HRVATSKO DRUŠTVO
ZA SUPLEMENTACIJU
U MEDICINI

Hotel Sheraton,
Zagreb
22.-25.10.2026.

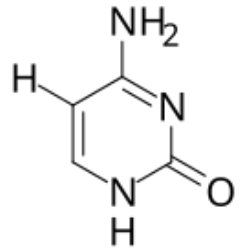
JESENSKA AKADEMIJA SUPLEMENTACIJE U MEDICINI

METILACIJA
TAJNA VEZA MALIGNITETA, DISMETABOLIZMA I MIKRONUTRICIJE

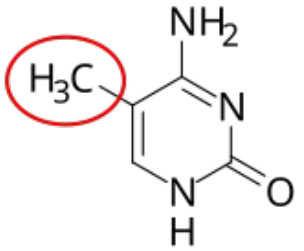
PRIM IVAN BURCAR, DR MED
SPECIJALIST OPĆE KIRURGIJE
SUBSPECIJALIST KARDIJALNE KIRURGIJE
CERDEN® CERTIFICIRANI NUTRITERAPEUT, NUTRICIONIST I MIKRONUTRICIONIST

METILACIJA

- BIOKEMIJSKI
  - temeljni biokemijski proces koji označava prijenos metilne skupine (–CH_3) s jedne molekule na drugu



Cytosine

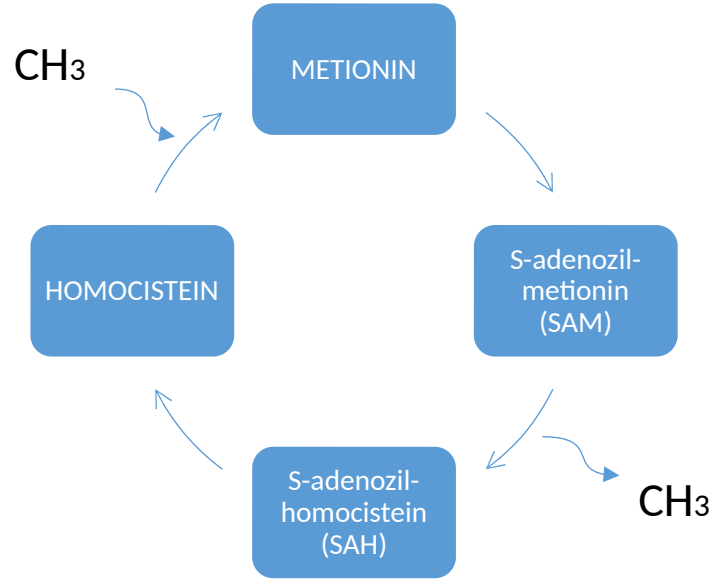


Methylated Cytosine

- METABOLIČKI
  - U FIZIOLOGIJI ČOVJEKA DOGAĐA SE KONTINUIRANO MILIJARDAMA PUTA U SEKUNDI
  - VITALAN PROCES
    - EKSPRESIJA GENA
    - METABOLIZAM
    - REGULACIJA BIOKEMIJSKIH PROCESA

S-ADENOSYLMETHIONINE (SAMe)

- UNIVERZALNI DONOR METILNE SKUPINE
- AKTIVNA FORMA METIONINA-NASTAJE OD AMINOKISELINE METIONIN
  - ESENCIJALNA AMINOKISELINA
  - UZ CISTEIN JEDINA SADRŽI SUMPOR
- NAKON DONIRANJA METILNE GRUPE KONVERZIJA U S-ADENOSYLHOMOCYSTEIN (SAH)
- SAH SE METABOLIZIRA U HOMOCISTEIN



SAMe

- SUDJELUJE U VIŠE OD 40 METABOLIČKIH REAKCIJA
  - METILACIJA DNA I HISTONA
    - STANIČNA DIFERENCIJACIJA
    - EPIGENETSKA REGULACIJA EKSPRESIJE GENA
  - METILACIJA FOSFATIDILETANOLAMINA (PE) U FOSFATIDILKOLIN (PN)
    - IZGRADNJA I ELASTIČNOST STANIČNIH MEMBRANA
    - PRAVILAN OMJER PE I PN VAŽAN ZA TRANSPORT LIPIDA IZ JETRE FORMIRANJEM VLDL
  - METILACIJA GUANIDINOACETATA (GAA)- POTROŠNJA VIŠE OD 70% SAMe
    - SINTEZA KREATINA- VAŽAN ZA ENERGETSKI POTENCIJAL MIŠIĆNIH I MOŽDANIH STANICA
  - METILACIJA NORADRENALINA U KORI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE I MOZGU
    - NORADRENALIN U ADRENALIN
    - UTJECAJ NA KARDIOVASKULARNI I ŽIVČANI SUSTAV

