

# **ZDRAVOTNÍ RIZIKA**

## ***SYLABUS***

### **Škodlivé faktory vnějšího prostředí**

Výživa (vliv vysokoglycidové, vysokotukové diety)

Záření (ionizující, neionizující)

Těžké kovy

Xenobiotika (aromatické uhlovodíky, PCB, pesticidy, léčiva apod.)

**Životní styl** – kouření, dieta, fyzická aktivita

### **Homeostáza, zdraví a nemoc**

Základní pojmy, stručný úvod do teorie systémů

Negativní a pozitivní zpětná vazba, její význam pro zachování homeostázy, rovnováhy na buněčné, tkáňové a systémové

Organismus jako hierarchický systém, spolupůsobení nervové, endokrinní a humorální soustavy

### **Příčiny kardiovaskulárních chorob**

### **Příčiny alergií a zánětu**

### **Příčiny a důsledky stresu**

### **Předcházení nemocem a poškození funkcí organismu vs. terapeutické možnosti**

**Příčiny vzniku a rozvoje nádorových onemocnění** - genetická predispozice, životní styl

**Prevence, diagnostika a léčba nádorových onemocnění**

Experimentální, epidemiologické a klinické studie, populační screening, diagnostické markery

Terapie - chirurgie, záření, chemoterapie, imunoterapie

**Prediktivní onkologie**

Detekce specifických parametrů

Srovnání metod a interpretace naměřených parametrů

Data management - význam vícerozměrných matematických analýz, prediktivní markery.

LITERATURA:

Vybrané speciální separáty

## PŘÍČINY VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

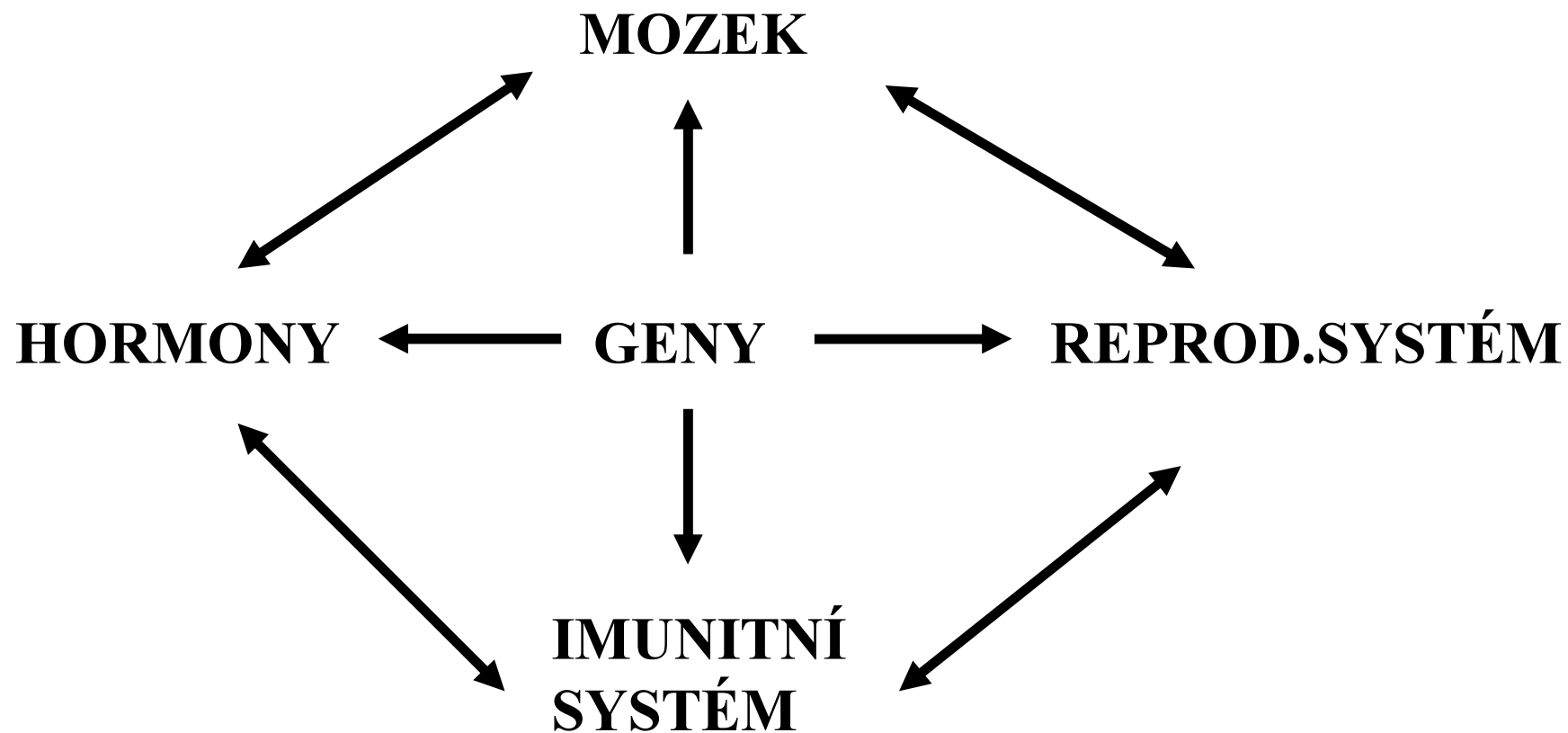
► GENETICKÉ – dědičné choroby, genetická predispozice k určitému typu onemocnění, atd.

částečně ovlivnitelné

► FAKTORY ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ – chemické látky, záření (ionizující, UV), viry, bakterie, životní styl – kouření alkohol, výživa

podstatně ovlivnitelné

**PREVENCE vs. TERAPIE**



Interakce mezi genetickou informací a různými orgánovými systémy zahrnuté v účincích environmentálních faktorů

## DĚDIČNOST NÁDOROVÝCH a jiných ONEMOCNĚNÍ

Genetika, mutace specifických genů – zvýšená náchylnost (susceptibility) k určitým typům onemocnění a nádorům

Prevence – „family trees“, cytogenetické analýzy, enzymové markery



# TYPY STUDIÍ ÚLOHY RŮZNÝCH FAKTORŮ V ETIOLOGII ONEMOCNĚNÍ

## *ETIOLOGIE – studium původu a příčin nemocí*

- ▶ **experimentální studie *in vitro*** – cílené studie na úrovni buněčné a molekulární (buněčné kultury, moderní metody molekulární biologie)
- ▶ **experimentální studie *in vivo*** – cílené studie na laboratorních zvířatech
- ▶ **klinické studie** – cílené studie na pacientech i na zdravých jedincích, retrospektivní studie
- ▶ **epidemiologické studie** – údaje z vybraných populací, vztahy mezi životním stylem a výskytem onemocnění
- ▶ **migrační studie** - důležité pro výzkum podílu dědičných faktorů a faktorů prostředí

## Epidemiologické studie

- ▶ Deskriptivní (popisné) – měří frekvenci onemocnění a rozšíření expozice v populacích. Porovnává např. výskyt onemocnění v různých teritoriálních oblastech, etnických či sociálních skupinách, časových obdobích apod.
- ▶ Analytické studie případů a kontrol (case-control study) a kohortové studie (cohort study). Měří vztah mezi určitou expozicí a onemocněním tady mezi příčinou a následkem. Umožňuje koncipovat preventivní opatření k eliminaci vlivů přispívajících ke vzniku onemocnění.
- ▶ Experimentální studie, nejlépe randomizované. Autoři určují a mění expozici, eliminuje se efekt selekce a matoucích faktorů.

Incidence onemocnění (např. nádorů) – frekvence výskytu nově vzniklých onemocnění v dané populaci v určitém časovém období.

Obvykle se vyjadřuje poměrem nových případů na 100 000 obyvatel/rok. Mohou se dále vztahovat na pohlaví, věk apod.

Prevalence – poměr počtu nemocných k počtu obyvatel v dané lokalitě v daném časovém úseku nebo okamžiku.

Mortalita (úmrtnost) – vyjadřuje počet zemřelých na určité onemocnění, obvykle na 100 000 obyvatel/území/1 rok

Letalita (smrtnost) – vyjadřuje v procentech poměr počtu zemřelých k počtu osob, které onemocněly stejným onemocněním.

Pro srovnávání údajů je nutná tzv. standardizace epidemiologických ukazatelů.

V ČR vydává přehled epidem. ukazatelů Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS).

Národní onkologický registr (NOR)

<http://www.uzis.cz/cz/nor/norindx.htm>

<http://mou.cz/epidemiologie/index.htm>

<http://fnspo.cz/ctr/nor>



---

## PŘÍČINY ÚMRTÍ V USA, 1997\*

---

	Muži x 10 <sup>3</sup>	Ženy x 10 <sup>3</sup>
Všechny příčiny	1154	1160
Srdeční choroby	357	370
Rakovina	281	258
Cerebrovaskulární ch.	62.6	97.2

---

\* (Greenlee, 2000)

---

## **PŘÍČINY CHRONICKÝCH ONEMOCNĚNÍ**

---

Životní styl jednotlivce je spojen s rizikem vzniku koronárních srdečních chorob, mrtvice, rakoviny nebo diabetes typu II

---

# PŘÍČINY VZNIKU KARDIOVASKULÁRNÍCH A NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ GENETICKÉ + FAKTORY ŽIVOTNÍHO STYLU

**TABÁK a VÝŽIVA** (podílejí se až na 2/3 úmrtí a jsou nejvíc ovlivnitelné)  
Tučná jídla (zvýšené riziko), ovoce a zelenina (prevence)

