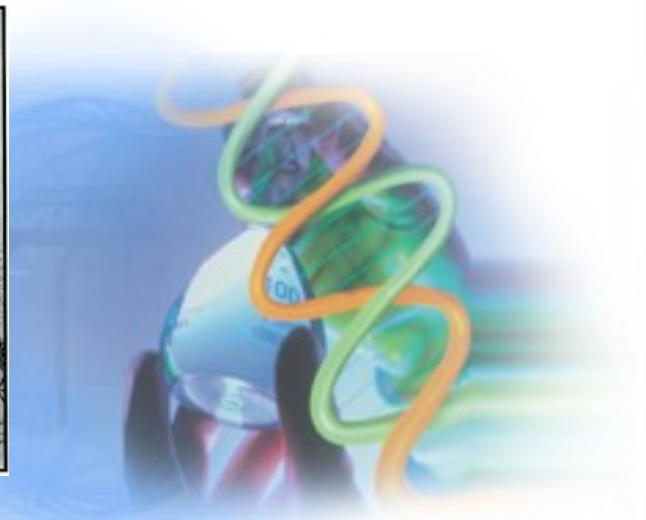


# C7188 Úvod do molekulární medicíny 6/12



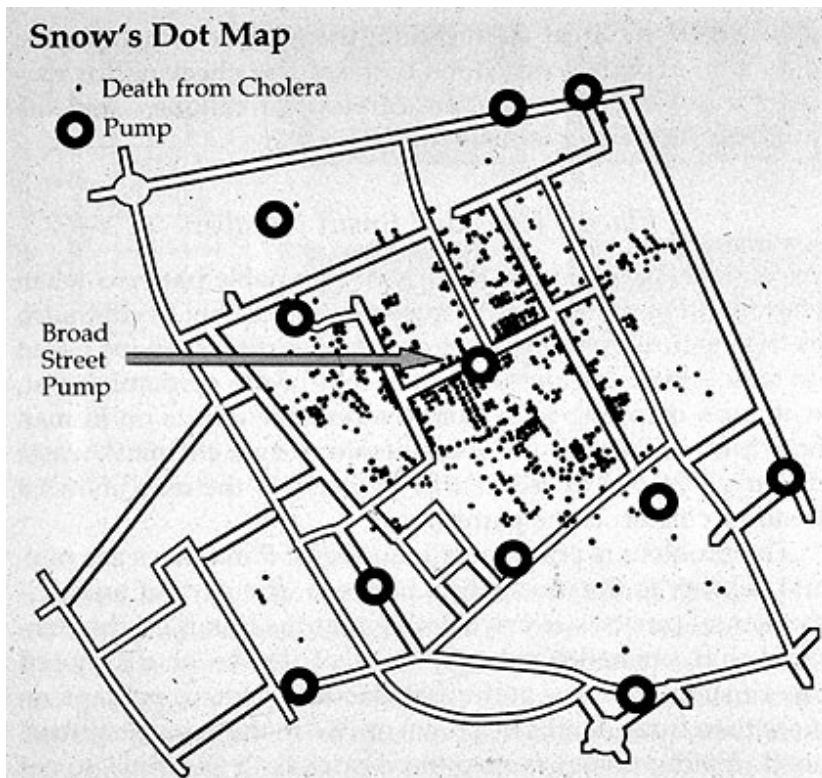
## MOLEKULÁRNÍ EPIDEMIOLOGIE



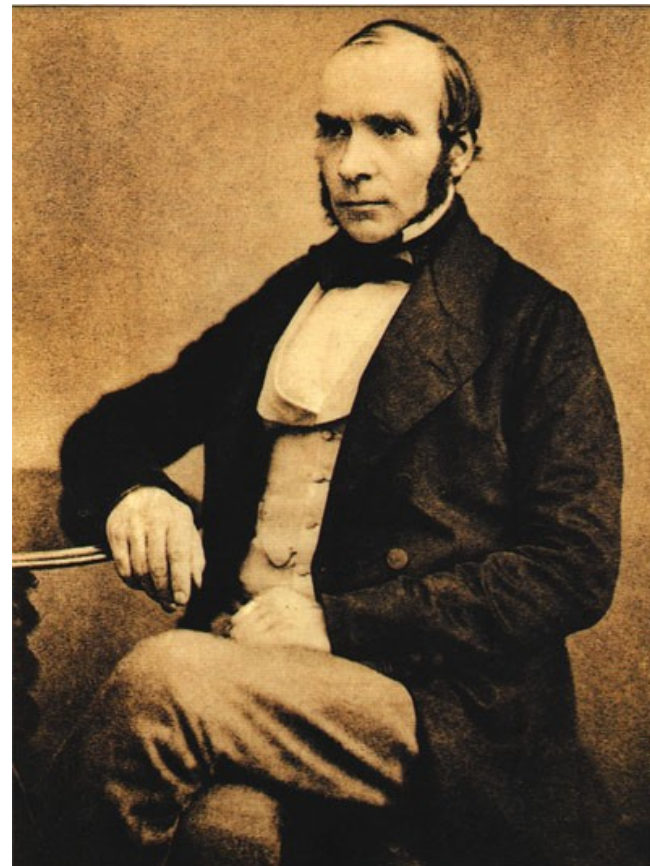
**Ondřej Slabý, Ph.D.**  
*Masarykův onkologický ústav  
CEITEC  
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity*



# Historie – cholera v Londýně (1854)



Of 83 people, only 10 lived closer to a different pump than Broad Street  
Of these 10, 5 preferred taste of Broad Street water and 3 were children who went to nearby school



John Snow is credited by many with developing the modern field of epidemiology

# John Snow and the Pump Handle

John Snow and cholera  
in 1854 London



# Ignác Filip Semmelweis (1818 -1865)

Horečka omladnic v porodnické  
klinice ve Vídni  
vznik choroby přičítán  
„kosmicko-telurickým" vlivům

**Zavedl mytí rukou v chlorové vodě**

Příčiny, pojem a ochrana před horečkou  
omladnic



# Epidemiologie – vymezení pojmu

Původ slova epidemiologie je odvozen z řeckých slov *epi* (nad, mezi) a *démos* (lid) a *logos* (slovo, věda, studium) a může být volně přeložen jako „studium toho, co je nad lidmi“.

„studium distribuce a determinant stavů nebo událostí souvisejících se zdravotním stavem specifické populace a aplikace tohoto studia na prevenci a kontrolu zdravotních problémů “

- **popis zdravotního stavu populace, popis frekvence a rozsahu a onemocnění na populační úrovni**
- **popis vlivu onemocnění na populaci, včetně socioekonomických dopadů**
- **identifikace příčin a rizikových faktorů určitého onemocnění, poskytuje podklady pro preventivní opatření**
- **hodnocení efektivity lékařské péče, jak preventivní tak i následné, poskytuje podklady pro management**
- **prognózy vývoje onemocnění**
- **podklady pro analýzu rizik a stanovení zákonných limitů**

# Epidemiologie – vymezení pojmu

## ➔ Incidence

- popisuje výskyt nových případů onemocnění v populaci ve studovaném období
- počet nových případů / celkový počet osob ve studované populaci v určitém časovém úseku
- vysoké hodnoty incidence ukazují na vysoké riziko onemocnění
- výhodné při popisu akutních onemocnění