SAMe

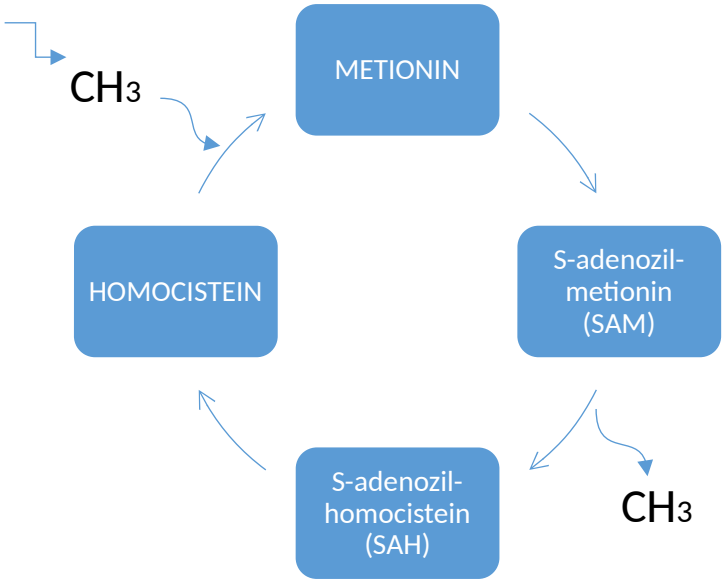
- METILACIJA ACETILSEROTONINA- SINTEZA MELATONINA
  - CIRKADIJALNI RITAM
- METILACIJA RNA- UPRAVLJANJE STANIČNOM RNA BEZ MIJENJANJA GENETSKOG KODA
  - STABILNOST RNA
  - EFIKASNOST TRANSLACIJE
  - STRUKTURNI INTEGRITET RNA
- METILACIJA LIZINA- SINTEZA KARNITINA
  - BETA OKSIDACIJA MASNIH KISELINA U MITOHONDRIJU

SAMe

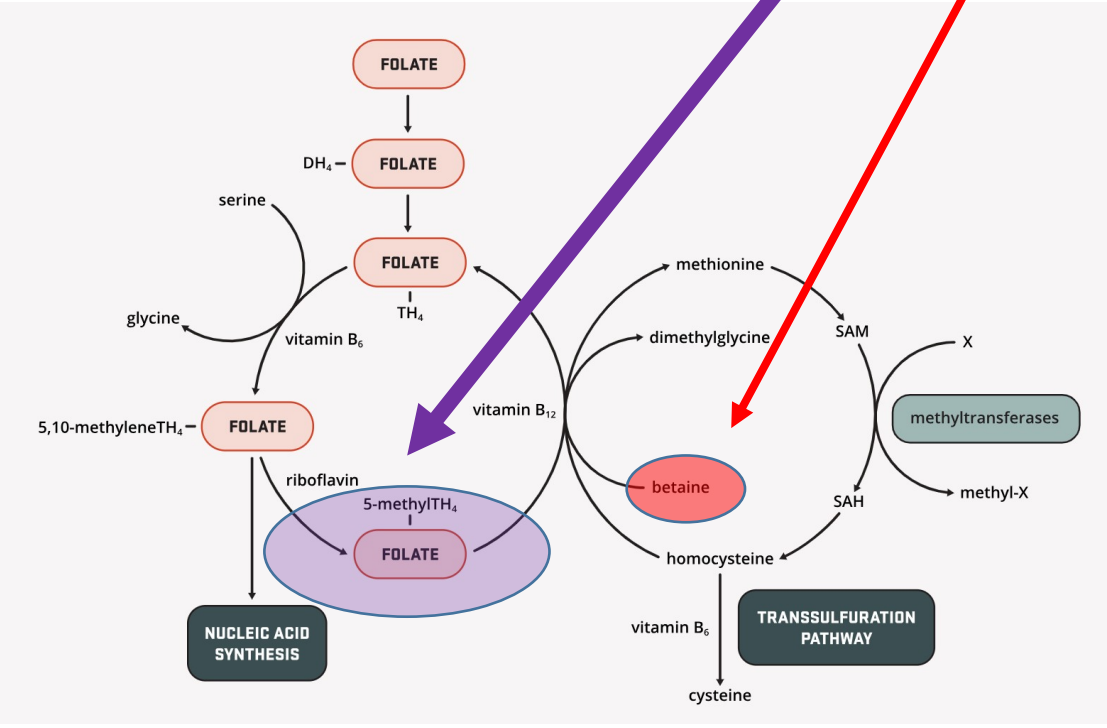
- INAKTIVACIJA DOPAMINA I NORADRENALINA
  - METILACIJA CATECHOL-O-METILTRANSFERAZE (COMT) ZA RAZGRADNJU NEUROTRANSMITERA
- INAKTIVACIJA PRODUKATA RAZGRADNJE SPOLNIH HORMONA ESTRONA I ESTRADIOLA
  - COMT- TRANSFERIRA METILNU GRUPU NEPOSREDNO NA KATEHOL-ESTROGENE I TIME MIJENJA STRUKTURU I FUNKCIJU
- DEGRADACIJA HISTAMINA U SREDIŠNJEM ŽIVČANOM SUSTAVU I DIŠNIM PUTEVIMA
  - ENZIM HISTAMINE-N-METHILTRANSFERASE (NHMT) KORISTI SAMe ZA PRIJENOS METILNE GRUPE NA IMIDAZOLSKI PRSTEN HISTAMINA
- METILACIJA KSENOBIOTIKA
  - TOKSINI I LIJEKOVI