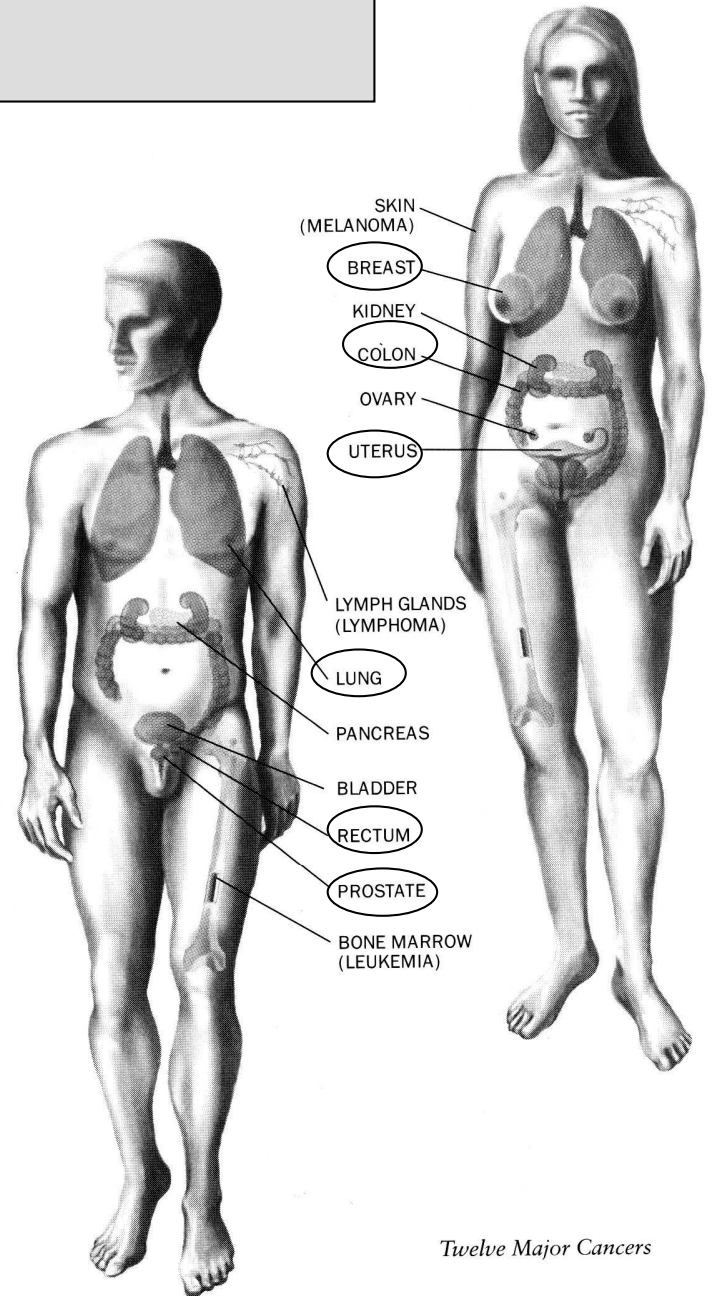


Strategie minimalizace rizika vzniku onemocnění

**FYZICKÁ AKTIVITA, RELAXACE, „MÍR NA DUŠI“,  
OMEZENÍ STRESU,  
ŽÁDNÉ KOUŘENÍ, SPRÁVNÁ VÝŽIVA**



# HLAVNÍ TYPY NÁDORŮ



JENNIFER C. CHRISTIANSEN

*Twelve Major Cancers*

# Frequency of Cancers Around the World

Top Five Cancers (# of cases, not deaths)



# Výskyt nejběžnějších typů nádorů

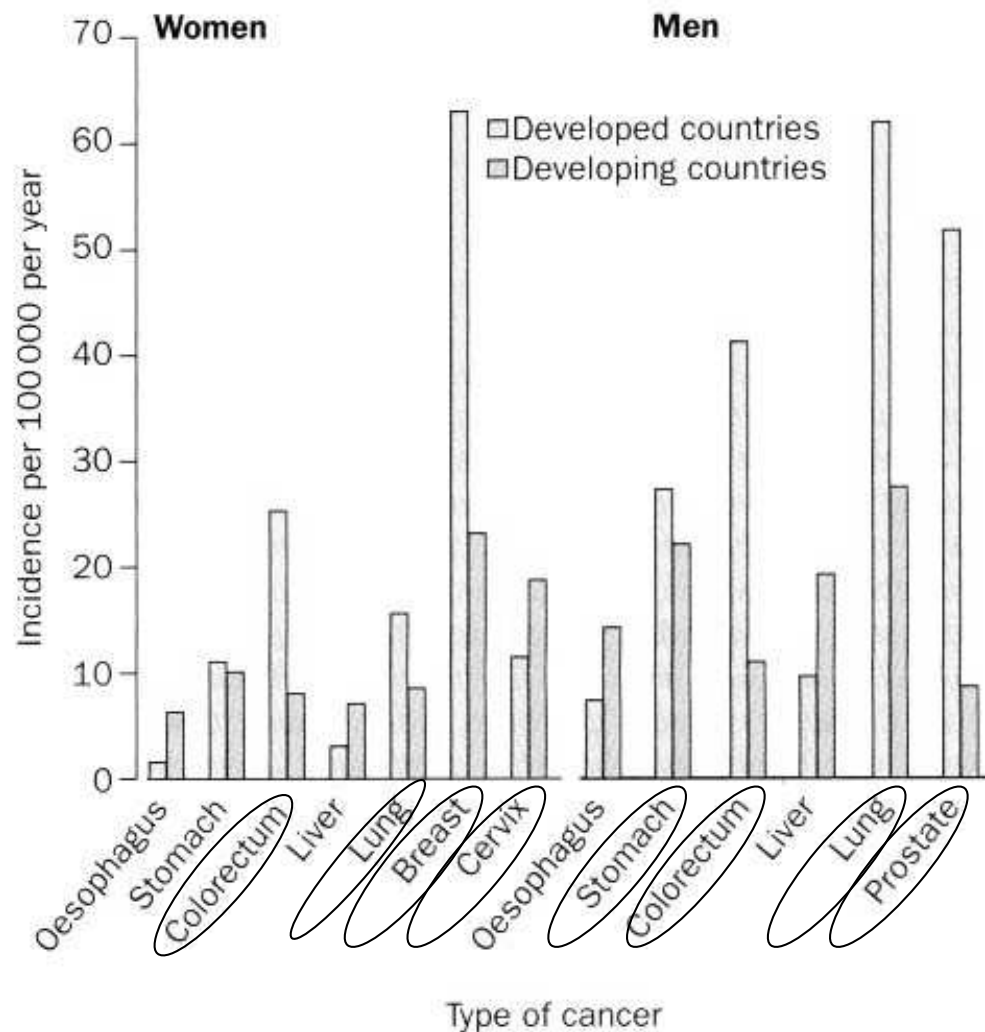


Figure 1: **Age-adjusted incidence rates of the most common cancers<sup>4</sup>**

# Výskyt a mortalita nádorů v USA

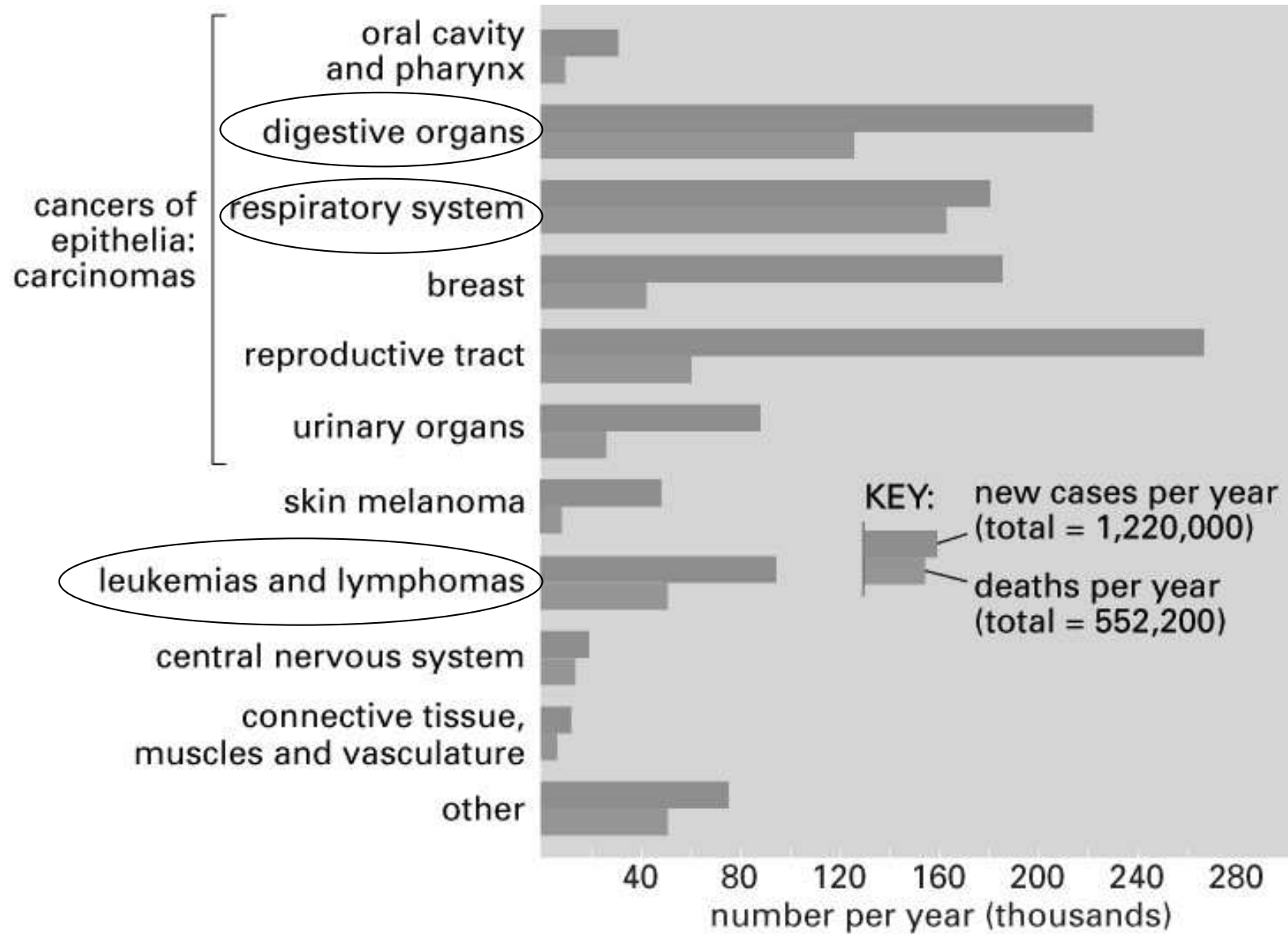
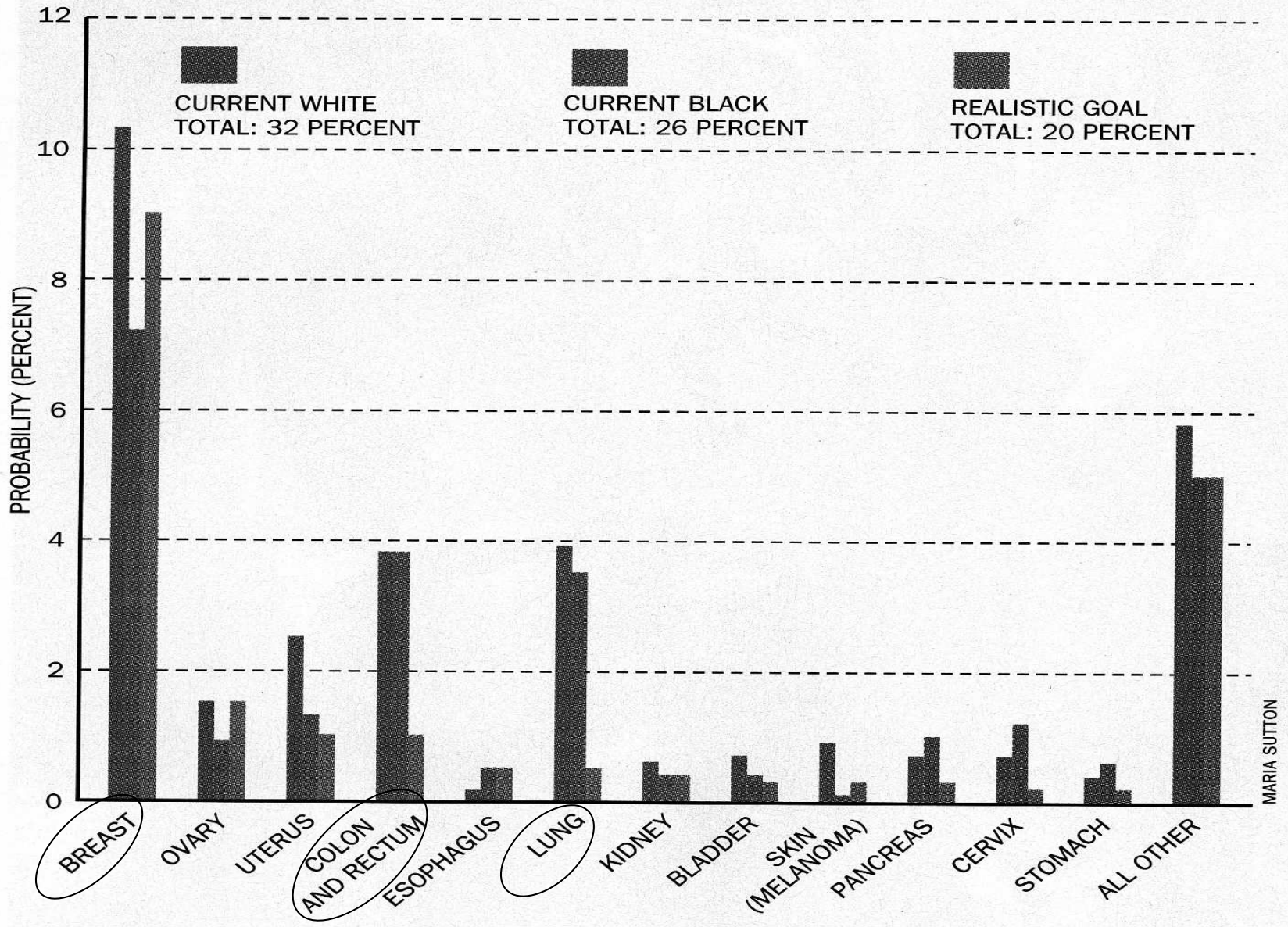