## • Prevalence

- popisuje zastoupení dané nemoci ve studované populaci v daném okamžiku
- okamžitý počet nemocných / celkový počet osob ve studované populaci
- prevalence výhodná pro popis dlouho trvajících chronických onemocnění
- prevalence závisí na počtu osob, které onemocněli a na délce nemoci
- není nutně mírou rizika onemocnění

$$\text{Prevalence} = \text{Incidence} \times \text{Doba trvání}$$

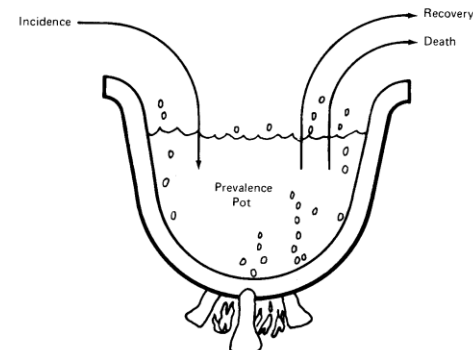


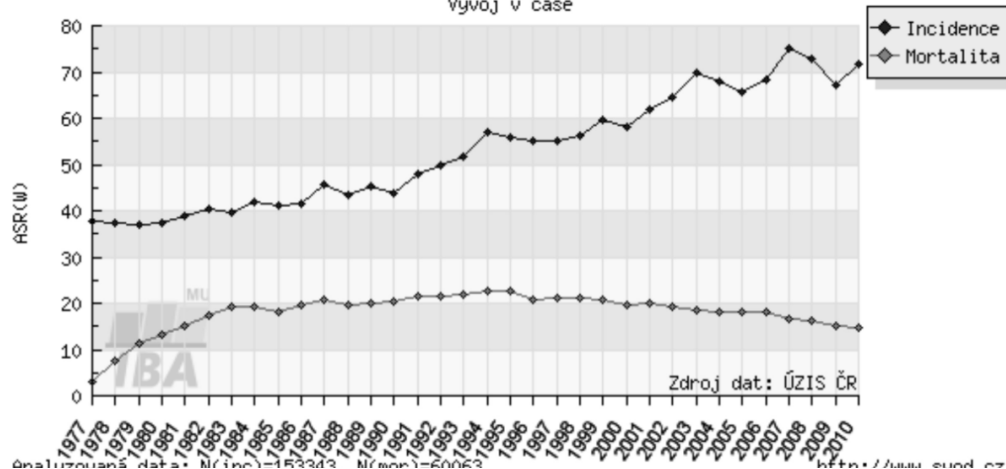
FIGURE 5 The Relationship between Incidence and Prevalence.

*Přednáška částečně převzata od Ing. Miloslava Pouzara Ph.D.*

# Epidemiologie – vymezení pojmu

C50,D05 – Nádory prsu, ženy

Vývoj v čase



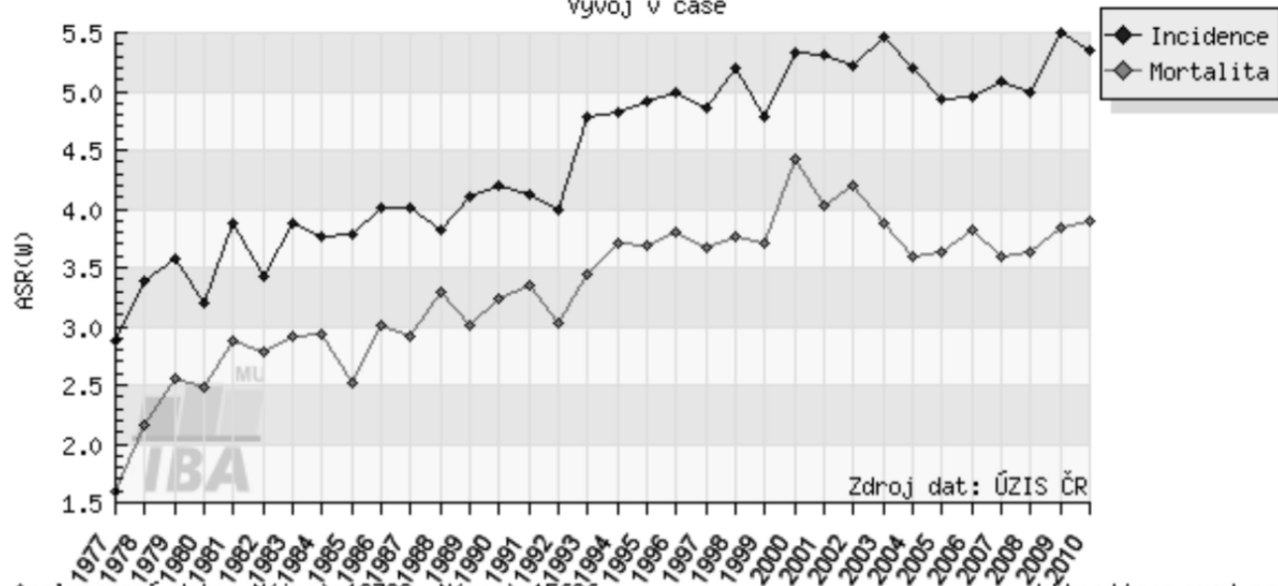
Analýzovaná data: N(inc)=153343

N(mor)=6063

<http://www.svod.cz>

C71 – ZN nozku

Vývoj v čase



Analýzovaná data: N(inc)=19722, N(mor)=15626

<http://www.svod.cz>

# Kauzální vztah

- ➔ Pokud změna frekvence, nebo kvality expozice vede k odpovídající změně ve frekvenci výskytu onemocnění
  
- ➔ Typy kauzálních vztahů
  - postačující příčina – pokud je daný faktor přítomen, nemoc se vždy projeví (genetická onemocnění – Downův syndrom)
  - nutná příčina – pokud daný faktor není přítomen, nemoc se neprojeví (infekční nemoci – tuberkulóza)
  - rizikový faktor – pokud je daný faktor přítomen, zvyšuje pravděpodobnost vzniku onemocnění (cigaretový kouř – rakovina plic)
  - přímý kauzální vztah vs. nepřímý kauzální vztah
  - nekauzální vztah – mezi proměnnými je náhodná (nevysvětlující) závislost (lineární vztah mezi počtem zubních plomb a rizikem infarktu myokardu)



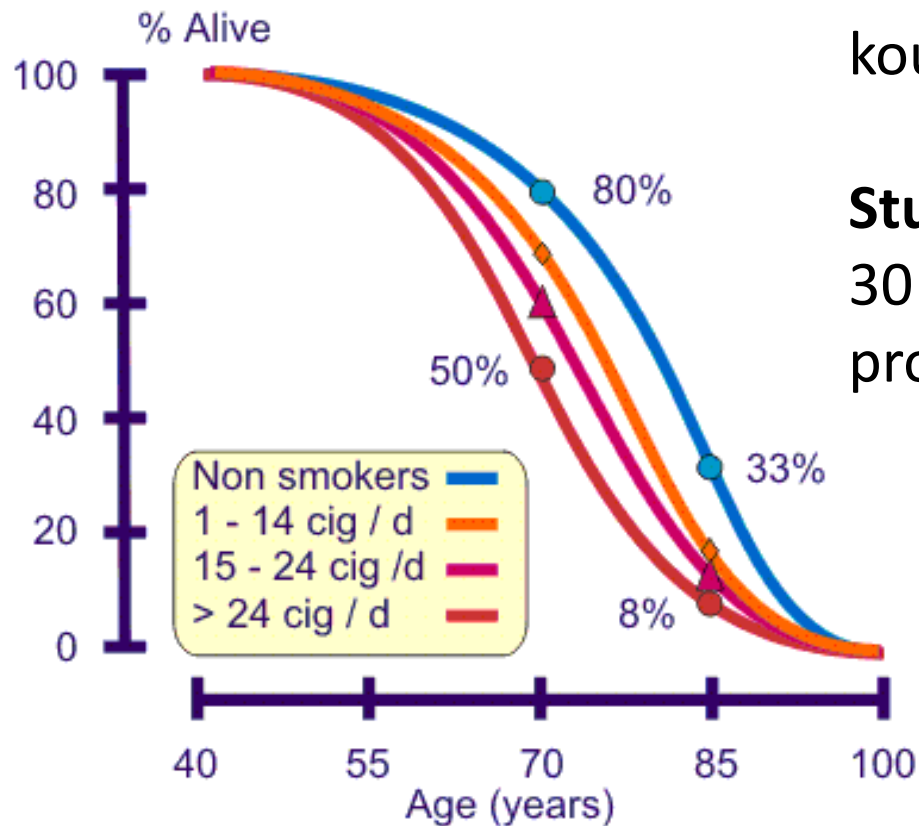
## Austin Bradford Hill (1897-1991)