HOMOCYSTEIN

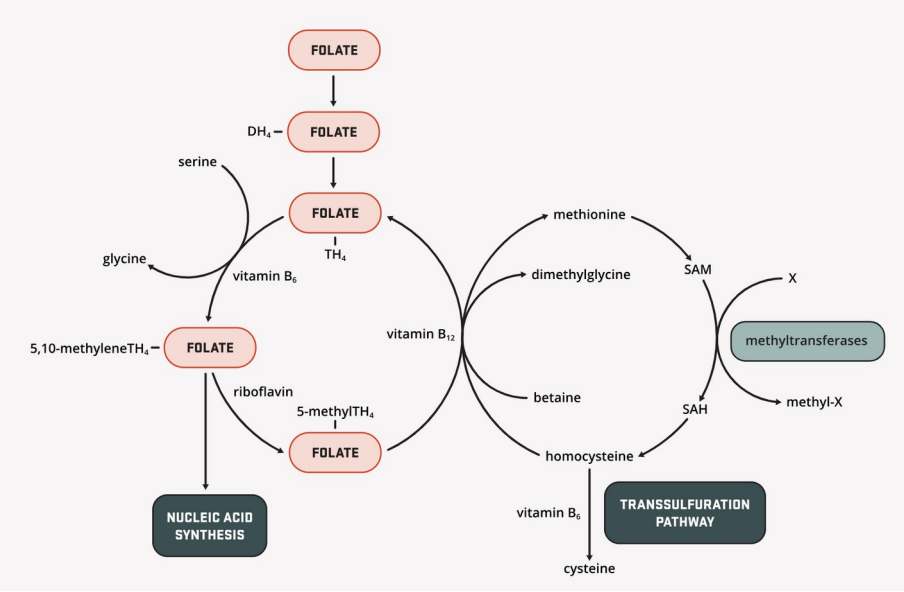
1. FOLATNI KRUG
2. BETAINSKI KRUG



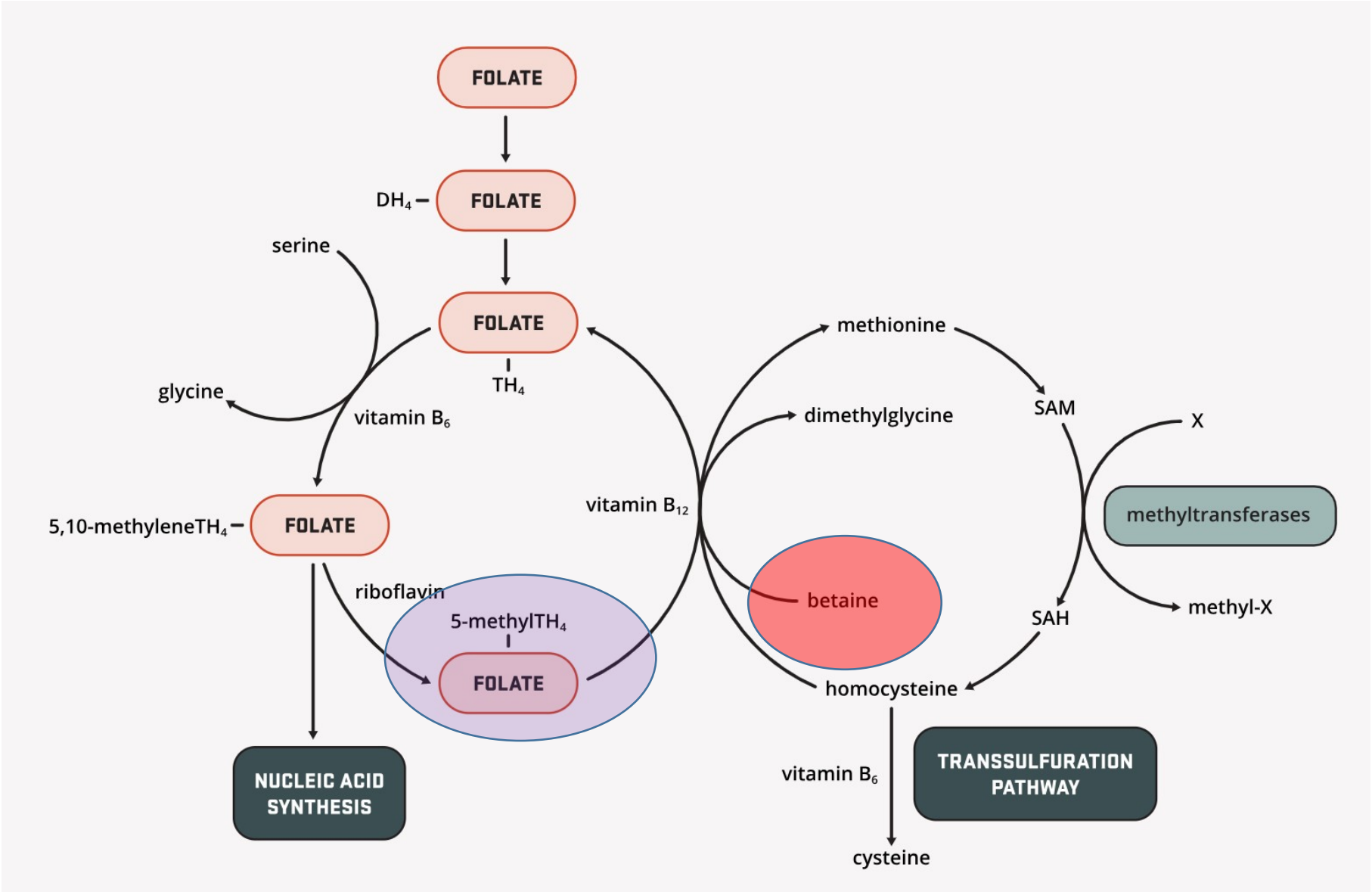
- HOMOCYSTEIN
  - REMETILACIJA U METIONIN- 2 NAČINA
    - 1. NAČIN- FOLATNI KRUG
    - 2. NAČIN- BETAINSKI (TRIMETILGLICINSKI) KRUG



