO, J.M. ALBERTO, R.M. GUÉANT-RODRIGUEZ, J.L. DAVAL a J.L. GUÉANT, 2007. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Human Reproduction Update* [online]. 2007-05-

01, **13**(3), 225-238 [cit. 2024-05-08]. ISSN 1460-2369. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dml063

GAINE, Marie E., Snehajyoti CHATTERJEE a Ted ABEL, 2018. Sleep Deprivation and the Epigenome. *Frontiers in Neural Circuits* [online]. 2018-2-27, **12** [cit. 2024-05-08]. ISSN 1662-5110. Dostupné z: doi:10.3389/fncir.2018.00014

GENETIC SCIENCE EDUCATION CENTER, 2013. *Nutrition and the epigenome* [online]. [cit. 2024-05-20]. Dostupné z: <https://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/nutrition/>

GIUDICELLI, Fanny, Anne-Laure BRABANT, Isabelle GRIT, Patricia PARNET, Valérie AMARGER a Marcia B. AGUILA, 2013. Excess of Methyl Donor in the Perinatal Period Reduces Postnatal Leptin Secretion in Rat and Interacts with the Effect of Protein Content in Diet. *PLoS ONE* [online]. 2013-7-1, **8**(7) [cit. 2024-05-12]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0068268

GRIMALDI, Benedetto, Yasukazu NAKAHATA, Milota KALUZOVA, Satoru MASUBUCHI a Paolo SASSONE-CORSI, 2009. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: The interplay of CLOCK and SIRT1. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* [online]. **41**(1), 81-86 [cit. 2024-05-09]. ISSN 13572725. Dostupné z: doi:10.1016/j.biocel.2008.08.035

HANSON, Joseph A. a Martin R. HUECKER, 2024. *Sleep Deprivation* [online]. StatPearls Publishing [cit. 2024-05-11]. PMID: 31613456. Bookshelf ID: NBK547676. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613456/>

HOOPER, Lee, Asmaa ABDELHAMID, Diane BUNN, Tracey BROWN, Carolyn D SUMMERBELL a C Murray SKEAFF, 2016. Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. **2015**(8) [cit. 2024-04-12]. ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD011834

IMAM, Saeko, Iyo YAGI, Tohru SAEKI, Makoto KOTARU a Kimikazu IWAMI, 2003. Quantity as Well as Quality of Dietary Protein Affects Serine Dehydratase Gene Expression in Rat Liver. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* [online]. **49**(1), 33-39 [cit. 2024-05-06]. ISSN 0301-4800. Dostupné z: doi:10.3177/jnsv.49.33

JONES, Peter A. a Daiya TAKAI, 2001. The Role of DNA Methylation in Mammalian Epigenetics. *Science* [online]. 2001-08-10, **293**(5532), 1068-1070 [cit. 2024-02-13]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.1063852