Jako první prokázal vztah  
kouření a karcinomu plic

### Studie na britských lékařích

30 000 účastníků

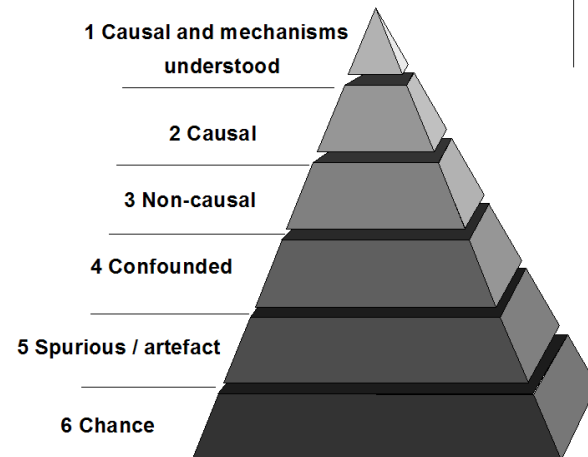
prospektivní 50 let trvající studie



# Bradford Hillova kriteria kauzality

- **Korelace (síla asociace)** – čím větší korelace mezi nezávislou proměnnou (expozice) a závislou proměnnou (počet onemocnění), tím vyšší pravděpodobnost kauzálního vztahu mezi proměnnými
  - Semelweis (1818-1865) - významně vyšší úmrtnost na horečku omladnic na klinice řízené lékaři, oproti porodnici s porodními bábami – příčinná souvislost?
  - Durkheim 1951 – počet sebevražd ve 4 pruských regionech na poč. 19 století koreluje s poměrným zastoupením protestantského obyvatelstva – příčinná souvislost ?
- **Časová souslednost** – příčina by měla předcházet následek
  - blesk předchází hrom – příčinná souvislost?
  - v letech kdy se začalo s průmyslovým spalováním odpadů vzrostl počet případů rakoviny – příčinná souvislost? (doba latence 20 let !)
  - v letech po zákazu používání azbestu stále stoupá počet případů azbestem vyvolané rakoviny – příčinná souvislost? (doba latence 20 let)

Figure 5.13 The pyramid of associations



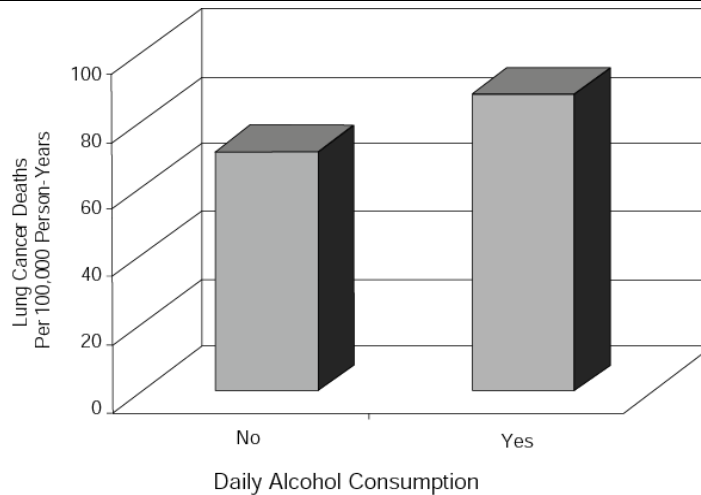
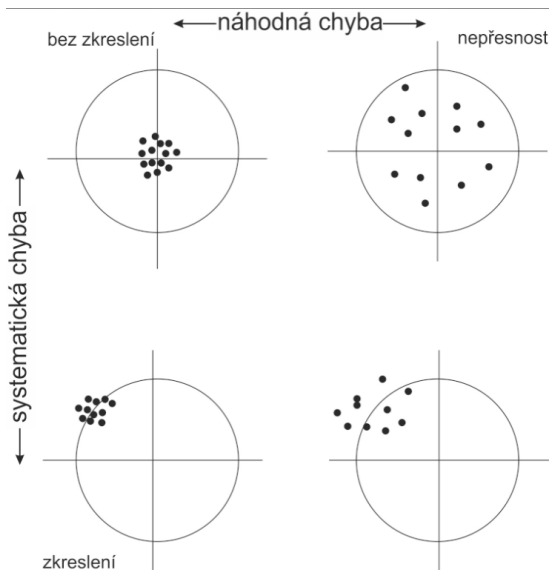
# Bradford Hillova kriteria kauzality

- **Konzistence** – čím větší je shoda výsledků různých studií zabývajících se danou dvojicí
- **Koherence** – logická provázanost s výsledky jiných vědních oborů
- **Biologická přijatelnost (věrohodnost)** – existence teoretického mechanismu vysvětlujícího vztah mezi příčinou a následkem
  - formaldehyd je genotoxický a vysoce dráždivý – informace o zvýšeném výskytu tumorů v dýchacích cestách je věrohodná
  - formaldehyd má velký distribuční objem a rychle se v organismu odbourává, ani vysoké koncentrace v ovzduší výrazně nezvyšují jeho koncentraci v tělních tekutinách – informace o zvýšeném výskytu nádorů vnitřních orgánů nevěrohodná
- ⇒ **Specifická** – čím menší počet příčin postačuje k vysvětlení následku, tím lépe
- ⇒ **Vztah dávka účinek** – čím větší míra expozice tím větší míra a četnost následků
  - emise z dieselových motorů – mnoho studií popisuje vztah k rakovině plic, není vztah dávka účinek, patrně vliv kouření (confounding factor)

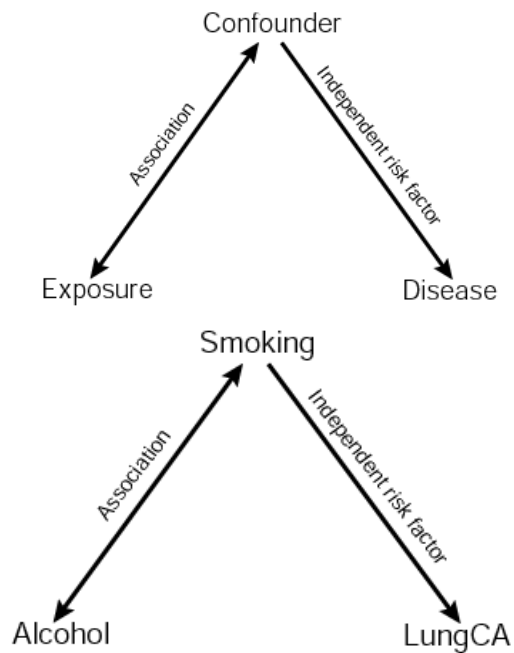
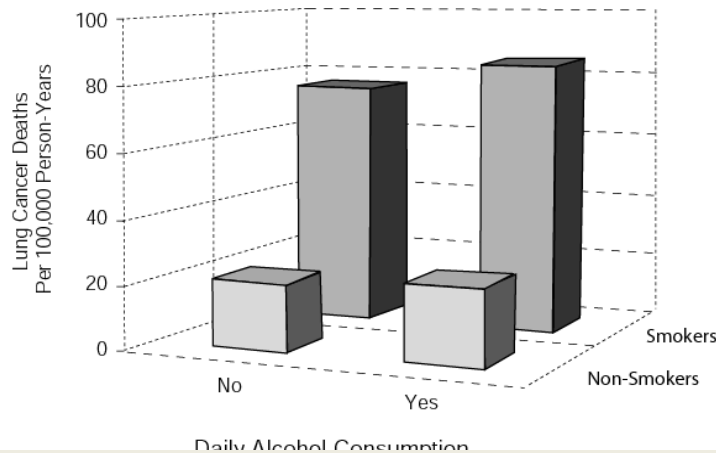
# Faktory ovlivňující určení kauzality