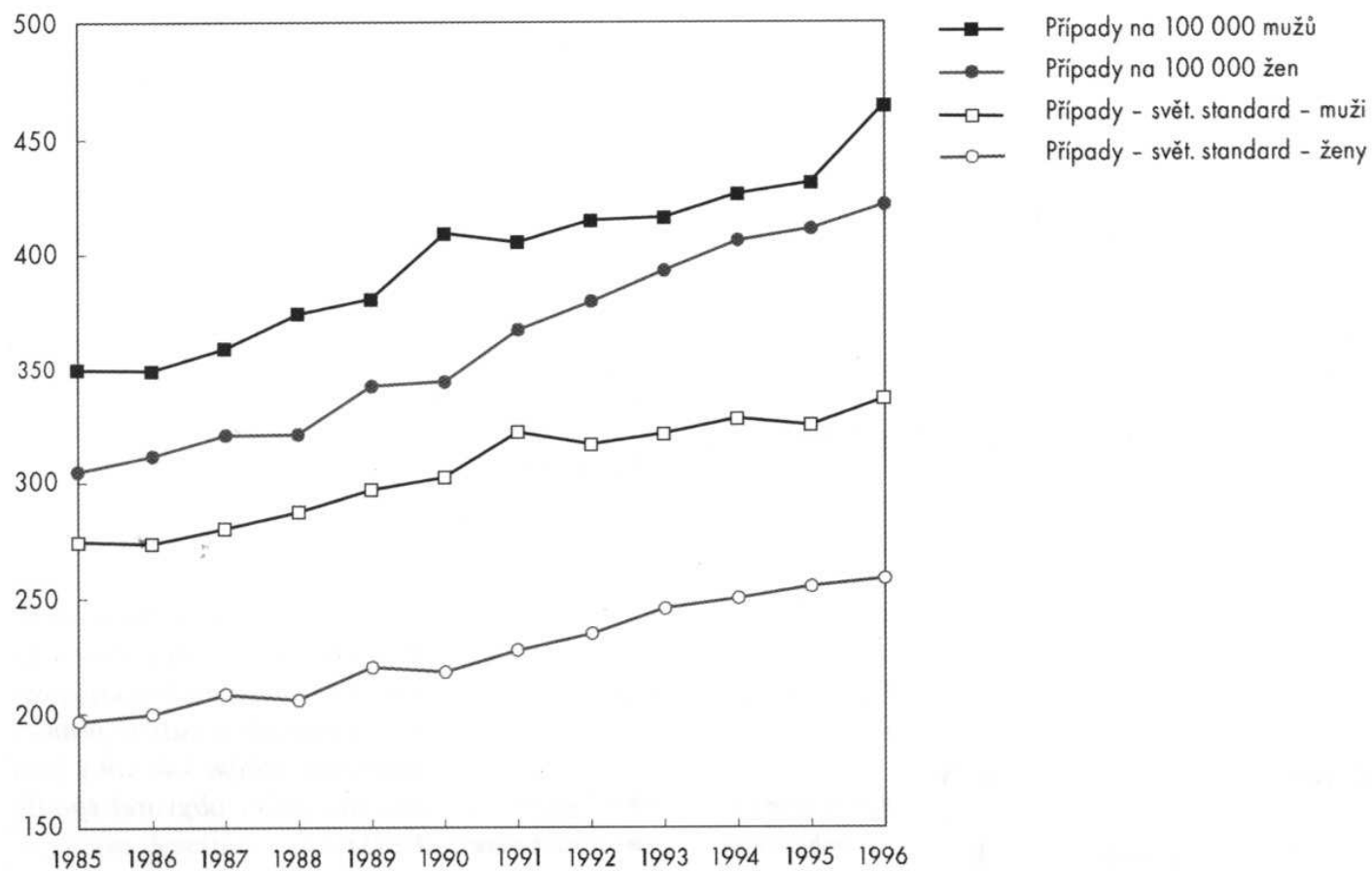
Figure 23-2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



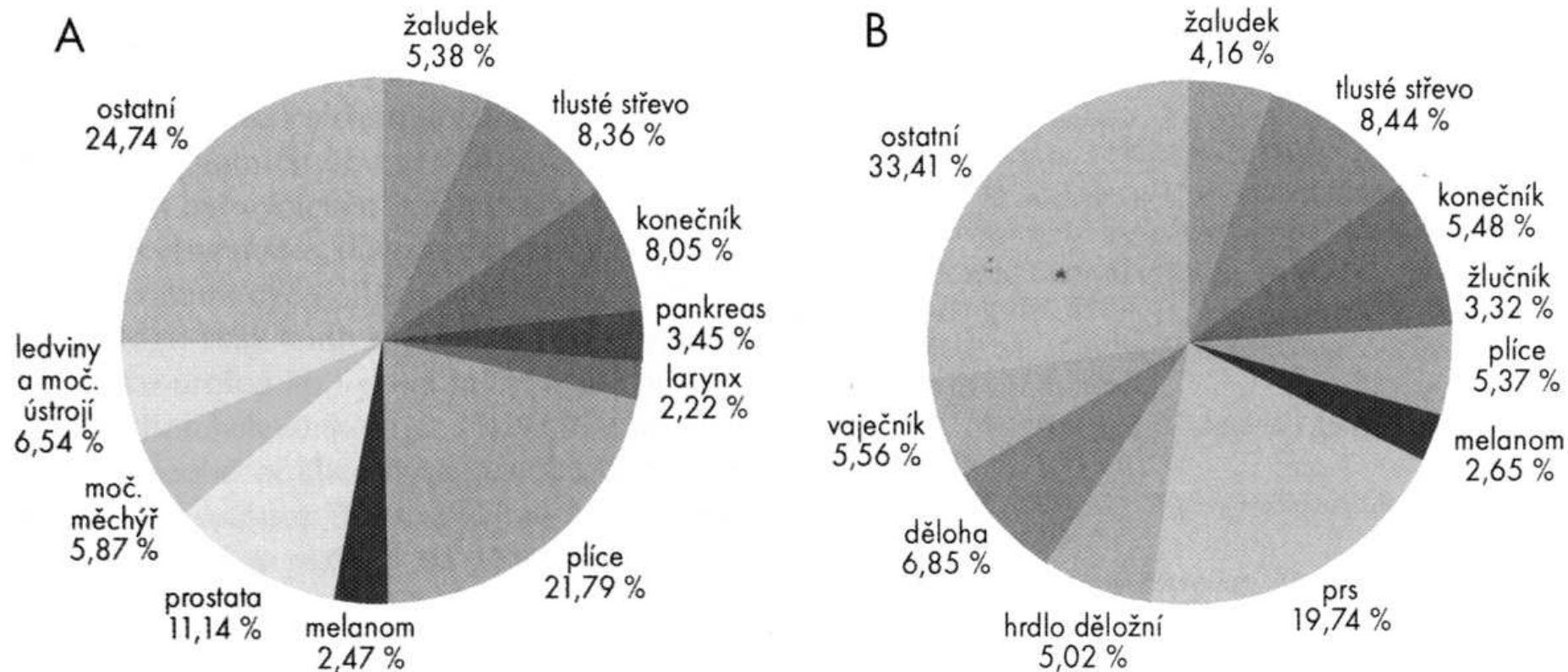
# Women's Probability of Acquiring Cancer by Age 75