- JU, S-Y a W-S CHOI, 2013. Sleep duration and metabolic syndrome in adult populations: a meta-analysis of observational studies. *Nutrition & Diabetes* [online]. **3**(5), e65-e65 [cit. 2024-05-10]. ISSN 2044-4052. Dostupné z: doi:10.1038/nutd.2013.8
- KATO, Shigeaki, Ken-ichi TAKEYAMA, Ryotaro KOJIMA, Yukihiro YOSHIZAWA, Tadasu FURUSHO, Hiroshi MANO a Shoichi MASUSHIGE, 1993. Gene Expression of Cellular Retinol-Binding Protein I (CRBP I) is Affected by Dietary Proteins in the Rat Liver. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* [online]. **39**(6), 545-554 [cit. 2024-05-05]. ISSN 0301-4800. Dostupné z: doi:10.3177/jnsv.39.545
- KIRKLAND, James B., 2009. Niacin Status Impacts Chromatin Structure 1–3. *The Journal of Nutrition* [online]. **139**(12), 2397-2401 [cit. 2024-05-09]. ISSN 00223166. Dostupné z: doi:10.3945/jn.109.111757
- KLINE, Christopher, 2013. Sleep Quality. In: GELLMAN, Marc D. a J. Rick TURNER, ed. *Encyclopedia of Behavioral Medicine* [online]. New York, NY: Springer New York, s. 1811-1813 [cit. 2024-06-05]. ISBN 978-1-4419-1004-2. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4419-1005-9_849
- KOIPYSHEVA, E.A., V.Yu. LEBEDINSKY a M.A. KOIPYSHEVA, 2018. *Physical Health (Definition, Semantic Content, Study Prospects* [online]. In: . 2018-12-17, s. 601-605 [cit. 2024-02-23]. Dostupné z: doi:10.15405/epsbs.2018.12.73
- KRYSTAL, Andrew D. a Jack D. EDINGER, 2008. Measuring sleep quality. *Sleep Medicine* [online]. **9**, S10-S17 [cit. 2024-05-05]. ISSN 13899457. Dostupné z: doi:10.1016/S1389-9457(08)70011-X
- KULKARNI, Asmita, Kamini DANGAT, Anvita KALE, Pratiksha SABLE, Preeti CHAVAN-GAUTAM, Sadhana JOSHI a Takeo YOSHIKAWA, 2011. Effects of Altered Maternal Folic Acid, Vitamin B12 and Docosahexaenoic Acid on Placental Global DNA Methylation Patterns in Wistar Rats. *PLoS ONE* [online]. 2011-3-10, **6**(3) [cit. 2024-05-03]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0017706
- LAHTINEN, Alexandra, Sampsa PUTTONEN, Päivi VANTTOLA, et al., 2019. A distinctive DNA methylation pattern in insufficient sleep. *Scientific Reports* [online]. **9**(1) [cit. 2024-05-08]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-018-38009-0
- LAI, Chao-Qiang, Laurence D PARNELL, Caren E SMITH, et al., 2020. Carbohydrate and fat intake associated with risk of metabolic diseases through epigenetics of CPT1A. *The American*

Journal of Clinical Nutrition [online]. **112**(5), 1200-1211 [cit. 2024-05-02]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.1093/ajcn/nqaa233

LEBEDINSKIY, V.Y., E.A. KOIPYSHEVA, L.D. RYBINA, M.D. KUDRYAVTSEV, S.S. IERMAKOV, A.Yu. OSIPOV a L.K. SIDOROV, 2017. Age dynamic of physical condition changes in pre-school age girls, schoolgirls and students, living in conditions of Eastern Siberia. *Physical education of students* [online]. 2017-12-09, **21**(6), 280-286 [cit. 2024-02-23]. ISSN 2308-7250. Dostupné z: doi:10.15561/20755279.2017.0604

LEE, Changhyun, Byeong Gwan KIM, Jee Hyun KIM, Jaeyoung CHUN, Jong Pil IM a Joo Sung KIM, 2017. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *International Immunopharmacology* [online]. **51**, 47-56 [cit. 2024-05-04]. ISSN 15675769. Dostupné z: doi:10.1016/j.intimp.2017.07.023

LI, Jing a Changning LIU, 2019. Coding or Noncoding, the Converging Concepts of RNAs. *Frontiers in Genetics* [online]. 2019-5-22, 10 [cit. 2024-02-20]. ISSN 1664-8021. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2019.00496

LI, Yanping, An PAN, Dong D. WANG, et al., 2018. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. *Circulation* [online]. 2018-07-24, **138**(4), 345-355 [cit. 2024-03-23]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032047

LIN, Xiaoti, Weiyu CHEN, Fengqin WEI, Mingang YING, Weidong WEI a Xiaoming XIE, 2015. Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep Medicine* [online]. **16**(11), 1381-1387 [cit. 2024-05-10]. ISSN 13899457. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2015.02.543

LINDSTROM, B., 2005. Salutogenesis. *Journal of Epidemiology & Community Health* [online]. 2005-06-01, **59**(6), 440-442 [cit. 2024-02-23]. ISSN 0143-005X. Dostupné z: doi:10.1136/jech.2005.034777

LISTER, Ryan, Mattia PELIZZOLA, Robert H. DOWEN, et al., 2009. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature* [online]. 2009-11-19, **462**(7271), 315-322 [cit. 2024-05-23]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature08514