<b>Bias</b> (zkreslení – systematická chyba)	Vychýlení výsledku jedním směrem (zvyšuje pravděpodobnost nalezení neexistujícího vztahu) - Selection bias (výběrové zkreslení), Allocation bias (chyba přiřazení), Recall bias (informační zkreslení), publikační bias, observační bias, bias daný ztrátou osob ze studie, apod.
<b>Random Error</b> (náhodná chyba)	snižuje pravděpodobnost nalezení existujícího vztahu, snižuje sílu statistických testů
<b>Confounding factor</b> (zavádějící faktor)	neexistující vztah mezi expozicí látky A a onemocněním je nalezen díky vztahu mezi expozicí látky A a látky B, která skutečně dané onemocnění vyvolává
<b>Synergismus</b>	vzájemná kombinace dvou či více příčin a jednoho následku
<b>Modifikace efektu</b>	různé úrovně expozice vyvolávají různá onemocnění

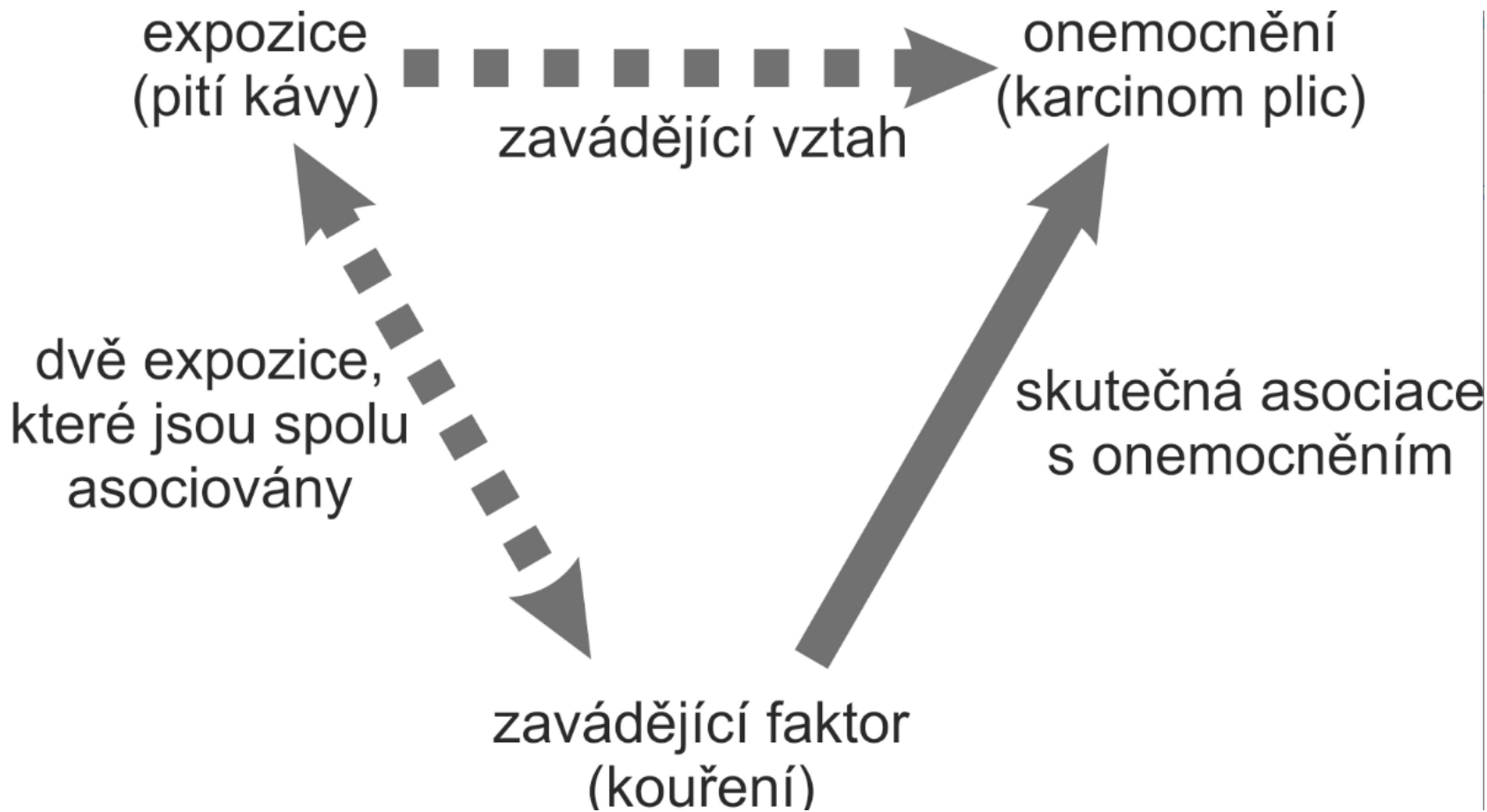
**Rakovina plic o 30% častější mezi konzumenty alkoholu**



**Stratifikace dat – zvlášt kuřáci a nekuřáci**



**kouření je zavádějící faktor při popisu vztahu mezi konzumací alkoholu a rakovinou plic**



# Epidemiologické studie

## Observační (pozorovací)

**Kauzistiky** (*case reports*)

**Série případů** (*case series*)

**Korelační studie** (*correlational studies*)

**Průřezové studie** (*cross-sectional studies*)

**Studie případů a kontrol** (*case-control studies*)

**Kohortové studie** (*cohort studies*)

DESKRIPTIVNÍ

ANALYTICKÉ

## Intervenční (experimentální)

**Klinické studie** (*clinical trial*)

**Terénní kontrolované studie** (*field trial*)

K  
V  
A  
L  
I  
T  
A  
  
V  
Ý  
P  
O  
V  
Ě  
D  
I

# Průřezové studie

## Cross-sectional studies

- **retrospektivní studie**
- náhodný výběr jedinců ze studované populace – data na individuální bázi
- jednorázový sběr dat o zdravotním stavu a expozici studovaných jedinců
- prevalence onemocnění a prevalence expozic (**varianty daného genu**)
- rozdělení populace na 4 skupiny – exponovaní s nemocí, exponovaní bez nemoci, neexponovaní s nemocí a neexponovaní bez nemoci
- v jednom časovém bodě porovnáváme riziko onemocnění v exponované a neexponované populaci nebo míru expozice v nemocné a zdravé populaci
- můžeme najít vztah (asociaci), ale nelze prokázat kauzalitu
- nedostatek informací o časové souslednosti, možná záměna příčiny a následku (různá skladba potravin u lidí s určitou nemocí – příčina? následek?)
- retrospektivní sledování – zkreslení informací zejména o expozici
- rychlost, nízká cena