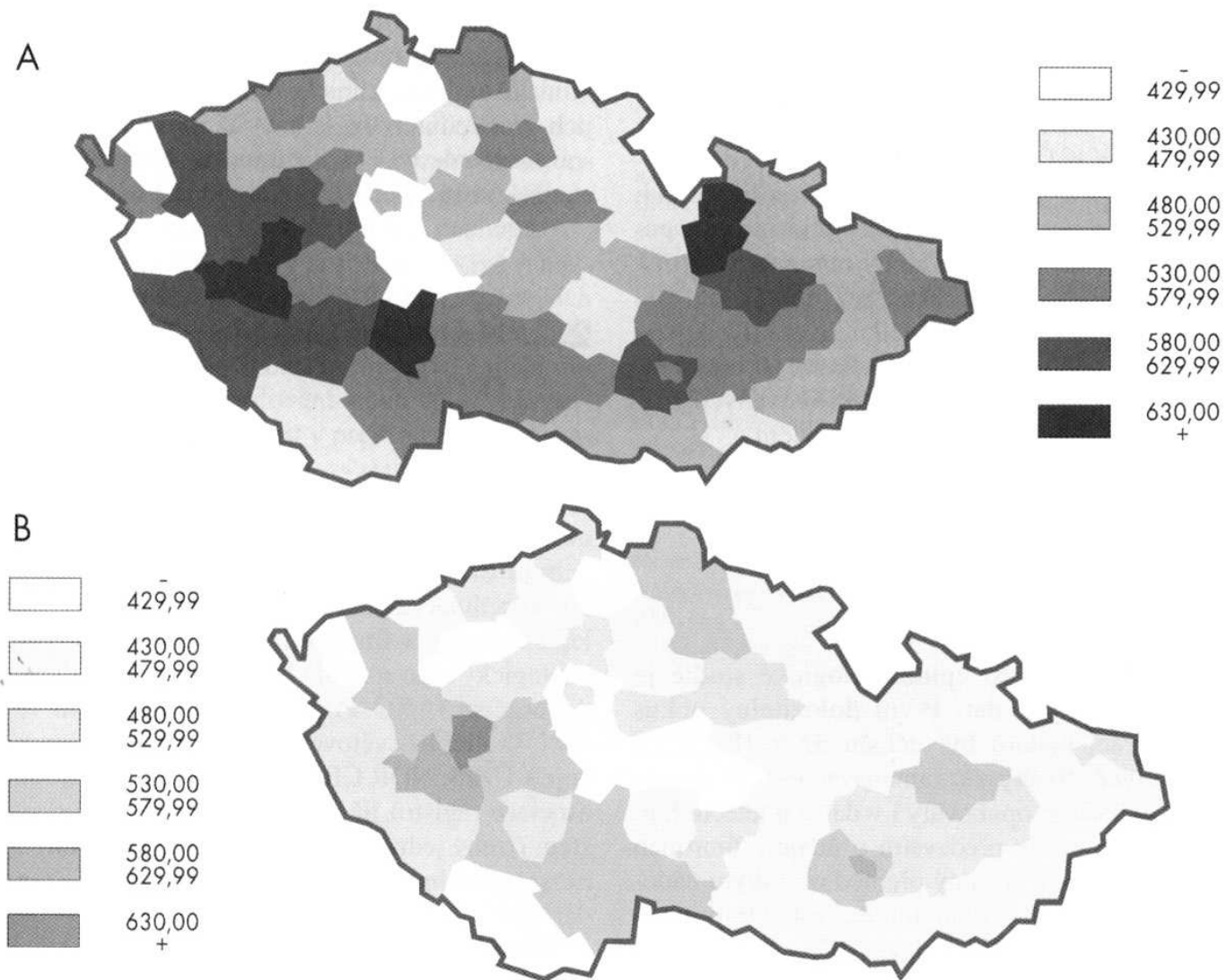
MARIA SUTTON



**Vývoj počtu hlášených onemocnění novotvary bez dg. C44 (podle ÚZIS)**



**Struktura hlášených onemocnění novotvary bez dg. C44. A – muži; B – ženy (podle ÚZIS)**



Počet hlášených onemocnění zhoubnými novotvary a novotvary *in situ* na 100 000 obyvatel v jednotlivých okresech ČR (za okresy Jeseník a Šumperk je uvedena hodnota z roku 1996). A – muži; B – ženy (podle ÚZIS)

# VZNIK NÁDORŮ

je **vícestupňovitý proces**, který je výsledkem složité **interakce genetických a epigeneticky působících faktorů**.

- ▶ základem je indukce mutací, tj. **fáze iniciace**
- ▶ preferovaný klonální růst preneoplastických nebo neoplastických buněk, ke kterému dochází ve **fázi rozvojové - promoční**.
- ▶ **progrese** - pozdější fáze vývoje nádoru charakterizovaná změnami počtu chromozómů a jejich přestavbami, což je spojeno se vzrůstající rychlostí proliferace, invazivitou a vznikem metastáz - malignita.

**Onemocnění vzniká v zásadě porušením homeostázy na úrovni buněk a buněčných populací.**

Homeostáza v tkáních je udržována integrovaným systémem komunikačních mechanismů (mimo-, vnitro- a mezibuněčných) a reguluje chování buněk především s ohledem na schopnost proliferace, diferenciace, adaptivní odpovědi a apoptózy.

**Iniciované preneoplastické buňky** jsou udržovány v latentním stavu v důsledku působení těchto "přirozených" regulačních mechanismů.

**V promoční fázi** rozvoje nádorů se uplatňují látky působící negenotoxickými (nebo epigenetickými) mechanismy, které způsobují změny chování buněk v důsledku deregulace proliferace, diferenciaci, adaptivní odpovědi a apoptózy.

**V progresivní fázi** dochází k další akumulaci mutací+působení negenotoxických mechanismů

Zásahy, které vedou ke změnám v expresi genů a k poruchám homeostázy se odehrávají v buňce na různých úrovních a různými mechanismy.

**MUTACE** - dědičná genetická změna v buňce (vzniká bodovou mutací, delecí nebo inzercí jednoho či více nukleotidů, amplifikací segmentů DNA, inverzí nebo získáním či ztrátou chromozomu, translokací). Základem je změna genetického materiálu v buňce nikoli změna v jeho expresi.

**EPIGENETICKÁ ZMĚNA** - je změna v genové expresi beze změny v sekvenci DNA nebo genetickém obsahu buňky.

**INICIOVANÁ BUŇKA, TRANSFORMOVANÁ BUŇKA** - buňka se změněnou genetickou informací. Vzniká spontánně nebo je indukována viry, chem. látkami nebo fyzikálními faktory. Má potenciální schopnost stát se nádorovou nebo maligní.

**BENIGNÍ NÁDOR** - je lokální rozrůstání iniciované buňky.

**MALIGNÍ NÁDOR** - nádor se schopností vrůstat do tkání a rozšiřovat se do vzdálených míst.

**MALIGNÍ TRANSFORMACE** - přeměna buňky s normálními růstovými vlastnostmi na buňku maligní ztrácející schopnost adekvátně reagovat a odpovídat na růstové signály. Ztráta kontaktní inhibice růstu. Porušení negativní zpětné vazby. Snížená schopnost komunikace pomocí mezibuněčných spojení - gap junctions.

Termín **NEOPLASIE** (nový růst) se používá pro celý rozsah benigního i maligního chování buněk.

## **INICIACE (initiation)**

**změna genetického materiálu buňky**

**ireverzibilně mění normální buňku v preneoplastickou**

## **PROMOČNÍ STADIUM (promotion)**

**indukce proliferace (klonální množení) iniciované buňky po působení tzv.**

**nádorově promočních podnětů (regenerace po odstranění části buněčné populace nebo po smrti buněk, růstové signály, působení vnějších signálů - chem. a a fyz. faktorů)**

**zpočátku reverzibilní, později ireverzibilní**

## **PROGRESE (progression)**

**akumulace dalších mutací + působení promočních faktorů**

**ireverzibilní přechod preneoplastické populace v neoplastickou, z benigního do maligního stadia**

## **ZÁKLADNÍ ZNAKY NÁDOROVÉ POPULACE**

**ztráta kontaktní inhibice a kontroly růstu**

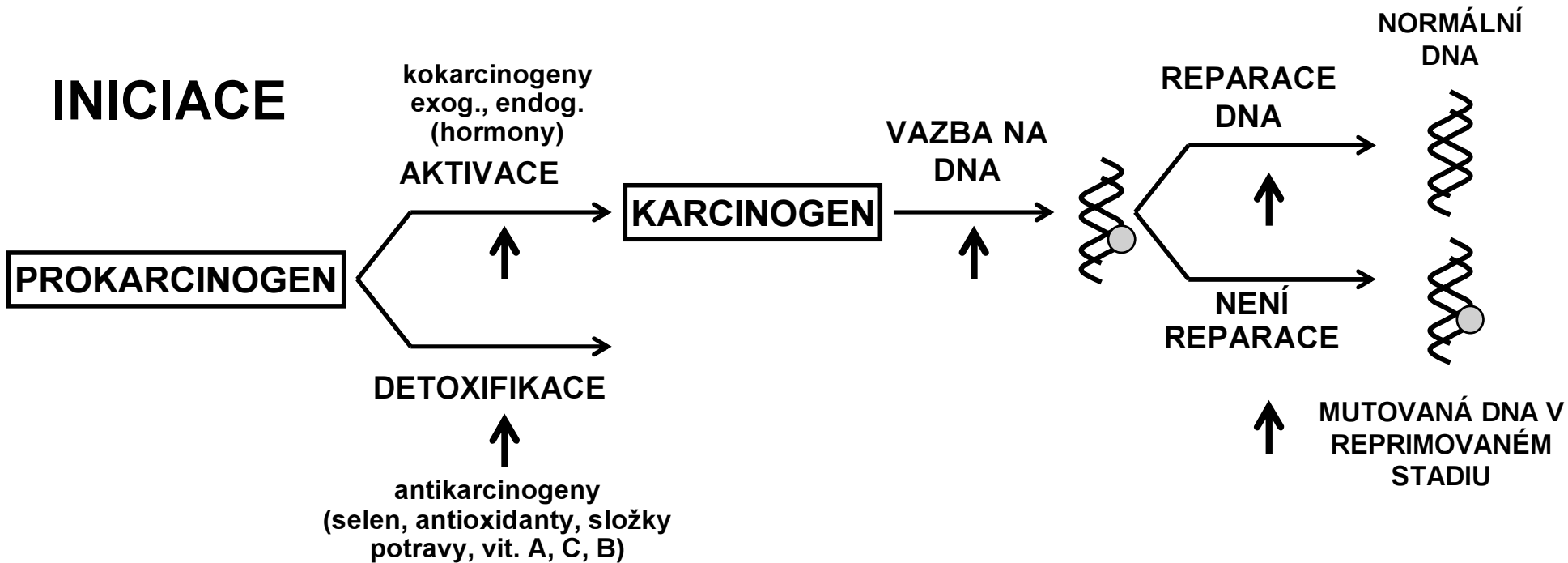
**ztráta schopnosti terminální diferenciaci**

**ztráta schopnosti apoptózy**

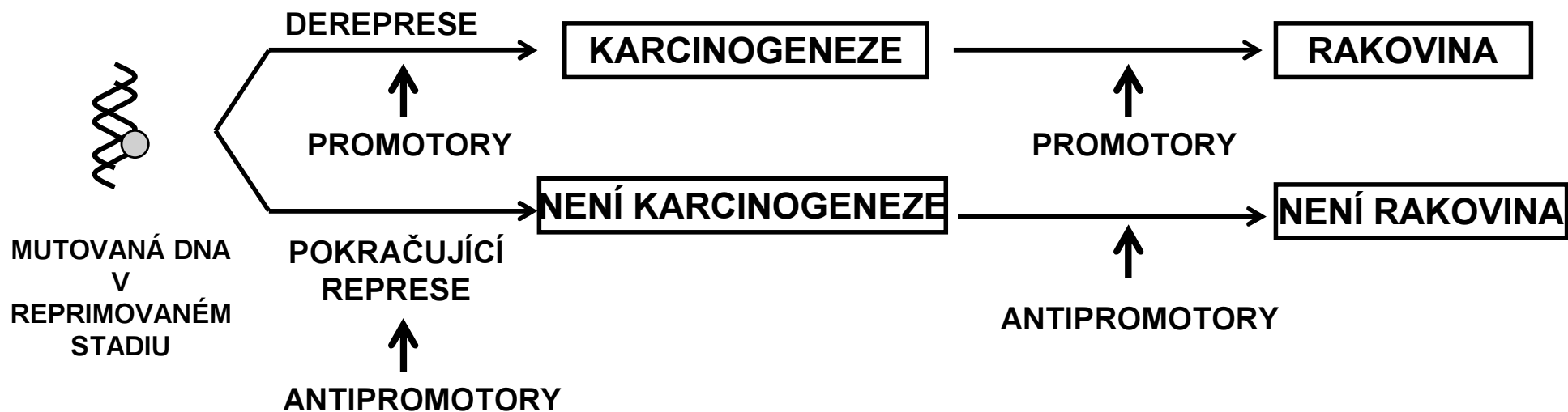
**snížení nebo inhibice mezibuněčné komunikace**



# INICIACE



# PROMOCE



**INICIACE**

**PROMOCE**

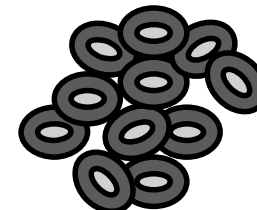
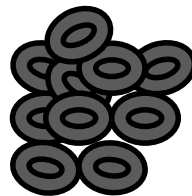
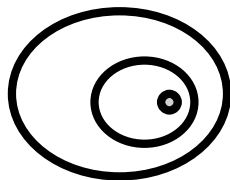
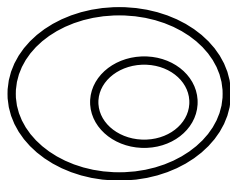
**PROGRESE**

MUTAGENY  
RADIACE  
VIRUSY....