LIVINGSTON, Gill, Jonathan HUNTLEY, Andrew SOMMERLAD, et al., 2020. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet* [online]. **396**(10248), 413-446 [cit. 2024-03-07]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6

LO MARTIRE, Viviana, Danila CARUSO, Laura PALAGINI, Giovanna ZOCCOLI a Stefano BASTIANINI, 2020. Stress & sleep: A relationship lasting a lifetime. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. **117**, 65-77 [cit. 2024-05-08]. ISSN 01497634. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2019.08.024

LYON, MARY F., 1961. Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* [online]. **190**(4773), 372-373 [cit. 2024-02-13]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/190372a0

MAHMOUD, Abeer M., 2022. An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **23**(3) [cit. 2024-06-01]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms23031341

MALIK, Vasanti S., Barry M. POPKIN, George A. BRAY, Jean-Pierre DESPRÉS a Frank B. HU, 2010. Sugar-Sweetened Beverages, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease Risk. *Circulation* [online]. 2010-03-23, **121**(11), 1356-1364 [cit. 2024-03-11]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876185

MARGUERON, Raphaël a Danny REINBERG, 2010. Chromatin structure and the inheritance of epigenetic information. *Nature Reviews Genetics* [online]. **11**(4), 285-296 [cit. 2024-02-20]. ISSN 1471-0056. Dostupné z: doi:10.1038/nrg2752

MOZAFFARIAN, Dariush, Tao HAO, Eric B. RIMM, Walter C. WILLETT a Frank B. HU, 2011. Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. *New England Journal of Medicine* [online]. 2011-06-23, **364**(25), 2392-2404 [cit. 2024-04-02]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1014296

NEVŠÍMALOVÁ, Soňa a Karel ŠONKA, [2020]. *Poruchy spánku a bdění*. Třetí, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, **318** (21-27). ISBN 9788074924781.

NICULESCU, Mihai D., Corneliu N. CRACIUNESCU a Steven H. ZEISEL, 2006. Dietary choline deficiency alters global and gene-specific DNA methylation in the developing hippocampus of mouse fetal brains. *The FASEB Journal* [online]. **20**(1), 43-49 [cit. 2024-05-09]. ISSN 0892-6638. Dostupné z: doi:10.1096/fj.05-4707com

- NISHIDA, C a R UAUY, 2009. WHO Scientific Update on health consequences of trans fatty acids: introduction. *European Journal of Clinical Nutrition* [online]. **63**(S2), S1-S4 [cit. 2024-04-11]. ISSN 0954-3007. Dostupné z: doi:10.1038/ejcn.2009.13
- OHAYON, Maurice, Emerson M. WICKWIRE, Max HIRSHKOWITZ, et al., 2017. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health* [online]. **3**(1), 6-19 [cit. 2024-05-05]. ISSN 23527218. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleh.2016.11.006
- OHNO, S., W.D. KAPLAN a R. KINOSITA, 1959. Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of *Rattus norvegicus*. *Experimental Cell Research* [online]. **18**(2), 415-418 [cit. 2024-02-13]. ISSN 00144827. Dostupné z: doi:10.1016/0014-4827(59)90031-X
- PAL, Sangita a Jessica K. TYLER, 2016. Epigenetics and aging. *Science Advances* [online]. **2**(7) [cit. 2024-03-27]. ISSN 2375-2548. Dostupné z: doi:10.1126/sciadv.1600584
- PEHALOVA, Lucie, Denisa KREJCI, Lenka SNAJDROVA a Ladislav DUSEK, 2021. Cancer incidence trends in the Czech Republic. *Cancer Epidemiology* [online]. **74** [cit. 2024-06-01]. ISSN 18777821. Dostupné z: doi:10.1016/j.canep.2021.101975
- PENCHASZADEH, Victor B., Arnold L. CHRISTIANSON, Roberto GIUGLIANI, Victor BOULYJENKOV a Michael KATZ, 2000. Services for the Prevention and Management of Genetic Disorders and Birth Defects in Developing Countries. *Public Health Genomics* [online]. 2000-6-1, **2**(4), 196-201 [cit. 2024-03-29]. ISSN 1662-4246. Dostupné z: doi:10.1159/000016212
- POGRIBNY, Igor P., Sharon A. ROSS, Volodymyr P. TRYNDYAK, Marta POGRIBNA, Lionel A. POIRIER a Tatiana V. KARPINETS, 2006. Histone H3 lysine 9 and H4 lysine 20 trimethylation and the expression of Suv4-20h2 and Suv-39h1 histone methyltransferases in hepatocarcinogenesis induced by methyl deficiency in rats. *Carcinogenesis* [online]. 2006-06-01, **27**(6), 1180-1186 [cit. 2024-05-13]. ISSN 1460-2180. Dostupné z: doi:10.1093/carcin/bgi364
- POWLEDGE, T. M., 2014. How much of human DNA is doing something? *Genetic literacy project* [online]. [cit. 2024-06-01]. Dostupné z: <https://geneticliteracyproject.org/2014/08/05/how-much-of-human-dna-is-doing-something/>
- PRATHER, Aric A. a Cindy W. LEUNG, 2016. Association of Insufficient Sleep With Respiratory Infection Among Adults in the United States. *JAMA Internal Medicine* [online].