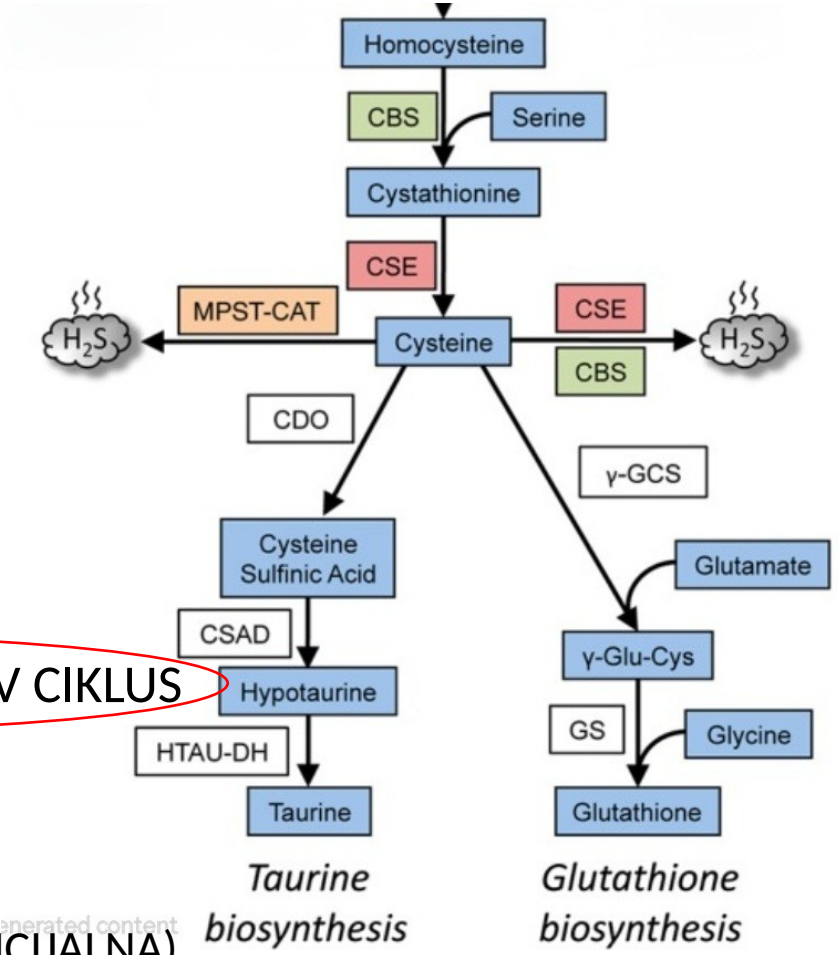
REMETILACIJA- FOLATNI



- FOLNA KISELINA U NEAKTIVNOM OBLIKU
- AKTIVACIJA FOLNE KISELINE
  - FOLAT+FOLAT- DIHIDROFOLAT REDUKTAZA (DHFR)- DIHIDROFOLAT (DH_2)
  - DH_2+DH_2 -DHFR- TETRAHIDROFOLAT (THF) + CH3 IZ AMINOKIS. SERIN
  - 5,10-METILEN-THF- SERIN HIDROKSIMETILTRANSFERAZA
  - 5,10-METILEN-THF- METILENTETRAHIDROFOLAT REDUKTAZA (MTHFR) – 5-METILENTETRAHIDROFOLAT (5-MTHF)
    - 5-MTHF- AKTIVNI OBLIK FOLNE KISELINE
    - DONOR CH3 ZA REMETILACIJU
  - HOMOCISTEIN+CH3- METIONINSINTAZA- METIONIN


FOLATE
DH4
FOLATE
serine
FOLATE
TH4
glycine
vitamin B6
5,10-methyleneTH4
FOLATE
riboflavin
5-methylTH4
FOLATE
vitamin B12
methionine
dimethylglycine
betaine
SAM
X
methyltransferases
SAH
methyl-X
homocysteine
vitamin B6
TRANSSULFURATION PATHWAY
cysteine
NUCLEIC ACID SYNTHESIS

HOMOCYSTEIN



- RAZGRADNJA U PROCESU TRANSSULFURACIJE
  - U CISTATIONIN (HOMOCISTEIN + SERIN)
  - IZ CISTATIONINA U CISTEIN + ALFA- KETOBUTIRAT- U KREBSOV CIKLUS
    - SMJER 1- SINTEZA PROTEINA
    - SMJER 2- SINTEZA GLUTATIONA (CISTEIN+GLUTAMAT+GLICIN)
      - POTENTAN ANTIOKSIDANS (" MASTER ANTIOXYDANT")
    - SMJER 3- TAURIN- NE SUDJELUJE U SINTEZI PROTEINA (NEESENCIJALNA)
      - NADIMAK "VRLO ESENCIJALNA"
        - CITOPROTEKTIVNO DJELOVANJE
        - FUNKCIONALNO DJELOVANJE U RAZVOJU STANICA, PREHRANI I VITALNIM FUNKCIJAMA