NEGENOTOXICKÉ  
KARCINOGENY

GENOTOXICKÉ  
+NEGENOTOXICKÉ  
FAKTORY

GENOTOXICITA



NORMÁLNÍ  
BUŇKA

INICIOVANÁ  
BUŇKA

PRENEOPLASTICKÉ  
ZMĚNY

MALIGNÍ  
NÁDOR

METASTÁZY

AKTIVACE PROTO-ONKOGENŮ  
INAKTIVACE NÁDOROVĚ SUPRESOR. GENŮ  
INAKTIVACE ANTIMETASTAT. GENŮ

**Mnohostupňový proces karcinogeneze**

# RIZIKO VZNIKU A ROZVOJE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

genetické podmínění + vnější vlivy (až 80%)

Informace o působení různých složek a látek z životního prostředí  
(přírodních i syntetických chemických látek, záření, složek potravy,  
bakterií, virů atd.) získávají ze studií:

- ▶ epidemiologických (geografické studie, migrační studie)
- ▶ klinických (zdraví jedinci, pacienti)
- ▶ experimentálních

a) *in vivo* - laboratorní zvířata

b) *in vitro* - buněčné kultury

**Za tři hlavní faktory lidské karcinogeneze jsou považovány:**

- ▶ cigaretový kouř
- ▶ výživa a karcinogeny v potravě (mikrosložky, makrosložky a celkový příjem kalorií)
- ▶ infekce (virová, bakteriální) a zánět

---

## **KLASIFIKACE ETIOLOGICKÝCH FAKTORŮ V SOUVISLOSTI S LIDSKÝMI NÁDORY\***

---

Genotoxické karcinogeny: mohou být chemické, virové, nebo mohou souviset s radiací

Negenotoxické podpůrné podněty: mohou být chemické nebo virové

---

\* Je nezbytné zhodnotit množství, délku expozice a účinnost každého faktoru a vyvinout metody pro potlačení působení jednotlivých faktorů a rizik spojených s jejich působením.

### **Xenobiotika – cizorodé látky**

antropogenního (chemické látky, léčiva) nebo přírodního původu z vnějšího prostředí.

Nejsou organismu vlastní, organismus je neumí syntetizovat.

Mohou být v organismu metabolizovány, detoxifikovány nebo aktivovány, mohou vyvolávat různé signály ovlivňující chování buněk.

**Genotoxické faktory a látky** způsobují genetické změny v DNA, tj. mutace na úrovni nukleotidů nebo chromozómů) – **mutageny**

Genomová nestabilita - mutace v genech kódujících proteiny spojené s reparací DNA - podpora akumulace dalších mutací

**Negenotoxické faktory a látky** - nejsou mutagenní, působí epigenetickými mechanismy a indukují vlastnosti spojené s promoci (podpurnou fází) nádorového onemocnění - obecně podporují buněčné dělení, ovlivňují diferenciaci nebo inhibují apoptózu

Ve zdravém organismu je řada buněk, které obsahují genetické změny v důležitých genech majících spojitost s nádorovými onemocněními a způsobených různými genotoxickými látkami včetně karcinogenů z potravy.

# Úloha papillomavirů při vzniku nádorů děložního čípku

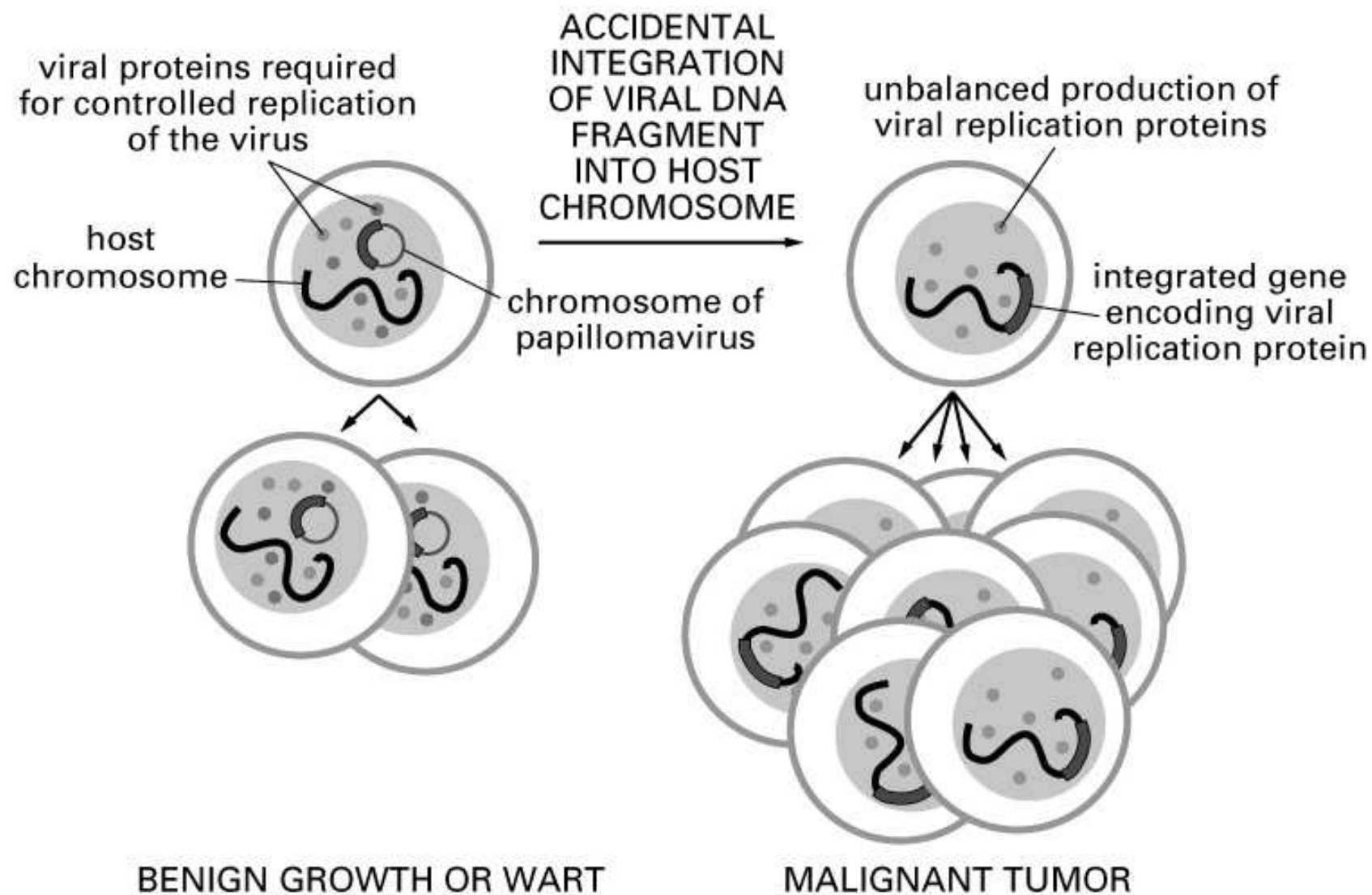


Figure 23–34. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# KARCINOGENEZE A ŽIVOTNÍ STYL

V současné době je možno v poměrně velkém rozsahu předcházet řadě nádorových onemocnění změnou životního stylu nebo lékařskými zásahy.

Strategie omezení kouření v USA - snížení mortality na rakovinu plic.

Změny v dietě mohou snížit riziko specifických nádorů (zvláště zažívacího traktu).

Snížení úmrtí na kardiovaskulární choroby během posledních 40 let

Omezení rizikových faktorů - kouření, detekce a léčení hypertenze a redukce cholesterolu dietami.

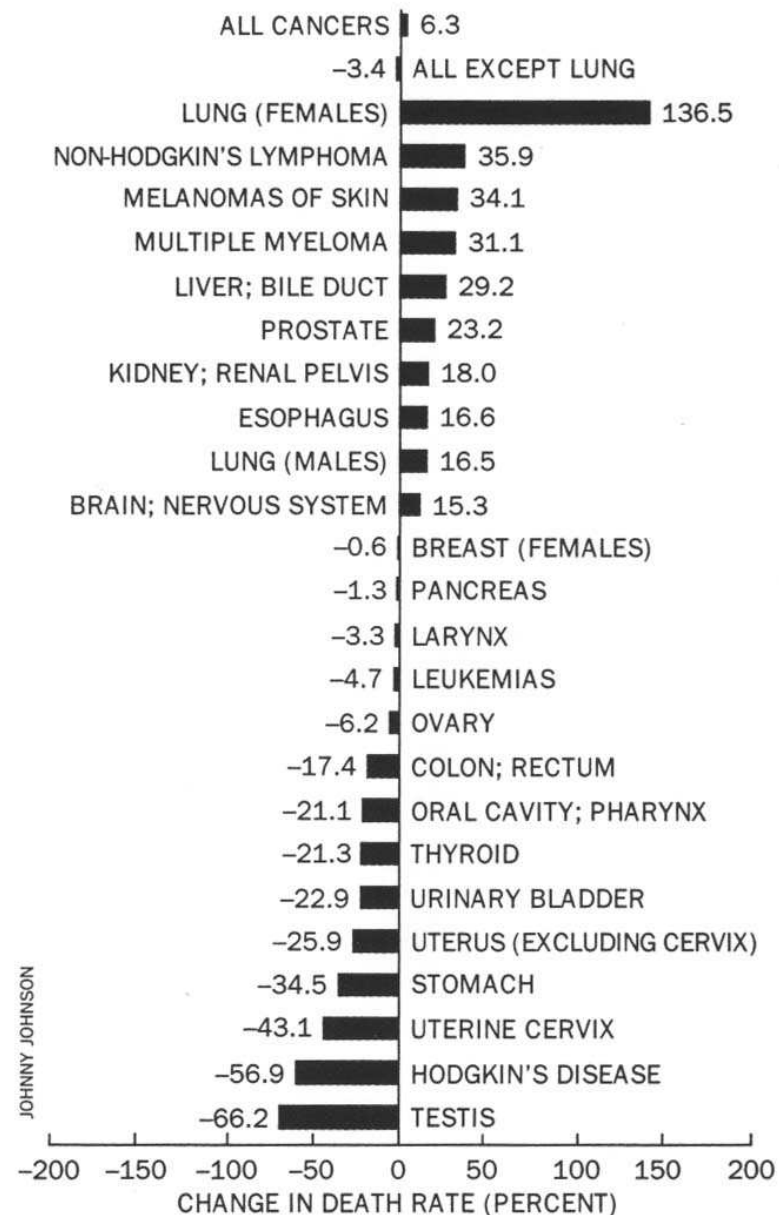
Přestože se celková úmrtnost na rakovinu mnoho nemění, mění se spektrum nádorů způsobujících úmrtí (např. úmrtí na Hodgkinův lymfom, nádory děložního čípku, endometria(dělohy), žaludku, recta, testes, moč. měchýře, štítné žlázy, ústní dutiny a hltanu se snížila o 15% za posledních 20 let).