# Míry efektu – průřezová studie

Risk disease (riziko onemocnění) (exposure) –  $A/A+B$

Risk disease (riziko onemocnění)(no exposure) –  $C/C+D$

Risk ratio (poměr rizik) –  $(A/A+B)/(C/C+D)$

**TABLE 21.3 Prevalence Data: Rate Ratio and Rate Difference**

		Disease	
		+	–
Exposure	+	<i>A</i>	<i>B</i>
	–	<i>C</i>	<i>D</i>

Prevalence of disease in exposed population =  $A/(A + B)$

Prevalence of disease in the unexposed population =  $C/(C + D)$

Rate ratio =  $A/(A + B)$  divided by  $C/(C + D)$

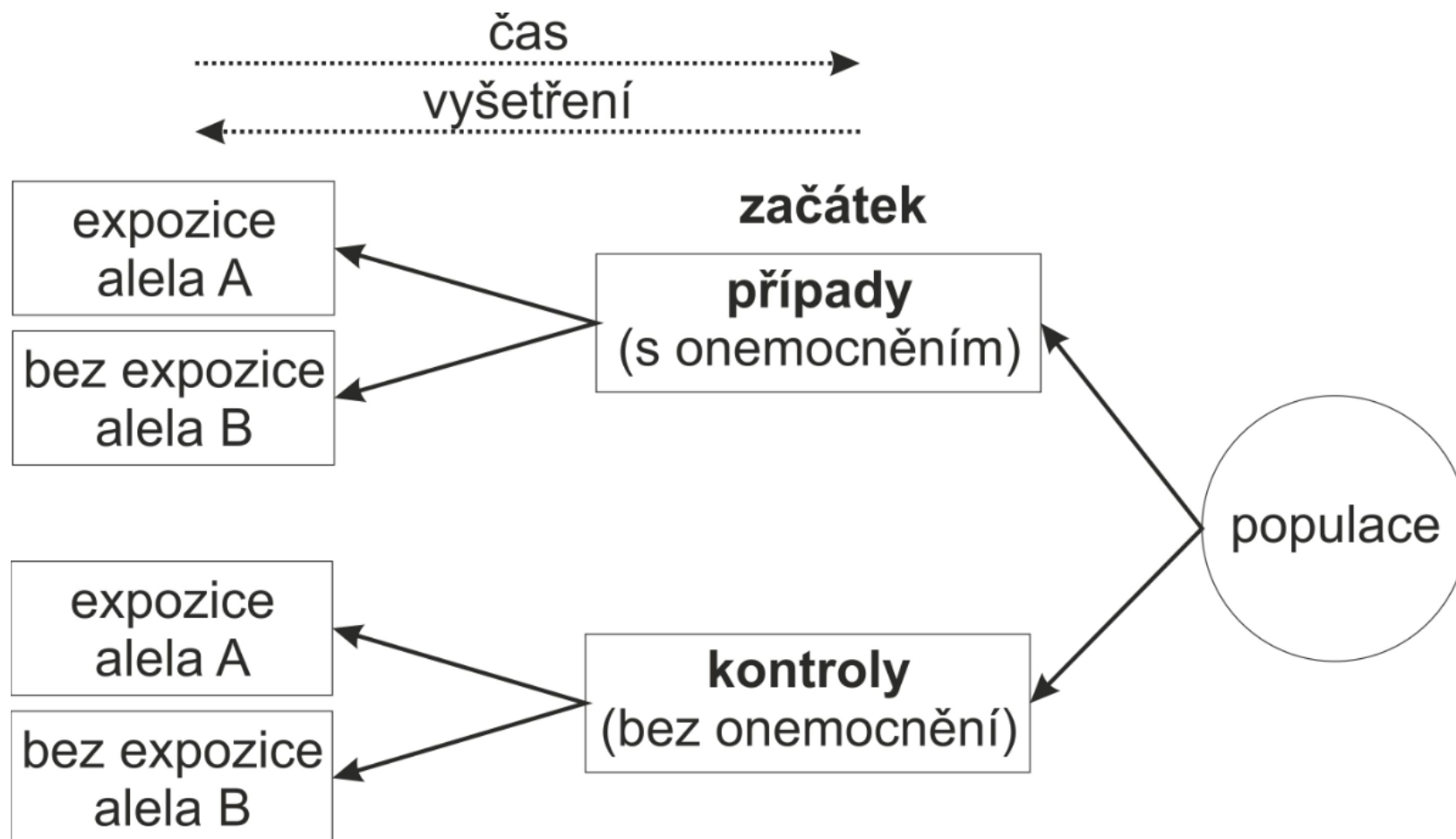
Rate difference =  $A(A + B) - C/(C + D)$

# Studie případů a kontrol

## • Case-control studies

- **retrospektivní analytická studie**
- testování hypotéz o příčinách onemocnění, o vztahu mezi expozicí a nemocností
- incidence i prevalence onemocnění, dvě populace
- **VĚTŠINA ASOCIAČNÍCH STUDIÍ (ALELA-ONEMOCNĚNÍ) MÁ CHARAKTER CASE-CONTROL STUDIE**
  
- **identifikace případů (cases)** – jedinci se sledovaným onemocněním
- **výběr kontrol (controls)** – jedinci bez sledovaného onemocnění, ale v ostatních aspektech (věk, pohlaví, socioekonomický status) co nejvíce podobní případům
  - „Density sampling“ – výběr kontrol v okamžiku identifikace případu (výhodné pro dlouhotrvající studie)
  - „Cumulative sampling“ – výběr kontrol na konci studie
- v obou skupinách hodnotíme úroveň expozice
  - vyšší ve skupině případů – látka působí jako rizikový faktor
  - vyšší ve skupině kontrol – látka působí jako protektivní (ochranný) faktor
- zkreslení
  - výběrové – skupina kontrol nereprezentuje studovanou populaci
  - „recall bias“ - případy mají tendenci nadhodnocovat expozici

## Studie případů a kontrol (case-control studies)



# Míry efektu – studie případů a kontrol

**odd disease** (šance onemocnět) (exposure) –  $A/B$

**odd disease** (šance onemocnět) (no exposure) –  $C/D$

**odds ratio** (poměr šancí) –  $(A/B)/(C/D)$

**TABLE 21.5 Case–Control Data: Odds Ratio**

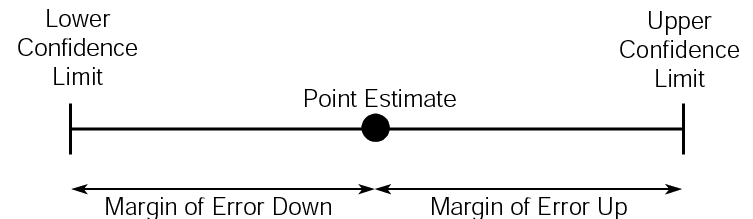
		Disease	
		+	–
Exposure	+	<i>A</i>	<i>B</i>
	–	<i>C</i>	<i>D</i>

Rate ratio = odds ratio =  $AD/BC$

## konfidenční interval (CI - confidence interval)

Interval vypočítaný na základě výběru, ve kterém je neznámý populační parametr obsažen s pravděpodobností 95%.

šířka CI – míra přesnosti (čím užší CI, tím vyšší přesnost) studie s větším počtem pozorování mívají užší CI  
 Alela A (OR, **6.3**; 95% CI, 3.4-11.6)



## Příklad studie případ-kontrola

### Stanovení OR vyjadřujícího asociaci mezi užíváním salycilátů a Reyova syndromu

	Rey. sy ano	Rey. sy ne	Celkem
Salyc. Ano	26	53	79
Salyc. Ne	1	87	88
celkem	27	140	167

**KONTINGENČNÍ TABULKA**  
Tabulka křížových klasifikací  
Čtyřpolní (2x2)

$$OR = AD/BC = 26 \times 87 / 53 \times 1 = 42,7$$

Děti s Reyovým syndromem 42,7 častěji užívaly k léčbě virového onemocnění salyciláty.