POREMEĆAJI METILACIJE U ONKOGENEZI

- U ZDRAVIM STANICAMA 70-80% CpG NUKLEOTIDA JE METILIRANO
  - NAJVEĆI DIO U PONAVLJAJUĆIM SEKVENCAMA
- EPIGENETSKI PARADOKS U TUMORSKIM STANICAMA
  - GLOBALNA HIPOMETILACIJA DUŽ GENOMSKIH REGIJA
  - HIPERMETILACIJA U PROMOTORIMA TUMOR-SUPRESORSKIH GENA
- GUBITAK METILACIJE
  - AKTIVACIJA RETROTRANSPOSONA
    - REAKTIVACIJA TRANSKRIPCIJE I RETROTRANSPOZICIJE PONAVLJAJUĆIH SEKVENCI
    - INSERCIJSKE MUTACIJE I PREKIDI U DNA LANCU
  - KROMOSOMSKA ABERACIJA
    - HETEROKROMATIN SE OTVARA U OTVORENI EUKROMATIN
    - NEISPRAVNO SPAJANJE SESTRINSKIH KROMATIDA TIJEKOM MITOZE

HIPOMETILACIJA U ONKOGENEZI

- FOKALNA HIPOMETILACIJA
  - DEMETILACIJA PROMOTORSKIH REGIJA
    - AKTIVACIJA PROTO ONKOGENA
    - PREKOMJERNA EKSPRESIJA GENA KOJI POTIČU STANIČNU PROLIFERACIJU I ANGIOGENEZU
      - PRIMJER- HIPOMETILACIJA PROMOTORA UZROKUJE EKSPRESIJU GENA U TUMORIMA (MELANOM, CA PLUĆA I DOJKE) ČIJE JE EKSPRESIJA SPECIFIČNA ISKLJUČIVO U GERMINATIVNIM STANICAMA U NORMALNIM OKOLNOSTIMA
- POTICAJ INVAZIVNOSTI I METASTAZIRANJA
  - HIPOMETILACIJA PROMOTORA GENA ZA ODRŽAVANJE IZVANSTANIČNOG MATRIKSA
  - LAKŠI PRODOR TUMOSKIH STANICA U KRVNE ŽILE- METASTAZIRANJE

POREMEĆAJI METILACIJE U POREMEĆAJIMA METABOLIZMA

- NASLJEDNI POREMEĆAJI METILACIJSKOG CIKLUSA
  - NEDOSTATAK SPECIFIČNIH ENZIMA U METABOLIZMU METIONINA I HOMOCISTEINA
  - POSLJEDICA
    - POVIŠENE RAZINE METIONINA
    - HOMOCISTINURIJA

- EPIGENETSKI POREMEĆAJI U STEČENIM METABOLIČKIM BOLESTIMA
  - POREMEĆAJI METILACIJE UZROKOVANI VANJSKIM UTJECAJEM
    - OKOLIŠ
    - PREHRANA
    - NAČIN ŽIVOTA

POREMEĆAJI METILACIJE U POREMEĆAJIMA METABOLIZMA

- POVEZNICE IZMEĐU METILACIJE I METABOLIČKIH BOLESTI
  - IZOSTANAK DONORA METILNE SKUPINE- NARUŠAVA STANIČNI METILACIJSKI KAPACITET
    - POREMEĆENA METILACIJA DNA
      - DNA METILTRANSFERAZE I DEMETILACIJSKI ENZIMI OSJETLJIVI NA METABOLIČKE PROMJENE, REDOX REAKCIJE I RASPOLOŽIVOST NUTRIJENATA U JETRI, MASNOM TKIVU I MIŠIĆIMA
    - PROMJENA AKTIVACIJE GENA VAŽNIH ZA REGULACIJU METABOLIZMA I FUNKCIJU MITOHONDRIJA
      - DEBLJINA I DIABETES MELLITUS TIP 2
        - GLUT4, PPARγ2, PGC1-α, POMC I SIGNALNI PUTEVI INZULINA
      - UPALA
        - POJAČANA EKSPRESIJA GENA ZA SINTEZU PROINFLAMACIJSKIH CITOKINA TNF- α I IL-6
        - SMANJENA EKSPRESIJA SUPRESORA CITOKINSKE SIGNALIZACIJE
          - TIHA UPALA
          - POVEĆANA INZULINSKA REZISTENCIJA

UZROCI HIPOMETILACIJE

- NEDOVOLJNA SINTEZA SAMe
  - MALNUTRICIJA
    - NEDOVOLJAN UNOS METIONINA I BJELANČEVINA
    - NEDOVOLJAN UNOS FOLATA, VITAMINA B12
    - POREMEĆAJ APSORPCIJE FOLATA I B12 U PROBAVNOM SUSTAVU
    - NEDOSTATAK KOFAKTORA
      - VITAMIN B2, B6, KOLINA I BETAINA
    - KONZUMACIJA ALKOHOLA
      - BLOKIRA APSORPCIJU FOLATA
      - INHIBIRA ENZIME CIKLUSA METILACIJE U JETRI
  - STANIČNI I MITOHONDRIJSKI STRES
    - SMANJENJE STANIČNOG ATP-a