Je to způsobeno brzkou detekcí a léčením premaligních stavů, omezením konzervačních látek v potrav. průmyslu a změnami ve složení konzumované potravy.

U jiných nádorů zvýšený výskyt (melanomy, mnohočetné myelomy)

# Trendy úmrtnosti v USA, 1973-92

## TRENDS IN U.S. CANCER MORTALITY, 1973-92

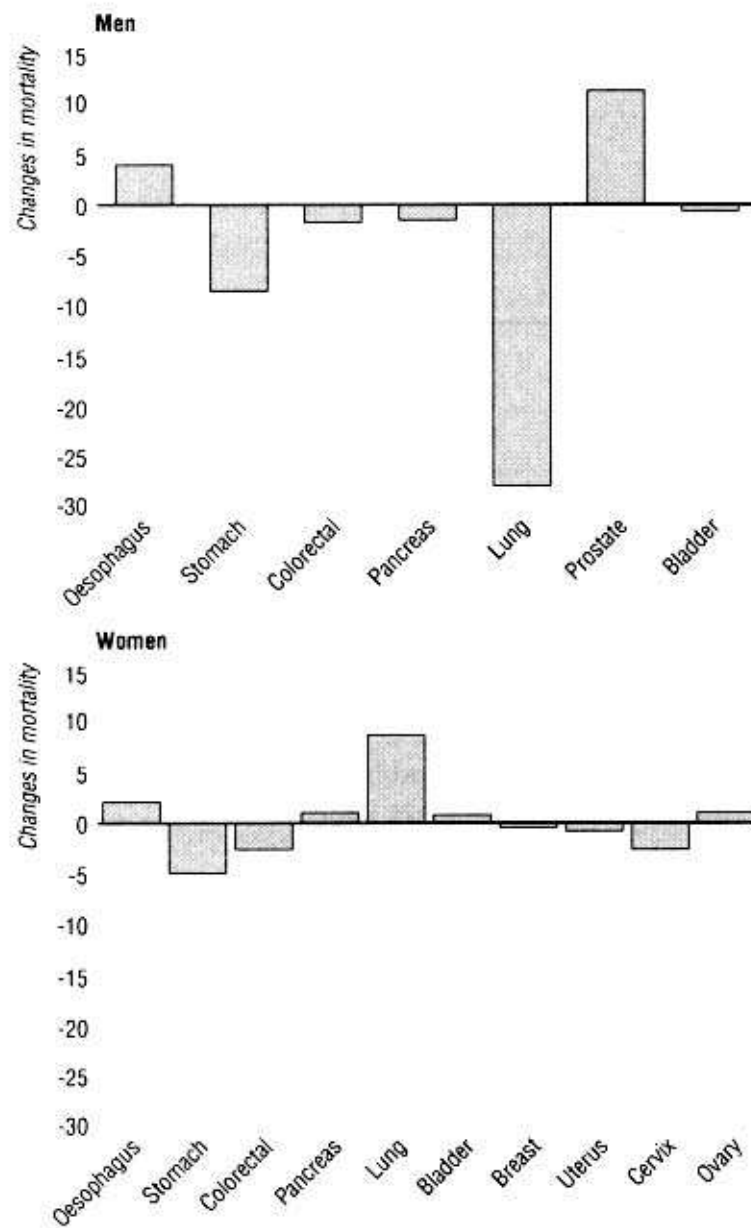


JOHNNY JOHNSON

SOURCE: SEER Statistics Review, 1973-1992. NIH Publication No. 96-2789.  
National Cancer Institute, 1995.



# Změny úmrtnosti na hlavní typy nádorů v období 1981-3 a 1994-6 v Anglii a Walesu



## **Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IACR)**

periodicky publikuje seznam lidských karcinogenů - zaměřen na jednotlivé chemické látky, u nichž existují důkazy karcinogenních účinků jak z epidemiologických studií tak z oblasti experimentální.

Mají přímé genotoxické účinky na DNA nebo způsobují zvýšení buněčné proliferace, inhibici apoptózy atd. (negenotoxické účinky) nebo mají oboje účinky.

### **PŘÍKLADY**

**Heterocyklické aminy (HCAs)** produkované při kuchyňské přípravě potravin obsahujících proteiny jako je maso a ryby - přirozený výskyt, úplné vyloučení expozice je nereálné, indukují nádory v různých orgánech ( prs, tlusté střevo, prostata - patří k nejčastěji se vyskytujícím nádorům se stoupající četností).

Řada epidemiologických studií uvádí pozitivní korelaci mezi výskytem nádorů a konzumací tzv. "heavily cooked meat".

Kouřové kondenzáty vznikající při grilování ryb nebo masa vykazují mutagenní aktivitu v Amesově testu (*S. typhimurium*). Aktivní složky byly extrahovány a jejich struktura chromatograficky detekována. Byly chemicky syntetizovány a provedeny standardní testy karcinogenity na hlodavcích.

Tyto látky se tvoří při zahřátí směsi kreatininu, aminokyselin a cukrů a pyrolýze aminokyselin a proteinů při vysokých teplotách.

HCA jsou konvertovány na hydroxyamino deriváty cytochromem P450 (CYP1A2) a dále aktivovány esterifikačními enzymy acetyltransferázou a sulfotranferázou. Reaktivní produkty tvoří adukty s guaniny v DNA

Lidský organismus je kontinuálně exponován HCA spolu s řadou dalších genotoxických látek.

Při zvažování rizika je nutné brát v úvahu úlohu vzájemných interakcí jednotlivých látek.

Tvorba HCA může být významně omezena např. balením masa do alufolie nebo použitím mikrovln. Existuje řada látek, které blokují HCA karcinogenezi. např. dialyldisulfid obsažený v česneku.

HCAs jsou zařazeny do kategorie 2 v klasifikaci IARC.

Rizika na molekulární úrovni se odvozují ze změn zjištěných v nádorech produkovaných HCA u hlodavců (mutace ras, p53, Apc, beta-katenin)

## MYKOTOXINY

Plíseň *Aspergillus flavus* produkuje v potravinách aflatoxin B1 (AFB1), který indukuje jaterní nádory u řady druhů exp. zvířat (hlodavci, opice, ryby).

Pstruh duhový je velmi citlivý ke karcinogenezi indukované AFB1 a je využíván pro rozsáhlé studie jako jsou dávkové závislosti mezi AFB1, adukty v DNA a vývojem nádorů. AFB1 je metabolicky aktivován cytochromy P450 a modifikuje DNA tvorbou aduktů. Molekulárně epidemiologické studie odhalily podobné závislosti u lidí. Kromě toho byla v lidských hepatomech identifikována mutace nádorově supresorového genu p53.

Další mykotoxiny: fumonisin B1 - produkováný patogenem obilovin *Fusarium moniliforme* - karcinogenní pro krysy

sterigmatocystin produkováný *penicilium*, *Aspergillus* a *Bipolaris* indukuje hepatocelulární karcinomy po orálním podání nebo aplikaci na kůži krysy.

Určité druhy kapradin - u krav pasoucích se na loukách, kde tyto kapradiny rostou se vyvíjí nádory močového měchýře. U krys se po krmení kapradinami vyvíjely nádory střeva a mléčné žlázy. Bylo věnováno úsilí izolaci a určení struktury aktivní karcinogenní složky. Zajímavé je, že ve východní Asii v Japonsku a v Korei se kapradiny jí po staletí a jsou využívány v přírodní medicíně.

V mnoha jedlých rostlinách jsou přítomny pyrolizidinové alkaloidy, které se ukazují mutagenní u kmenů *Salmonella* a karcinogenní u krys. Patří k nim např. i druhy podbělů, ze kterého se získávají léčivé látky a v Číně a v Japonsku se jí mladé rostliny těchto druhů. Látky petasitenin a senkirkin vyvolávají jaterní nádory u krys.

Cykasovité rostliny rostoucí v tropických oblastech jsou zdrojem škrobu pro místní obyvatele některých japonských ostrovů. Ořechy obsahují cycasin, který také vyvolává nádory u krys. Spotřeba je však už nízká, takže není dost dat na hodnocení účinků u lidí.

Také některé jedlé houby pěstované zejména v Japonsku jako např. *Agaricus bisporus* obsahují hydrazinovou látku - agaritin. Agaritin a produkty jeho štěpení se ukázaly jako karcinogenní u myší.

Také řada flavonoidů a příbuzných látek z různých typů zeleniny a ovoce vykázala pozitivitu v testech mutagenity bez i s metabolickou aktivací. Karcinogenní testy v řadě laboratoří se však ukázaly naštěstí negativní. Naopak u řady těchto látek bylo prokázáno protinádorové působení, např. genistein ze sóji - není však jednoznačné.

To opět ukazuje na důležitou skutečnost, že ne všechny mutageny jsou karcinogeny a naopak.

### **NITRITY, NITRÁTY atd.**

Nitrit sodný se užívá jako potravinová přísada a barvicí substance u masa. Ve slabě kyselém prostředí (jako je v žaludku) se produkují nitrosaminy. Proto jsou určeny a kontrolovány nejvyšší přípustné hladiny těchto látek v potravinách. Ukazuje se, že řada podobných složek existuje přirozeně v ovoci, zelenině, rybách a je nutné věnovat výzkumu těchto látek pozornost.

Zahřívání potravin vede k tvorbě polyaromatických uhlovodíků (PAHs)

Benzo(a)pyren se tvoří ve spálených částech pečiva, je obsažen v cigaretovém kouři a PAHs jsou obsaženy v grilovaném a rožněném mase. Existují i studie prokazující přítomnost PAH v pražených kávových zrnech.

## **DIOXINY v potravinách a alkoholických nápojích**

Kontaminace potravin dioxiny je nyní velmi aktuálním tématem. Tyto látky jsou toxické, ale toxicita velmi kolísá od jednoho typu k druhému. Při chronické aplikaci TCDD na kůži myši se vyvinuly fibrosarkomy, u křečků po subkutáních injekcích ve 4 týdenních intervalech 1 rok se vyvinuly nádory na kůži.

Byl detekován vnitrobuněčný receptor pro dioxiny - AhR, který je též aktivován některými PAHs. U tzv. "knockout" myši pro AhR se nevyvíjí po aplikaci benzapyrenu nádory.

K velké expozici dioxiny docházelo v některých továrnách v USA, Nizozemsku a Německu. Nehoda továrny v Sevesu v Itálii způsobila velkou expozici obyvatel dioxiny. Byl prokázán slabý nárůst nádorů různých orgánů. Na základě těchto údajů, experimentálních dat *in vivo* a mechanismů účinku IARC definovala TCDD jako lidský karcinogen. Z hlediska obecného působení dioxinů se však směšuje a zaměňuje řada údajů, dochází k nesprávným interpretacím. Ve srovnání s působením jiných látek nefungují dioxiny jako silné karcinogeny u lidí.