2016-06-01, **176**(6) [cit. 2024-05-10]. ISSN 2168-6106. Dostupné z: doi:10.1001/jamainternmed.2016.0787

PROBST, Aline V., Elaine DUNLEAVY a Geneviève ALMOUZNI, 2009. Epigenetic inheritance during the cell cycle. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* [online]. **10**(3), 192-206 [cit. 2024-03-26]. ISSN 1471-0072. Dostupné z: doi:10.1038/nrm2640

RAKYAN, Vardhman K., Thomas A. DOWN, David J. BALDING a Stephan BECK, 2011. Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nature Reviews Genetics* [online]. **12**(8), 529-541 [cit. 2024-03-23]. ISSN 1471-0056. Dostupné z: doi:10.1038/nrg3000

RASMUSSEN, Louise, Sine KNORR, Christian Skødt ANTONIUSSEN, Jens Meldgaard BRUUN, Per Glud OVESEN, Jens FUGLSANG a Ulla KAMPMANN, 2021. The Impact of Lifestyle, Diet and Physical Activity on Epigenetic Changes in the Offspring—A Systematic Review. *Nutrients* [online]. **13**(8) [cit. 2024-06-01]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu13082821

ROBERTSON, Keith D. a Alan P. WOLFFE, 2000. DNA methylation in health and disease. *Nature Reviews Genetics* [online]. **1**(1), 11-19 [cit. 2024-02-13]. ISSN 1471-0056. Dostupné z: doi:10.1038/35049533

ROSENBERG, M E, D CHMIELEWSKI a T H HOSTETTER, 1990. Effect of dietary protein on rat renin and angiotensinogen gene expression. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 1990-4-1, **85**(4), 1144-1149 [cit. 2024-05-04]. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI114546

SANTOS-REBOUÇAS, C B a M M G PIMENTEL, 2007. Implication of abnormal epigenetic patterns for human diseases. *European Journal of Human Genetics* [online]. **15**(1), 10-17 [cit. 2024-03-27]. ISSN 1018-4813. Dostupné z: doi:10.1038/sj.ejhg.5201727

SAPER, Clifford B., Patrick M. FULLER, Nigel P. PEDERSEN, Jun LU a Thomas E. SCAMMELL, 2010. Sleep State Switching. *Neuron* [online]. **68**(6), 1023-1042 [cit. 2024-05-04]. ISSN 08966273. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuron.2010.11.032

SAYAS-BARBERÁ, Estrella, Jose Angel PÉREZ-ÁLVAREZ, Casilda NAVARRO-RODRÍGUEZ DE VERA, Manuela FERNÁNDEZ-LÓPEZ, Manuel VIUDA-MARTOS a Juana FERNÁNDEZ-LÓPEZ, 2022. Sustainability and Gender Perspective in Food Innovation: Foods and Food Processing Coproducts as Source of Macro- and Micro-Nutrients

for Woman-Fortified Foods. *Foods* [online]. **11**(22) [cit. 2024-05-02]. ISSN 2304-8158. Dostupné z: doi:10.3390/foods11223661