Typickým příkladem studie případů a kontrol může být studie polymorfizmu TaqI A v dopaminovém receptoru D2 (DRD2) jako rizikového faktoru k rozvoji alkoholizmu. Tento polymorfizmus je jedním z nejvíce studovaných a zároveň nejkontroverznějších polymorfizmů v oblasti molekulární psychiatrie. Bylo provedeno více než 60 asociačních studií zabývajících se vztahem tohoto polymorfizmu k riziku alkoholizmu, které mnohokrát dospěly k zcela protichůdným výsledkům. Možných příčin těchto kontroverzí u asociačních studií je mnoho (skupiny případů definované na základě rozdílných diagnostických kritérií, špatné definice kontrolní skupiny, malé soubory případů a kontrol, populační rozdíly ve frekvenci SNP), a není tedy cílem je zde zmiňovat, je však potřeba existenci tohoto fenoménu vnímat a při práci hodnocení výstupů asociačních studií být dostatečně kritičtí, aby nedošlo k neadekvátnímu nadhodnocení výsledků. Jako typickou asociační studii TaqI A polymorfizmu DRD2 a alkoholizmu jsme proto vybrali studii švédských autorů, kteří našli signifikantní, ale malý efekt alely A1 na riziko rozvoje alkoholizmu, což je pravděpodobně pozorování nejvíce odpovídající reálnému stavu. Tento polymorfizmus stanovovali na souboru 357 alkoholiků a 578 kontrolních osob vybraných na základě negativního dotazníku na alkoholizmus. Frekvence alely A1 ve skupině alkoholiků byla statisticky významně vyšší oproti kontrolní skupině ( $p = 0,007$ ), jak znázorňuje tab. 8.5. Šanci rozvoje alkoholizmu u nosičů této alely ve srovnání s alelou A2 vyjadřuje OR.

TaqI A polymorfizmus v genu pro dopaminový receptor D2				
		alela A1	alela A2	celkem počet alel
alkoholizmus	ano	159	555	714
	ne	199	957	1 156
	celkem	358	1 512	1 870

Pro hodnoty uvedené v tabulce platí:

$$OR = (159/555)/(199/957) = (159 * 957)/(199 * 555) = 1,4$$

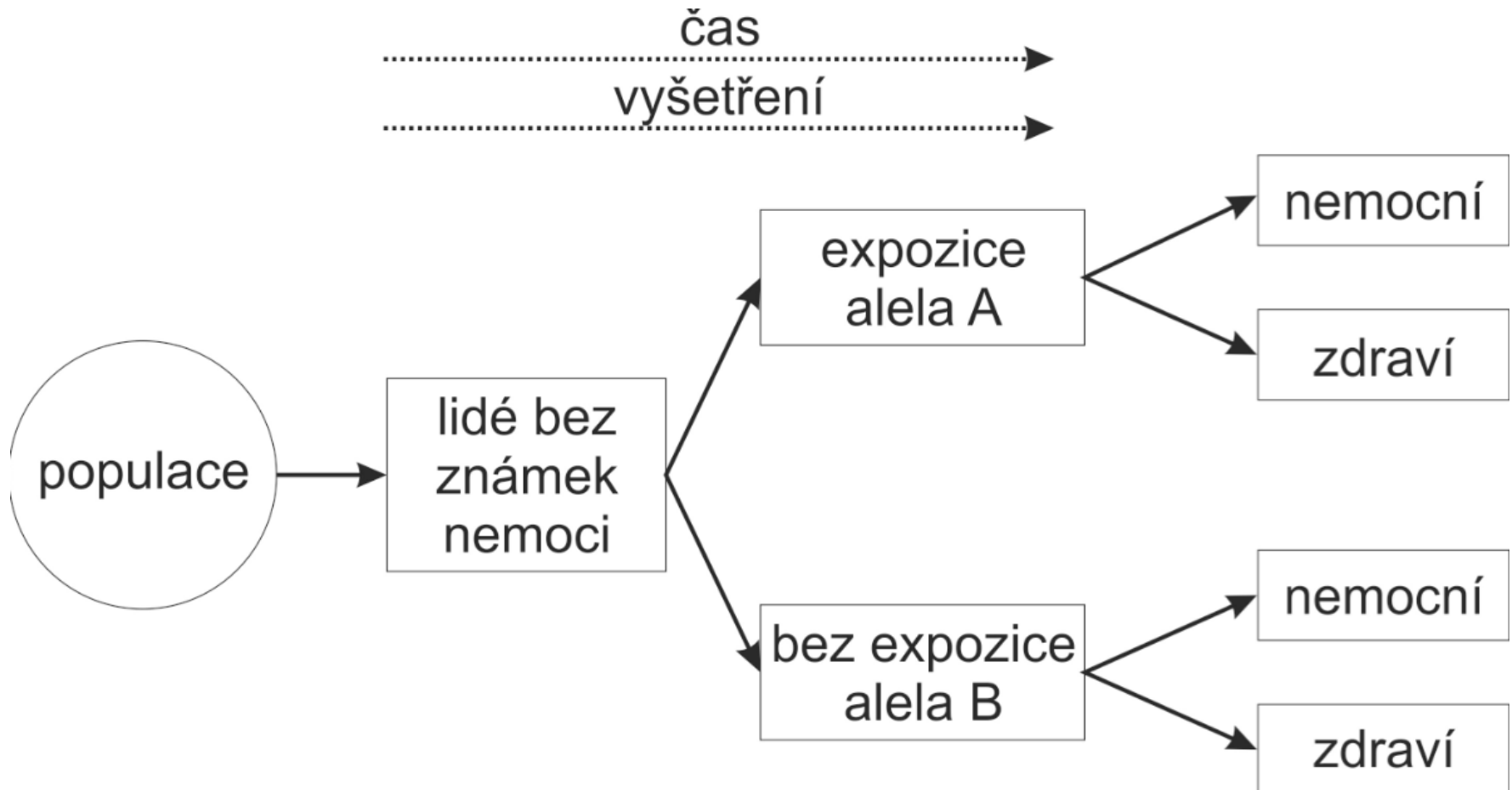
To znamená, že nosiči alely A1 TaqIA polymorfizmu genu DRD2 měli přibližně 1,4krát větší šanci, že u nich dojde k rozvoji alkoholizmu ve srovnání s nosiči alely A2.

# Kohortové studie

- Cohort studies

*Kohorta je skupina osob, které mají nějakou společnou charakteristiku, a které jsou sledovány po určité období*

- V kohortových studiích jsou porovnávány skupiny zdravých osob (kohorty), rozlišené na základě přítomnosti (skupina základní) či nepřítomnosti (skupina kontrolní) suspektního rizikového faktoru.
- Prospektivní kohortové studie
  - Specific exposure cohorts – kohorty tvořeny na základě různé expozice rizikovému faktoru, výhodné pokud je expozice málo častá (např. Hirošima)
  - General population cohorts – expoziční status jedinců stanoven až v průběhu první fáze studie, někdy periodicky přehodnocován, výhodné u častých nebo simultánních expozic
- Retrospektivní (historické) kohortové studie
- v kohortách se porovnává výskyt onemocnění

**Kohortové studie** (*cohort studies*)



# Míry efektu – kohortní studie

**TABLE 21.4 Incidence Data: Rate Ratio and Rate Difference**

		Disease	
		+	–
Exposure	+	<i>A</i>	<i>B</i>
	–	<i>C</i>	<i>D</i>

Incidence of disease in exposed population =  $A/PY$  (person-year)

Incidence of disease in unexposed population =  $C/PY$

Rate ratio =  $A/PY$  divided by  $C/PY$

Rate difference =  $(A/PY - C/Py)$

## Příklad kohortní studie

### Stanovení RR vyjadřujícího asociaci mezi kouřením matek v těhotenství a kojeneckou úmrtností

	úmrtí ano	úmrtí ne	Celkem
Kouření ano	60	1940	2000
Koření ne	80	3920	4000
celkem	140	5860	6000

Incidence exponovaných =  $60/2000 = 0,030$

Incidence neexponovaných =  $80/4000 = 0,020$

RR = poměr incidencí exponovaných/neexponovaných =  $0,030/0,020 = 1,5$

Kojenecká úmrtnost je 1,5x vyšší u dětí exponovaných.