## TABÁK

samotný nebo v kombinaci s alkoholem je nejdůležitější příčinou nádorů (nádory plic, ústní dutiny, hrtanu, pankreatu a moč. měchýře). Příčinou je aktivní kouření nebo přímá expozice jinými tabákovými produkty.

Nebezpečí i pro pasivní kuřáky

## ALKOHOL

zvyšuje riziko (a znásobuje riziko spolu s tabákem) nádorů ústní dutiny, hltanu, hrtanu, jícnu a jater a dále kolorektálních nádorů a nádorů prsu.

## DIETA

Celkový kalorický příjem (vs. výdej – fyzická aktivita), složení potravy (obsah a složení tuků v potravě, přítomnost antioxidant, vláknina atd.)

**Změny diety mohou redukovat riziko nádorů na 1- 2/3.**

Na vzniku řady nádorů se podílejí jiné faktory včetně virů, chem. látek, záření (gamma paprsky i UV) mechanické podráždění a trauma.

Virus heptitidy B - hepatocelulární karcinomy

Papilloma virus - rakovina děložního čípku

Azbest - nádory plic - mechanické dráždění

Poranění hlavy - trauma – meningiomy

Nebezpečí kombinace škodlivých faktorů – např. alkohol+kouření



## HLAVNÍ PŘÍČINY ÚMRTÍ NA NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ V USA, 1999

Životní styl	% z celk. počtu
Dieta s vysokým obsahem tuků a smažených jídel a s nízkým obsahem nestravitelné vlákniny, zeleniny a čaje může vést ke vzniku nádorů kolorekta, prsu, slinivky břišní, prostaty, vaječnicků a dělohy.	35
Dieta s vysokým obsahem soli a konzervovaných jídel a s nízkým obsahem zeleniny a čaje může vést ke vzniku nádoru žaludku.	2-3
Užívání tabáku může vést ke vzniku nádorů plic, hrtanu, ústní dutiny, močového měchýře, ledvin, slinivky břišní nebo žaludku.	36
Tabák a alkohol mohou způsobit vznik nádorů úst, jícnu nebo slinivky břišní.	6
Užívání alkoholu může vést ke vzniku nádorů jater nebo jícnu.	3
Sluneční záření a genetické faktory mohou způsobit vznik melanomů.	2
Nedostatek pohybu, sedavé zaměstnání a obezita mohou přispívat k výskytu nádorových onemocnění.	
Podobné faktory životního stylu mohou vést i ke vzniku kardiovaskulárních chorob.!!!!!!	

## ÚMRTÍ NA NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ V SOUVISLOSTI S UŽÍVÁNÍM TABÁKU (USA, 1997\*)

	Muži x 10 <sup>2</sup>	Ženy x 10 <sup>2</sup>
Ústní dutina #	5.1	2.7
Jícen #	9.2	2.9
Slinivka břišní \$	6.8	7.3
Hrtan \$	3.1	0.8
Plíce \$	83.9	67.6
Močový měchýř \$	8.1	4.1
Ledviny \$	7.3	4.6

\* Spočítáno a adaptováno podle Greenleeho, 2000.

# Účinek je násoben nadměrným příjmem alkoholu.

\$ Roli hrají i faktory výživy.

## ÚMRTÍ NA NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ V SOUVISLOSTI S VÝŽIVOU, 1997\*

	USA		Ostatní	
	Muži x 10 <sup>2</sup>	Ženy x 10 <sup>2</sup>	Muži x 10 <sup>2</sup>	Ženy x 10 <sup>2</sup>
Žaludek (sůl) #	7.6	5.4	3970	2300
Kolon (smažená jídla, tuky)	23.1	24.6	2220	2150
Rektum (smaž. jídla, tuky, alkohol)	4.7	3.9	2220	2150
Slinivka bř. (smaž. jídla, tuky) §	13.7	14.5	900	780
Prs (smaž. jídla, tuky) §	0.4	40.8	-	3140
Děloha (obezita, tuky)	-	6.5	-	420
Vaječníky (tuky)	-	14	-	1010
Prostata (smaž. jídla, tuky)	31.9	-	1650	-
Játra (mykotoxiny)	10	5.3	3060	1210

\* Spočítáno a adaptováno podle Greenleea, 2000 a Parkina et al., 1999.

# Také bakterie *Helicobacter pylori*.

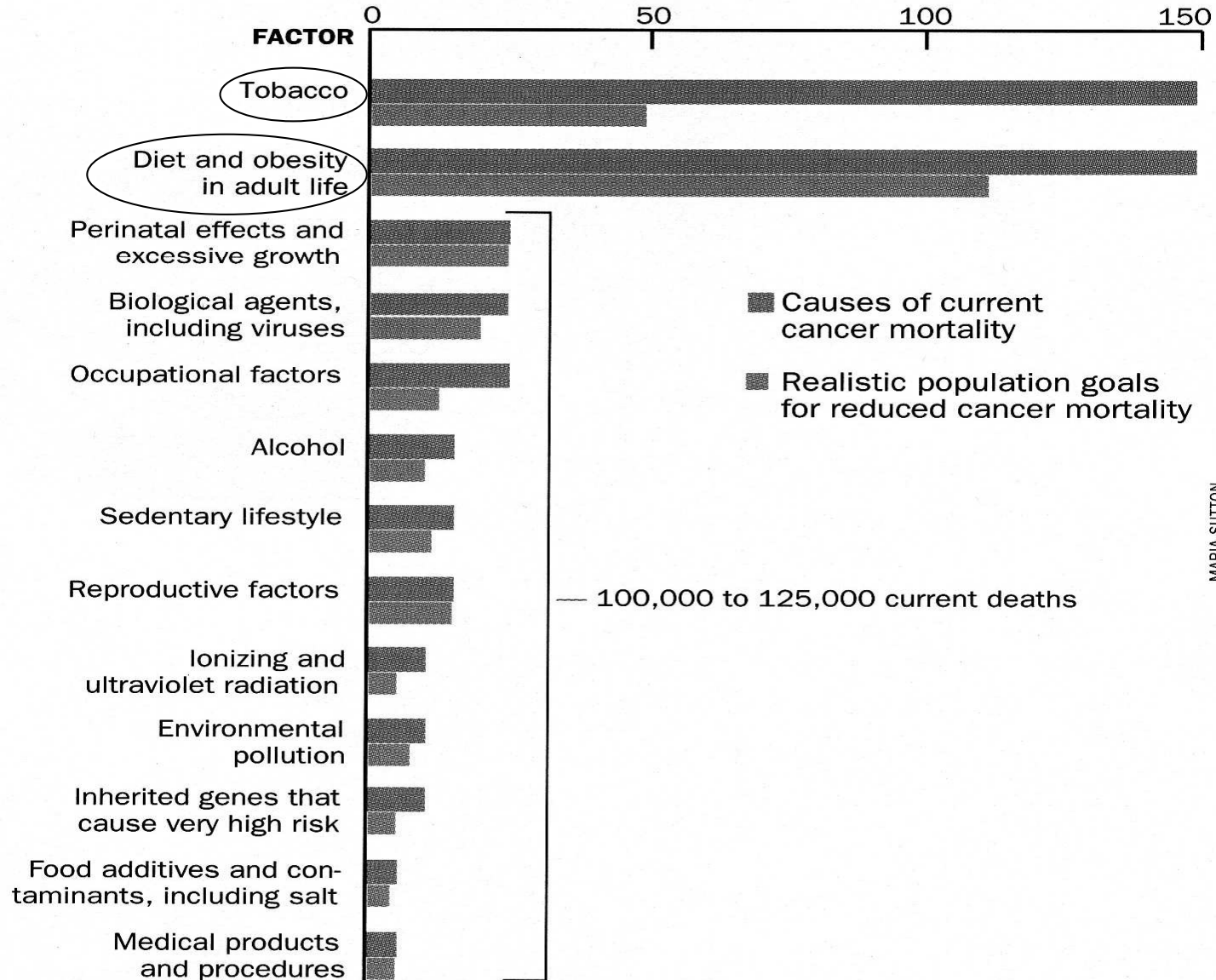
§ Také kouření.

§ V USA především po menopauze.

|| Také nadměrný příjem etanolu a antigeny hepatitidy.

# Realistic Goals for Reducing Cancer Mortality

ESTIMATED NUMBER OF DEATHS IN THE U.S. (THOUSANDS PER YEAR)



MARIA SUTTON

Příčinná spojení a podíl specifických složek potravy je obtížné určit.

Dieta je považována za hlavní faktor v etiologii nádorů tlustého střeva a žaludku a je důležitá i v etiologii řady dalších typů nádorů.

Kromě jasně průkazného protektivního působení ovoce a zeleniny je velmi obtížné formulovat praktická dietetická pravidla, která by redukovala riziko nádorových onemocnění.

Experimentální studie na zvířatech - dieta ovlivňuje incidenci rakoviny přenosem karcinogenů do těla, ale také ovlivněním metabolismu karcinogenů a reakce organismu na ně.

Nádory zažívacího traktu (žaludek, kolon a rectum) jsou příčinně spojeny s určitými dietetickými faktory.

Nádory nosohltanu spojeny především s konzumací solených ryb a podobně konzervovaných potravin (hlavně v jižní Číně).

Snížení výskytu rakoviny žaludku - snížení solení, nakládání a konzervace potravin a zvýšená konzumace ovoce a zeleniny.

Nízký obsah vlákniny je též spojen se zvýšeným rizikem nádoru kolonu.

Epidemiologické studie podporují vztah mezi živočišnými tuky (zvláště z tzv. červeného masa) a kolorektálními nádory.

Uvádí se příčinný vztah spíše mezi celkovou konzumací tuků a nádory.

Preventivní účinky rybího oleje a olivového oleje – vysoký obsah omega-3 vysoce nenasycených MK a mononenasycených kyselin (k. olejová) a skvalenu.

**Dietetická doporučení snižují bezpečně riziko kardiovaskulárních chorob,**  
u nádorů není zcela jednoznačné.

## **PROTINÁDOROVÉ PŮSOBENÍ**

Zvýšený obsah vlákniny: typ (ovoce, zelenina, obiloviny), snižuje dobu transitu potravy kolonem a zvyšuje obsah vody ve střevě. Doporučení 20-30g vlákniny denně spolu se snížením konzumace živočišných tuků.

Zvýšená konzumace beta-karotenu (obsažený v ovoci a zelenině) snižuje riziko rakoviny plic i jiných epitelálních nádorů.

Vitamíny C a E - antioxidanta a mají protektivní účinky proti některým nádorům.

Působení karcinogenů - individuální norma metabolizace a aktivace (aktivita metabolizujících enzymů acetyltransferáza , metabolismus aromatických aminů - v cigaret. kouři nebo cytochromy P450 - polymorfismy

Induktory zvýšené funkce oxidázové aktivity v mikrosomech - rostliny rodu Cruciferae (květák, brokolice, kapusta, látky typu flavonů, indolů, oxidovaných sterolů).

---

## CHEMOPREVENENCE

---

### Úvaha

Koronární choroby srdce, nádorová onemocnění a stárnutí jsou spojeny s působením ROS,  $O^{-2}$ ,  $\cdot OH$  a peroxidů  
Pro regulaci ROS jsou nezbytná antioxidanta obsažená v zelenině, ovoci, sóji, čaji a vitamíny C a E

---

### Koncepce

Optimální stravovací návyky

---

Důležitým faktorem pro vývoj určitých typů nádorů jsou

## HORMONY

**Nádory endometria, prsu a vaječníků** - kumulativní působení estrogenů bez kompenzujícího účinku progesteronů.

**Nádory prostaty** - kumulativní účinky testosteronu pravděpodobně v kombinaci s estrogenem. Buňky prsu prolifерují pod vlivem estrogenu a dále v kombinaci s progesteronem.