UZROCI HIPOMETILACIJE

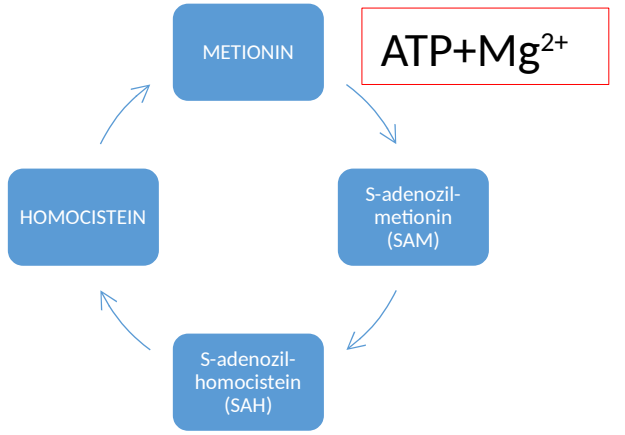
- NEDOVOLJNA SINTEZA SAMe
  - POLIMORFIZAM MTHFR
    - SMANJENA AKTIVACIJA FOLATA IZ HRANE
    - NEMOGUĆNOST REMETILACIJE HOMOCISTEINA U METIONIN
  - DEFICIT METIONIN-ACETIL TRANSFERAZE (MAT)
    - MUTACIJE U MAT1A GENU
    - OŠTEĆENJE JETRE I CIROZA- REDUKCIJA KOLIČINE ENZIMA U JETRI
  - POREMEĆAJI ENZIMA S-ADENOZILHOMOCISTEIN HIDROLAZE
    - POVIŠENA KONCENTRACIJA SAH- METABOLIT SAM
    - INHIBICIJA DNA METILTRANSFERAZE- BLOKADA METILACIJE ČAK IAKO JE SAM PRISUTAN

UZROCI HIPOMETILACIJE

- POVEĆANA POTROŠNJA METILNIH SKUPINA
  - KRONIČNI STRES
    - POVEĆANA PROIZVODNJA STRESNIH HORMONA
    - POVEĆANA PROIZVODNJA NEUROTRANSMITERA
    - POVEĆANA PROIZVODNJA KREATINA
  - OKSIDATIVNI STRES I TOKSIČNO OPTEREĆENJE
    - PREUSMJERAVANJE NA PROIZVODNJU GLUTATIONA
    - ŽRTVOVANJE OBNOVE METIONINA

MIKRONUTRIJENTI VEZANI ZA METILACIJU

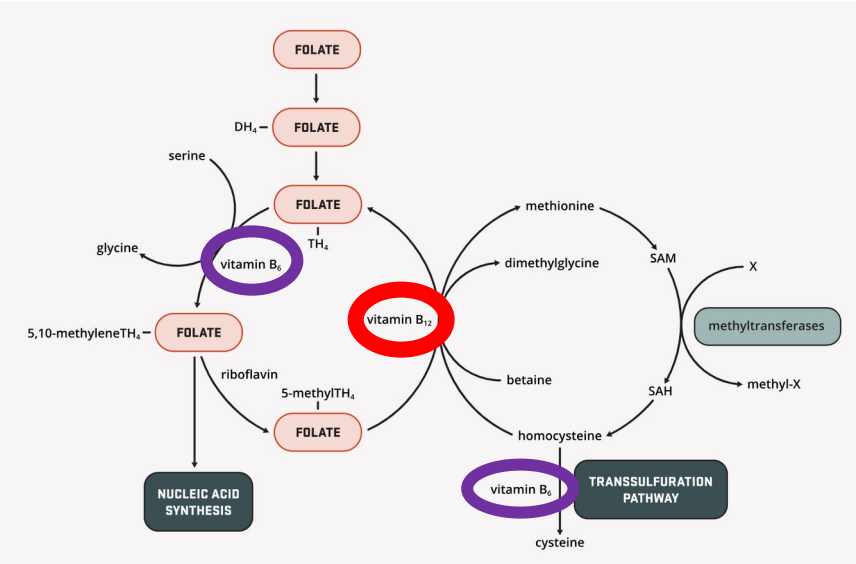
- MAGNEZIJ
  - SUDJELUJE U SINTEZI SAMe STVARAJUĆI Mg-ATP
  - AKTIVNI DIO METIONINACETIL TRANSFERAZE (MAT) VEŽE Mg-ATP KOMPLEKS
  - DIREKTNI JE KOFAKTOR ENZIMA METIONINACETIL TRANSFERAZE (MAT)
  - STABILIZACIJA STRUKTURE METIONIN SINTAZE
    - ENZIM ODGOVORAN ZA RECIKLAŽU HOMOCISTEINA U METIONIN