Příkladem molekulárněepidemiologické kohortové studie může být studie, kterou provedli norští autoři, kteří prokázali souvislost mezi jednonukleotidovými polymorfizmy na chromozomu 15q25 a mezi znaky souvisejícími s kouřením a výskytem karcinomu plic a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Autoři genotypizovali jednonukleotidový polymorfismus rs16969968 v genovém klastru CHRNA5/A3/B4 na chromozomu 15q25 u 56 307 jedinců pocházejících z velké homogenní kohorty, studie North Trøndelag Health Study (HUNT) v Norsku. Výsledky této studie potvrzují a rozšiřují předchozí hlášené asociace tohoto polymorfizmu a výskytu karcinomu plic, vztah mezi polymorfizmem a ztrátou plicních funkcí a zejména intenzitou kouření.

# Síla vztahu (asociace), statistické testování hypotéz

## RR (Rate Ratio)

1.0-1.2

1.2-1.5

1.5-3.0

3.0-10.00

&gt;10.0

## Síla vztahu

žádný

slabý

střední

silný

velmi silný

- $H_0$  - neexistuje vztah mezi expozicí a onemocněním
- $H_A$  – existuje vztah mezi expozicí a onemocněním

- příklady nulových hypotéz  $H_0$

- Rate difference = 0
- RR (relative risk) = 1
- OR (odds ratio) = 1
- SMR = 100

## Závěr testu

platí  $H_0$   
(není vztah)

platí  $H_1$   
(je vztah)

nezamítnout  $H_0$ zamítnout  $H_0$ 

	platí $H_0$ (není vztah)	platí $H_1$ (je vztah)
nezamítnout $H_0$	správné rozhodnutí	Chyba 2. druhu ( $\beta$ )
zamítnout $H_0$	Chyba 1. druhu ( $\alpha$ )	správné rozhodnutí

# Definice molekulární epidemiologie

**Molekulární epidemiologie spojuje vysoce citlivé laboratorní techniky vyvinuté v rámci molekulární biologie s klasickými epidemiologickými postupy.<sup>1</sup>**

Molekulární epidemiologie se vyvíjela jako spojení mezi základním výzkumem v molekulární biologii a epidemiologickými studiemi zaměřenými především na vznik nádorových onemocnění u lidí. Jejím smyslem je kombinace laboratorních stanovení interní dávky, biologicky účinné dávky, biologických účinků a vlivu vnímavosti jednotlivce s epidemiologickými metodami.

Tento přístup představuje přirozenou konvergenci mezi molekulární biologií a epidemiologií.

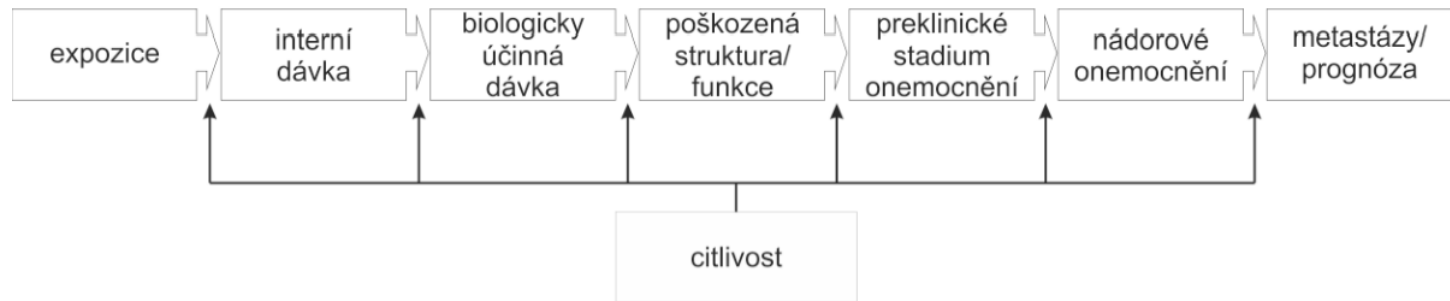
Pubmed – 2009 – 7700 odkazů v databázi při zadání „molecular epidemiology“  
Především molekulární typizace infekčních agens

<sup>1</sup>Schulte PA. *Molecular Epidemiology: Principles and Practices*. San Diego: Academic Press; 1993.