SCARANO, E., M. IACCARINO, P. GRIPPO a D. WINCKELMANS, 1965. On methylation of DNA during development of the sea urchin embryo. *Journal of Molecular Biology* [online]. **14**(2), 603-607 [cit. 2024-02-13]. ISSN 00222836. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-2836(65)80211-X

SCHÖNAUER, Monika a Dorothee PÖHLCHEN, 2018. Sleep spindles. *Current Biology* [online]. **28**(19), R1129-R1130 [cit. 2024-05-04]. ISSN 09609822. Dostupné z: doi:10.1016/j.cub.2018.07.035

SCHWAB, Ursula, Anneli TÖRRÖNEN, Leena TOPPINEN, Georg ALFTHAN, Markku SAARINEN, Antti ARO a Matti UUSITUPA, 2002. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. **76**(5), 961-967 [cit. 2024-05-11]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.1093/ajcn/76.5.961

SCHWARTZENTRUBER, Jeremy, Andrey KORSHUNOV, Xiao-Yang LIU, et al., 2012. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* [online]. 2012-02-09, **482**(7384), 226-231 [cit. 2024-02-21]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature10833

SHAMSI, Monis B., Abdul S. FIROZ, Syed N. IMAM, Naweed ALZAMAN a Muhammad A. SAMMAN, 2017. Epigenetics of human diseases and scope in future therapeutics. *Journal of Taibah University Medical Sciences* [online]. **12**(3), 205-211 [cit. 2024-06-01]. ISSN 16583612. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtumed.2017.04.003

SHARMA, S., T. K. KELLY a P. A. JONES, 2010. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* [online]. 2010-01-06, **31**(1), 27-36 [cit. 2024-06-01]. ISSN 0143-3334. Dostupné z: doi:10.1093/carcin/bgp220

SHARP, Gemma C a Caroline L RELTON, 2017. Epigenetics and Noncommunicable Diseases. *Epigenomics* [online]. **9**(6), 789-791 [cit. 2024-05-02]. ISSN 1750-1911. Dostupné z: doi:10.2217/epi-2017-0045

SHENKER, N a J M FLANAGAN, 2012. Intragenic DNA methylation: implications of this epigenetic mechanism for cancer research. *British Journal of Cancer* [online]. **106**(2), 248-253 [cit. 2024-02-15]. ISSN 0007-0920. Dostupné z: doi:10.1038/bjc.2011.550

SHIMADA, Mihoko, Taku MIYAGAWA, Hiromi TOYODA, Katsushi TOKUNAGA a Makoto HONDA, 2018. Epigenome-wide association study of DNA methylation in narcolepsy: an integrated genetic and epigenetic approach. *Sleep* [online]. 2018-04-01, **41**(4) [cit. 2024-05-09]. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/zsy019

SIDDEEK, Benazir a Umberto SIMEONI, 2022. Epigenetics provides a bridge between early nutrition and long-term health and a target for disease prevention. *Acta Paediatrica* [online]. **111**(5), 927-934 [cit. 2024-06-01]. ISSN 0803-5253. Dostupné z: doi:10.1111/apa.16258

SINCLAIR, Kevin D., Cinzia ALLEGRUCCI, Ravinder SINGH, et al., 2007. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2007-12-04, **104**(49), 19351-19356 [cit. 2024-05-12]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0707258104

SKERRETT, Patrick J. a Walter C. WILLETT, 2010. Essentials of Healthy Eating: A Guide. *Journal of Midwifery & Women's Health* [online]. 2010-11-12, **55**(6), 492-501 [cit. 2024-05-02]. ISSN 1526-9523. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmwh.2010.06.019

STAMPFER, Meir J., Frank B. HU, JoAnn E. MANSON, Eric B. RIMM a Walter C. WILLETT, 2000. Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women through Diet and Lifestyle. *New England Journal of Medicine* [online]. 2000-07-06, **343**(1), 16-22 [cit. 2024-04-08]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM200007063430103