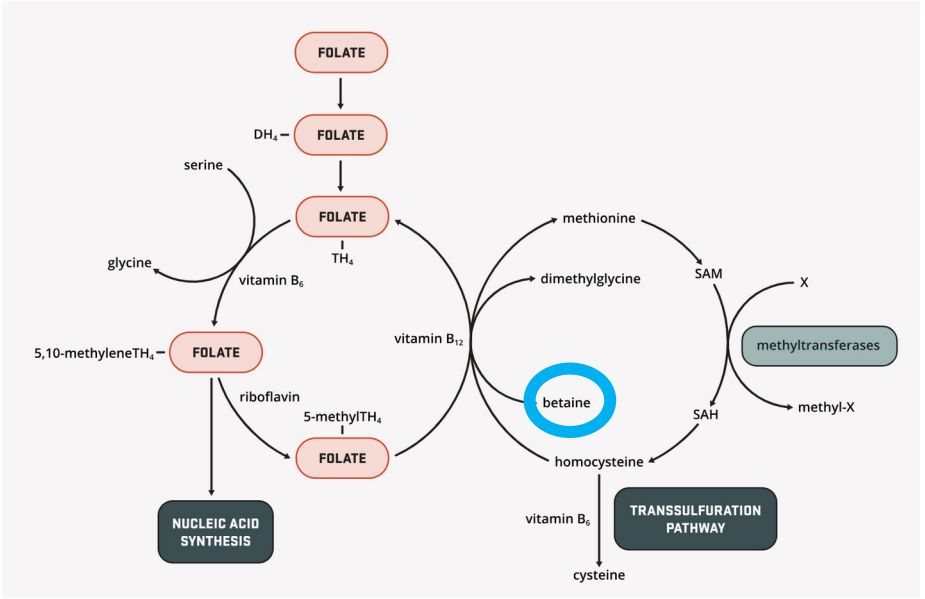
- FOLAT
  - AKTIVNI OBLIK 5-METILTETRAHIDROFOLAT
  - DONIRA METILNU SKUPINU ZA RESINTEZU METIONINA IZ HOMOCISTEINA

MIKRONUTRIJENTI VEZANI ZA METILACIJU

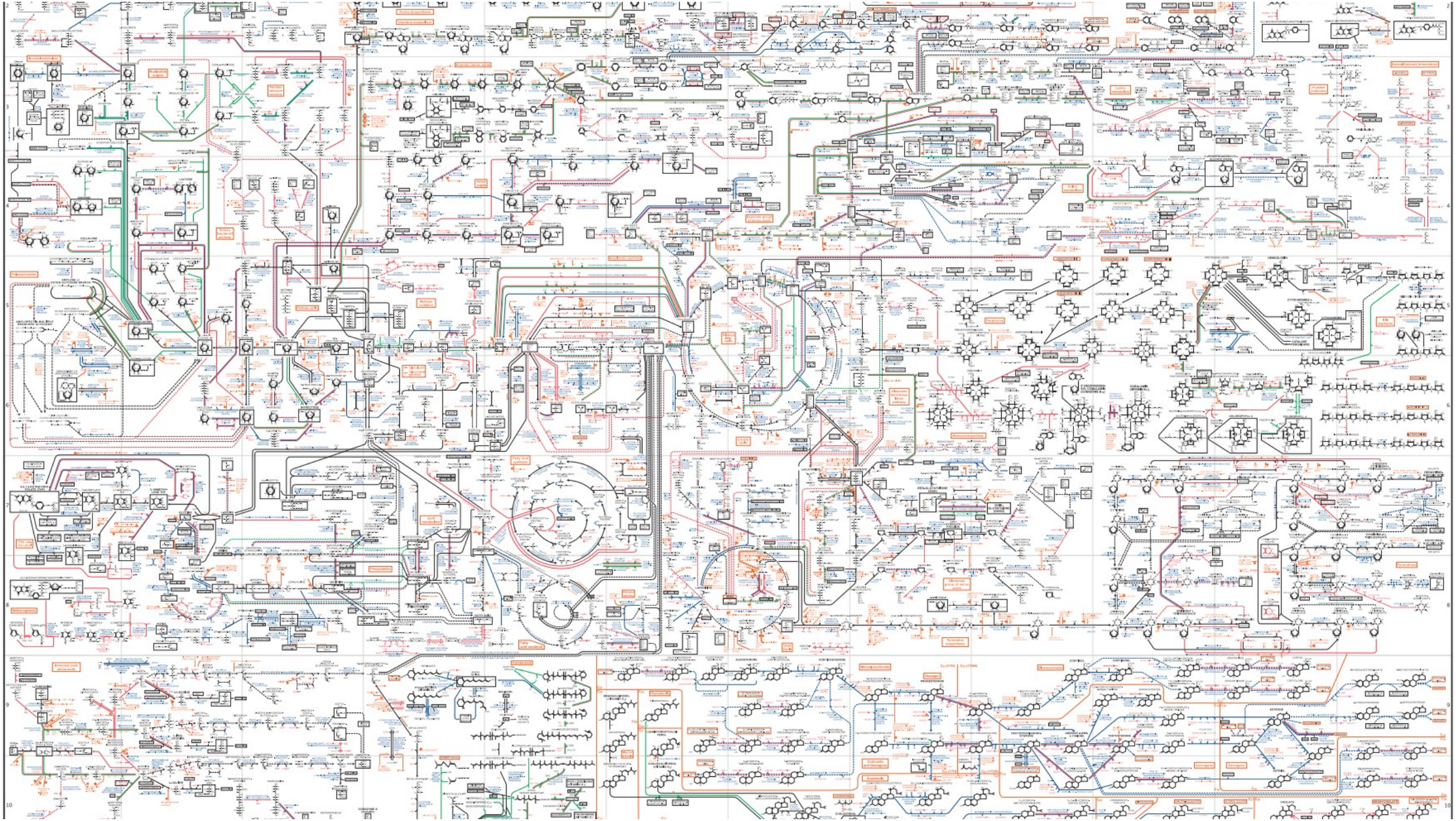
- VITAMIN B12
  - KOFAKTOR ENZIMU METIONIN SINTAZI
  - PREUZIMA METILNU SKUPINU S AKTIVNOG FOLATA I PRENOSI NA HOMOCISTEIN
  - NEDOSTATAK B12- BLOKADA CIKLUSA METILACIJE
- VITAMIN B6
  - SUDJELUJE U KONVERZIJI SERINA U GLICIN U CIKLUSU FOLATA
  - TRANSSULFURACIJSKI PUT
    - KOFAKTOR ZA ENZIM CISTSTIONIN BETA SINTAZU
    - HOMOCISTEIN U GLUTATION