Proto **brzký nástup menstruace a pozdní menopauza** - důležité rizikové faktory. Při léčbě se užívají antiestrogenní látky např. tamoxifen. Ochranným faktorem je brzké první a opakovaná těhotenství.

Pro **nádory vaječníků** je rizikovým faktorem ovulace, protože stimuluje dělení epiteliálních buněk ovária. Faktory zabraňující ovulaci jsou tedy protektivní. Patří k nim těhotenství a orální hormonální antikoncepce, která též chrání před nádory endometria ( u žen užívajících OC 5let je riziko redukováno na 40-55%).

Výzkum vztahu mezi jednotlivými složkami potravy a hormonálně závislými typy nádorů - stále nejasný. Důležitým faktorem je zde **celkový příjem kalorií ve srovnání s výdejem energie**.

**Obezita** – „body mass index“ (BMI) zvyšuje riziko protože zvyšuje hladinu růstově promočného „insulin growth factor“ (IGF) a ovlivňuje hormonální funkce.

Preventivní pozitivní působení fyzické aktivity.

Vztahy mezi nádorem prsu a konzumací tuků, ale nejsou důkazy pro dávkové závislosti - dotazníky, těžko se rozlišuje a zjišťuje konzumace různých typů tuků.



# ÚČINKY LÁTEK NAPODOBUJÍCÍCH HORMONY „hormone-like“ faktory

Fungují jako endokrinní disruptory

- ▶ napodobují efekty endogenních hormonů
- ▶ působí proti účinku endogenních hormonů
- ▶ mění hladinu hormonálních receptorů
- ▶ mění průběh syntézy nebo metabolismus endogenních hormonů

## Životní styl a další faktory ovlivňující riziko vzniku nádorů

Typ nádoru	Zvýšení rizika	Snížení rizika
Tlustého střeva a rekta	Adenomatózní polypy, zánět střeva, obezita (muži)	Fyzická aktivita
Prsu	Brzká první menstruace, pozdní menopauza, první těhotenství v pozdním věku, vysoký vzrůst, obezita (po menopauze)	Fyzická aktivita
Plic	Kouření, profesní zátěž	Fyzická aktivita
Žaludku	Infekce <i>Helicobacterem pylori</i>	
Děložního čípku	Lidský papillomavirus, kouření	
Dělohy	Expozice estrogenu, obezita	
Jícnu	Kouření, gastro-esophagální reflux (Barrettův jícen)	
Slinivky břišní	Kouření	
Krve	Kouření, profesní zátěž, schistosomální infekce	
Vaječníků		Dlouhodobé užívání orální hormonální antikoncepce

## Rizikové faktory výživy pro hlavní typy nádorů

Typ nádoru	Pravděpodobně		Možná	
	Zvyšuje riziko	Snižuje riziko	Zvyšuje riziko	Snižuje riziko
Tlustého střeva	Červené maso Zpracované maso	Zelenina Vláknina	Alkohol Tuk	Folát
Prsu	Alkohol Červené maso Opečené maso	Zelenina		Ovoce Fyto-estrogeny
Plic			Alkohol Maso	Ovoce a zelenina
Žaludku	Sůl Nakládané a konzervované jídlo	Ovoce a zelenina Vitamín C		Karotenoidy
Prostaty		Vitamín E	(Červené) maso Tuk	Zelenina
Děložního čípku		Ovoce a zelenina Vitamín C		Folát Vitamín A
Jícen	Alkohol	Ovoce a zelenina		
Slinivka břišní			Červené maso	Ovoce a zelenina Vitamín C Vláknina
Krve		Ovoce a zelenina		
Jater	Alkohol			

## Účinek rizikových faktorů na různá stádia rozvoje karcinomu

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Tvorba adenomu</b>	<b>Růst adenomu</b>	<b>Karcinom tlust. střeva</b>
Tabák	↑↑	0	0
Alkohol	±	↑	0
Fyzická aktivita	±	±	↓
Vysoký příjem energie	±	±	↑
Vysoký index tělesné hmoty	±	↑	↑

## Epidemiologie nádoru proximálního a distálního kolonu a rekta

Činitel	Místo		
	Proximální kolon	Distální kolon	Rektum
Kouření	+	-	-
Alkohol	-	+	++
Rodinné faktory	+	-	-
Geografické variace	+	+++	+

## Rady pro snížení rizika vzniku nádorů

---

### Rady pro snížení rizika vzniku nádorů:

---

Nekuřte

Pravidelně cvičte

Nebudte sexuálně promiskuitní

Vyvarujte se dlouhému pobytu na přímém slunci

Vyvarujte se rizika hepatitidy B a C

---

# CHEMOPREVENENCE

Přírodní nebo syntetické látky zasahující v ranných fázích karcinogeneze. Aktivují detoxifikační enzymy, antioxidační účinky - laboratorní a epidemiologické studie

$\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -karoten, vitamin A a retinoidy - zelenina, ovoce

Dithiolthiony, sulforaphan - brokolice, květák, kapusta

Genistein - sója

Epigallocatechine gallate - zelený (černý) čaj

Curcumin - curry

Tamoxifen - antiestrogen - prevence u žen se zvýšeným rizikem vzniku nádoru prsu

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) - aspirin, piroxicam, sulindac - prevence

kolorektálních nádorů

Finasteride (blokuje přeměnu testosteronu na androgen) - prevence nádorů prostaty

DFMO - difluorometylnitín (blokuje aktivitu ornitín dekarboxylázy) - prevence různých typů nádorů

---

## ZDRAVOTNÍ ASPEKTY PŮSOBENÍ ČAJE\*

---

### Působení čaje a čaj. polyfenolů

---

### Následky

---

Silná antioxidační aktivita

Snížení rizika vzniku srdečních chorob; snížení tvorby ROS a oxidovaných nukleotidů v DNA a možná inhibice karcinogeneze

Selektivní indukce metabolických enzymů fáze-I a -II

Zvýšená tvorba detoxifikovaných metabolitů karcinogenů

Snižování míry buněčné proliferace

Snížení růstu abnormálních a nádorových buněk

Selektivní modifikace střevní mikroflóry

Náhrada nežádoucích částí mikroflóry za prospěšné bakterie a následné zlepšení metabolismu

---

\* Údaje z Weisburger, 1999. Také zeleninová jídla a jídla ze sóji mohou působit podobnými mechanismy.



## **ZDRAVOTNÍ RIZIKA – SEPARÁTY KE STUDIU - TÉMATA**

### **DIETA A ZDRAVÍ**

Životní styl a ateroskleróza

Co jíst?

Optimální dieta

Predispozice k obezitě

Vysoce nenasycené MK (PUFA) – zánět a imunita

Olivový olej a zdraví – antioxidanta

### **VÝŽIVA A RAKOVINA**

Účinky diety na riziko vzniku nádorů

Dietetické tuky a rakovina

Tuky, ryby, rybí olej a rakovina

Úloha vlákniny

Nadváha a rakovina

Rovnováha energie a úloha pohlavních hormonů

Výživa a karcinogeny v potravě

Deficience esenc. mastných kyselin a protumorigenní podmínky

### **KOLOREKTÁLNÍ NÁDORY**

Dietetické faktory a riziko vzniku nádorů kolorekta

Makronutrienty a nádory kolorekta

Vláknina a změny proliferace epitelálních buněk

Dietetické PUFA a riziko vzniku nádorů prsu a kolonu

Rodinné predispozice a dietet. faktory

Klinické studie – podávání rybího oleje, n-3 PUFA (3x)

Olivový olej a kolorekt. nádory (2x)

Dietetický tuk, cholesterol a kolorekt. nádory

Dietetický tuk a nádory kolonu: modelové studie na zvířatech

Nové přístupy k prevenci –nutriční manipulace a chemoprevence

Komponenty stravy a zdraví GI traktu

Redukovaný výskyt adenomů – užívání NSAIDs

### **NÁDORY PRSU+ ostatní**

Vztah mezi nádory prsu a kolorekta

Dietetické tuky, hladina estrogeneru

Dietetické tuky, invaze a metastázy

Dietetický tuk, olivový olej a riziko vzniku nádorů prsu

Olivový olej a nádory prsu v Řecku

Konzumace ryb a riziko vzniku rakoviny prsu

Dietetická modulace omega-3, omega-6 PUFA u pacientů s nádory prsu

Biomarkery benigního onemocnění

Dietetické mutageny

Dietetický tuk, kalorie a riziko nádorů prostaty

Účinek PUFA na kachexii u pacientů s nádory pankreatu

Typ dietetického tuku a incidence nádorů na pěti místech

### **KONZUMACE MASA**

Riziko vzniku nádorů

Kolorektální nádory

## **ÚLOHA ZELENINY, OVOCE, atd. A RIZIKO VZNIKU RAKOVINY**

Brassicaceae a prevence rakoviny

Rostlinné látky jako léčiva

Vegetariánská dieta a nádory kolonu

Ovoce, zelenina, vláknina a nádory kolorekta (2x)

Rajčata a nádory

Flavonoidy a polyfenoly v dietě

Inhibice karcinogeneze – vliv konzumace čaje, zelený čaj

Retinoidy a nádory (2x)

Česnek a prevence nádorů (2x)

## **VLIV ALKOHOLU A KOUŘENÍ**

Alkohol a nádory

Alkohol a vývoj plodu

Kouření a riziko kolorekt. nádorů

Pasivní kouření a plicní nádory

Riziko vzniku nádorů a kouření marihuany a kokainu

## **FYZICKÁ AKTIVITA**

Fyz. aktivita a prevence rakoviny (3x)

Kolorekt. nádory – fyz. aktivita, diabetes, BMI, hyperinsulinemie

## **EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE (přežívání, mortalita)**

Epidemiologie nádorů kolorekta

Přežívání – nádory v USA 1973-1990

Kardiovaskulární a nádorová mortalita – etnické rozdíly – Kanad'ané evropského, asijského a čínského původu 1979- 1993

Přežívání – nádory kolorekta v Evropě 1978-1989

Úmrtí na nádory spojené s HIV v USA

## **EKOTOXIKOLOGIE**

Lidské zdraví a chemické směsi

Toxické směsi – hodnocení, multiv. analýzy

Benzo(a)pyren a náchylnost k nádorům

Záření a riziko vzniku nádorů

## **PREVENCE**

Globální zdraví – úloha vyspělých zemí, rozvojové země, koordinace

Primární prevence

Genetická epidemiologie

Biomarkery náchylnosti k nádorům GI traktu

Molekulární epidemiologie

Chemoprevence

Genetika a nádory

## **LÉČBA**

Suprese nádorů složkami odvozenými s diety – klinické implikace

Nutriční farmakologie a maligní onemocnění

Primární nutriční podpora pro gastroenterology

Screening – nádory kolonu

Vývoj léčiv – cíl- signální molekuly

Imunoterapie 2x

Angio- a endostatiny