STEEGERS-THEUNISSEN, Régine P., Sylvia A. OBERMANN-BORST, Dennis KREMER, et al., 2009. Periconceptional Maternal Folic Acid Use of 400 µg per Day Is Related to Increased Methylation of the IGF2 Gene in the Very Young Child. *PLoS ONE* [online]. 2009-11-16, **4**(11) [cit. 2024-05-07]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0007845

SUNG, Hyuna, Jacques FERLAY, Rebecca L. SIEGEL, Mathieu LAVERSANNE, Isabelle SOERJOMATARAM, Ahmedin JEMAL a Freddie BRAY, 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185

Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. **71**(3), 209-249 [cit. 2024-06-01]. ISSN 0007-9235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21660

SUNI, Eric a Abhinav SINGH, 2023. Tips for How to Sleep Better. *Sleep Foundation* [online]. [cit. 2024-05-11]. Dostupné z: <https://www.sleepfoundation.org/sleep-hygiene/healthy-sleep-tips>

ŠIFNERROVÁ, Věra a Sara NAZAROVA, 2015. Přehled testování HLA-DQB*06. *Ústav hematologie a krevní transfuze Praha* [online]. [cit. 2024-05-09]. Dostupné z: https://www.uhkt.cz/laboratore/kontroly-kvality/sub_article_1/vera-siffnerova_prehled-testovani-dqb06.pdf

TAHILIANI, Arun G. a Cathy J. BEINLICH, 1991. *Pantothenic Acid in Health and Disease* [online]. In: . Elsevier, s. 165-228 [cit. 2024-05-13]. Vitamins & Hormones. ISBN 9780127098463. Dostupné z: doi:10.1016/S0083-6729(08)60684-6

TAHILIANI, Mamta, Kian Peng KOH, Yinghua SHEN, et al., 2009. Conversion of 5-Methylcytosine to 5-Hydroxymethylcytosine in Mammalian DNA by MLL Partner TET1. *Science* [online]. 2009-05-15, **324**(5929), 930-935 [cit. 2024-02-17]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.1170116

TAMMEN, Stephanie A., Simonetta FRISO a Sang-Woon CHOI, 2013. Epigenetics: The link between nature and nurture. *Molecular Aspects of Medicine* [online]. 34(4), 753-764 [cit. 2024-02-14]. ISSN 00982997. Dostupné z: doi:10.1016/j.mam.2012.07.018

THOMÉE, Sara, Annika HÄRENSTAM a Mats HAGBERG, 2011. Mobile phone use and stress, sleep disturbances, and symptoms of depression among young adults - a prospective cohort study. *BMC Public Health* [online]. **11**(1) [cit. 2024-03-05]. ISSN 1471-2458. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2458-11-66

TIFFON, Céline, 2018. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **19**(11) [cit. 2024-05-15]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms19113425

TYRKA, Audrey R., Kathryn K. RIDOUT, Stephanie H. PARADE, Alison PAQUETTE, Carmen J. MARSIT a Ronald SEIFER, 2015. Childhood maltreatment and methylation of FK506 binding protein 5 gene (FKBP5). *Development and Psychopathology* [online]. **27**(4pt2), 1637-1645 [cit. 2024-03-23]. ISSN 0954-5794. Dostupné z: doi:10.1017/S0954579415000991

- ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR, 2021. Celková zátěž zhoubnými novotvory v ČR – data Národního onkologického registru. *ÚZIS ČR* [online]. [cit. 2024-06-01]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8466>
- VALENTE, Ana, Luís VIEIRA, Maria João SILVA a Célia VENTURA, 2023. The Effect of Nanomaterials on DNA Methylation: A Review. *Nanomaterials* [online]. **13**(12) [cit. 2024-02-15]. ISSN 2079-4991. Dostupné z: doi:10.3390/nano13121880
- VAN DIEREN, S., C. S. P. M. UITERWAAL, Y. T. VAN DER SCHOUW, D. L. VAN DER A, J. M. A. BOER, A. SPIJKERMAN, D. E. GROBBEE a J. W. J. BEULENS, 2009. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* [online]. **52**(12), 2561-2569 [cit. 2024-05-01]. ISSN 0012-186X. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-009-1516-3
- WADDINGTON, C. H., 2012. The Epigenotype. *International Journal of Epidemiology* [online]. 2012-03-14, **41**(1), 10-13 [cit. 2024-02-13]. ISSN 0300-5771. Dostupné z: doi:10.1093/ije/dyr184
- WADDINGTON, C. H. a H. KACSER, 1957. *The strategy of the genes: a discussion of some aspects of theoretical biology*. New York: Macmillan. 18-20. Dostupné z: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19580101706>
- WATSON, Nathaniel F., M. Safwan BADR, Gregory BELENKY, et al., 2015. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. *Journal of Clinical Sleep Medicine* [online]. 2015-08-15, **11**(08), 931-952 [cit. 2024-05-05]. ISSN 1550-9389. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.4950
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION), 2003. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. No. 916. *Who.int* [online]. [cit. 2024-04-09]. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/924120916X>
- WHO, (World Health Organization), 2020. *Healthy diet – WHO fact sheet on healthy diet* [online]. [cit. 2024-05-01]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
- WHO, (World Health Organization), 2019. Global Health Observatory Data Repository. *World Health Statistics* [online]. [cit. 2024-06-01]. Dostupné z: <https://globalnutritionreport.org/resources/nutrition-profiles/europe/eastern-europe/czechia/>

WHO (World Health Organization). *Guideline: Sodium intake for adults and children* [online]. **2012**, 56 [cit. 2024-04-12]. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504836>

WHO (World Health Organization). Guideline: Sugars intake for adults and children. *Guideline: sugars intake for adults and children* [online]. **2015**, 59 [cit. 2024-02-10]. ISBN: 978-92-4-154902-8. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028>

WHO (World Health Organization). 2017. About World Health Organization. Constitution. *Who.int* [online]. [cit. 2024-02-22]. Dostupné z: <https://www.who.int/about/accountability/governance/constitution>

WHOQOL (The World Health Organization quality of life assessment): Position paper from the World Health Organization, 1995. *Social Science & Medicine* [online]. **41**(10), 1403-1409 [cit. 2024-02-22]. ISSN 02779536. Dostupné z: doi:10.1016/0277-9536(95)00112-K

WINTER, Julia, Stephanie JUNG, Sarina KELLER, Richard I. GREGORY a Sven DIEDERICHS, 2009. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nature Cell Biology* [online]. **11**(3), 228-234 [cit. 2024-02-11]. ISSN 1465-7392. Dostupné z: doi:10.1038/ncb0309-228

ZAMAN, R., A. HANKIR a M. JEMNI. Lifestyle Factors and Mental Health. *Psychiatr Danub* [online]. **2019**(3), 217-220 [cit. 2024-03-23]. PMID: 31488729. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488729/>

ZEISEL, Steven H., 2004. Nutritional Importance of Choline for Brain Development. *Journal of the American College of Nutrition* [online]. **23**(sup6), 621S-626S [cit. 2024-05-10]. ISSN 0731-5724. Dostupné z: doi:10.1080/07315724.2004.10719433

ZEMKOVÁ, Barbora, 2022. Jak rychle usnout? *Pure rituals* [online]. 7.1.2022 [cit. 2024-01-05]. Dostupné z: <https://www.purerituals.cz/blog/jak-rychle-usnout-10-tipu-pro-lepsi-spanek/>

ZHAI, Jingfang, William H. KONGSBERG, Yinbo PAN, Canhua HAO, Xiaojing WANG a Jie SUN, 2023. Caloric restriction induced epigenetic effects on aging. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [online]. 2023-1-13, **10** [cit. 2024-05-15]. ISSN 2296-634X. Dostupné z: doi:10.3389/fcell.2022.1079920

ZHANG, Shumin, 1999. A Prospective Study of Folate Intake and the Risk of Breast Cancer. *JAMA* [online]. 1999-05-05, **281**(17) [cit. 2024-05-01]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.281.17.1632

ZHU, Jingde a Xuebiao YAO, 2009. Use of DNA methylation for cancer detection: Promises and challenges. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* [online]. **41**(1), 147-154 [cit. 2024-06-01]. ISSN 13572725. Dostupné z: doi:10.1016/j.biocel.2008.09.003