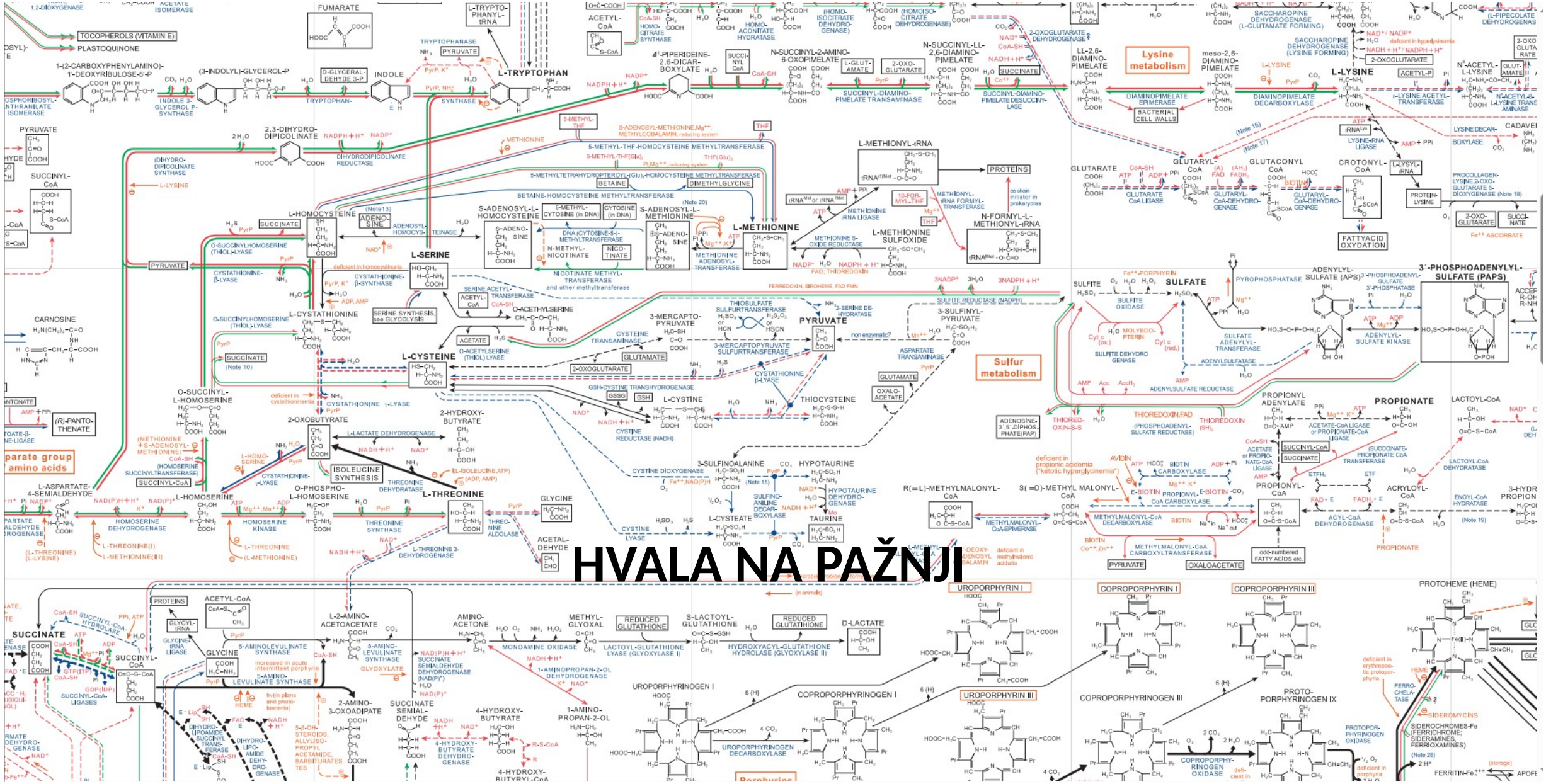


MIKRONUTRIJENTI VEZANI ZA METILACIJU



- VITAMIN B2
  - AKTIVNI OBLIK FLAVIN ADENIN DINUKLEOTID (FAD)
  - KOENZIM ZA MTHFR
- BETAIN – TRIMETIL GLICIN (TMG)
  - AMINOKISELINA KOJA SADRŽI METILNU SKUPINU
  - ALTERNATIVNI PUT METILACIJE HOMOCISTEINA
- KOLIN (NEFORMALNO VITAMIN B4)
  - U JETRI SE PRETVARA U BETAIN
  - ORGANSKI SPOJ- KVARTERNA AMOIJEVA SOL I PRIMARNI ALKOHOL
- CINK Zn^{2+}
  - KOFAKTOR DNA METILTRANSFERAZI (DNMT)
  - STRUKURNA POTPORA METIONIN SINTAZI (MTR)
  - STRUKTURNA POTPORA BETAIN-HOMOCISTEIN S-METIL TRANSFERAZI (BHMT)




HVALA NA PAŽNJI