# Molekulární epidemiologie nádorových onemocnění



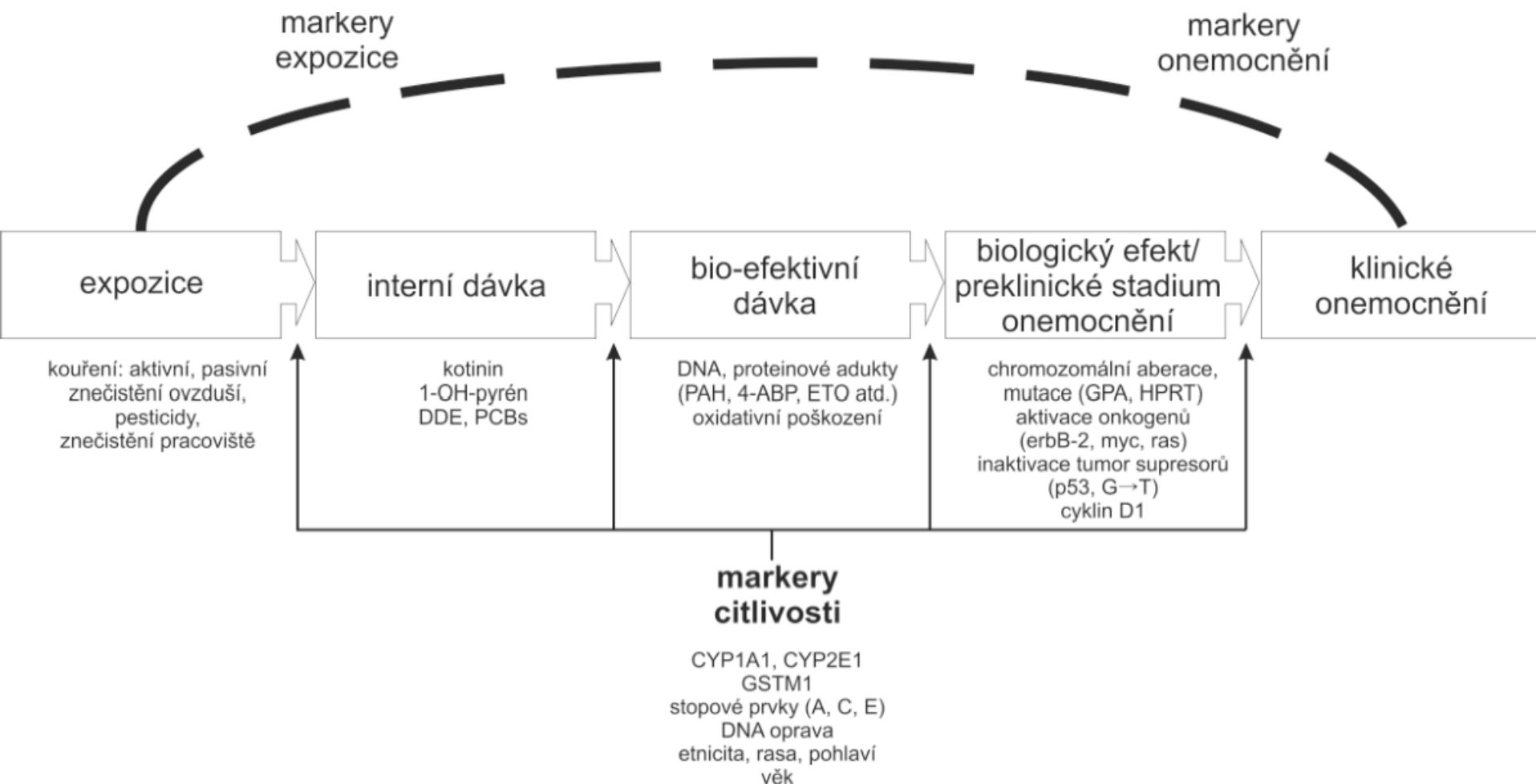
klasická epidemiologie



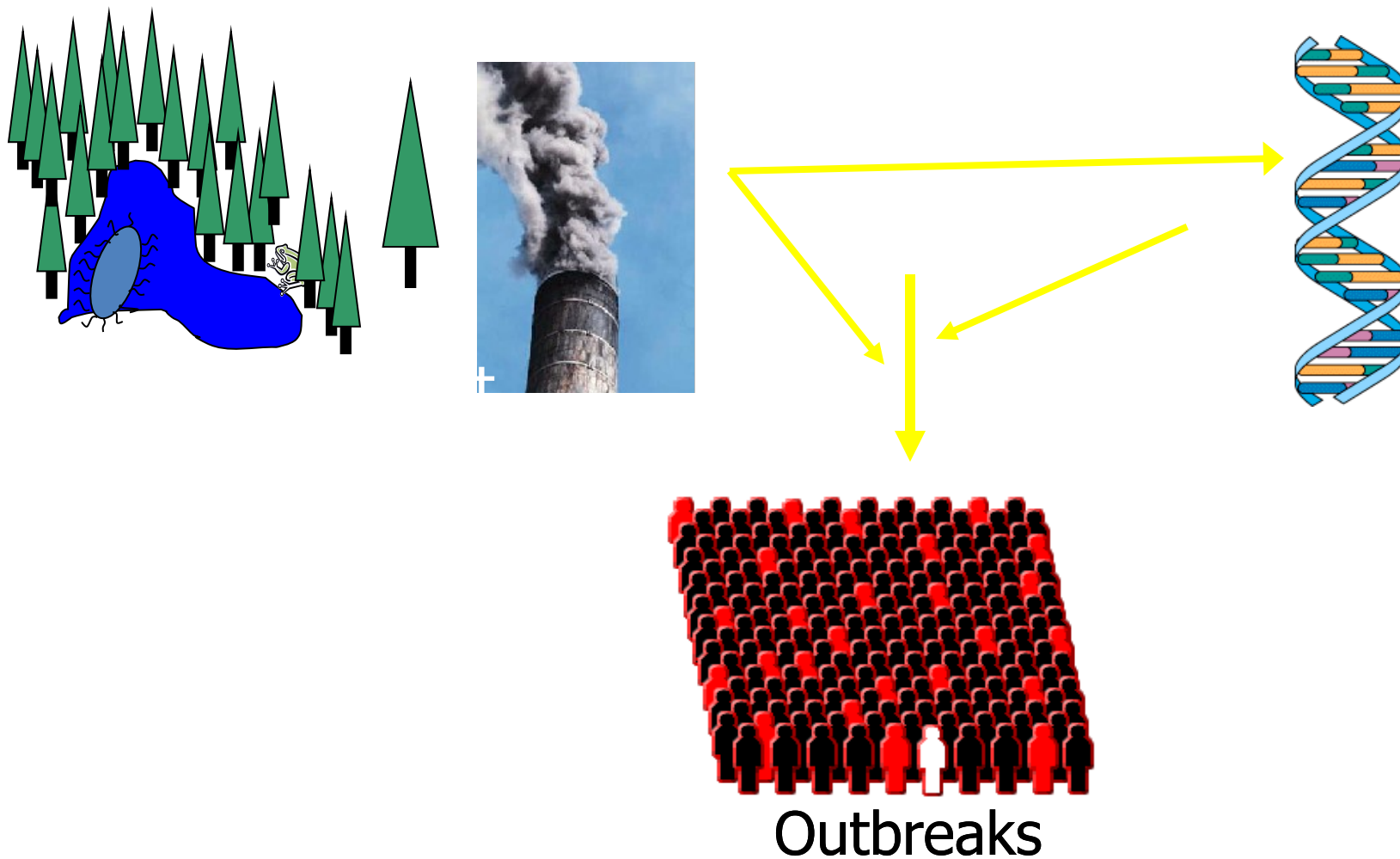
molekulární epidemiologie

1. Markery expoze (např. přítomnost onkogen)
1. Markery dávky (např. titr viru)
2. Markery interní dávky (např. množství DNA aduktů s karcinogenem)
1. Markery biologicky účinné dávky (např. somatické mutace p53)
1. Markery strukturního a funkčního poškození
2. (např. chromozomální aberace)
3. Markery vnímavosti (např. SNP genů metabolických enzymů)
1. Diagnostické markery
2. Prognostické a prediktivní markery

*Schulte PA. Molecular Epidemiology: Principles and Practices. San Diego: Academic Press; 1993.*



# Interakce molekulárních faktorů a prostředí

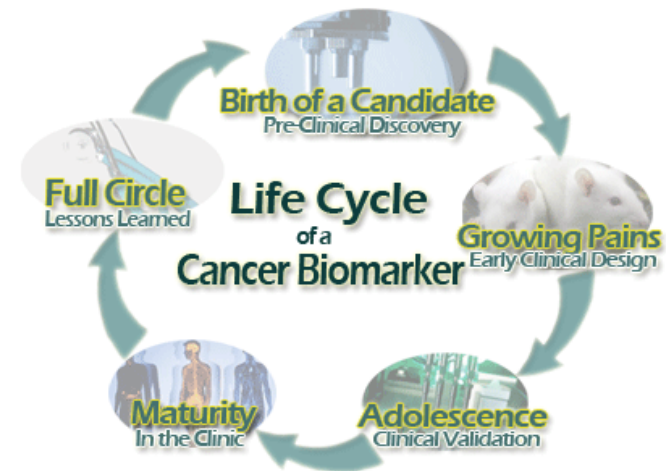




# Molekulární epidemiologie nádorových onemocnění

## Kategorie markerů používaných v epidemiologických studiích nádorových onemocnění:

1. Markery expozice (např. přítomnost onkogenního viru)
2. Markery dávky (např. titr viru)
3. Markery interní dávky (např. množství DNA aduktů s karcinogenem)
4. Markery biologicky účinné dávky (např. somatické mutace p53)
5. Markery strukturního a funkčního poškození (např. chromozomální aberace)
6. Markery vnímavosti (např. SNP genů metabolických enzymů)
7. Diagnostické markery
8. Prognostické a prediktivní markery



# Molekulární epidemiologie nádorových onemocnění

## Markery expozice – Příklad HPV a karcinomu děložního hrdla

100 podtypů HPV, a pouze limitovaný počet má onkogenní potenciál  
Vybrané podtypy HPV jsou asociovány s dlaždicobuněčným karcinomem, adenokarcinomem, dysplazií cervixu penisu, anu, vaginy, a vulvy.

HPV je detekován v 95% až 100% vzorků cervikálního karcinomu -> a stal se tak „nutnou příčinou“ nádorů děložního hrdla.

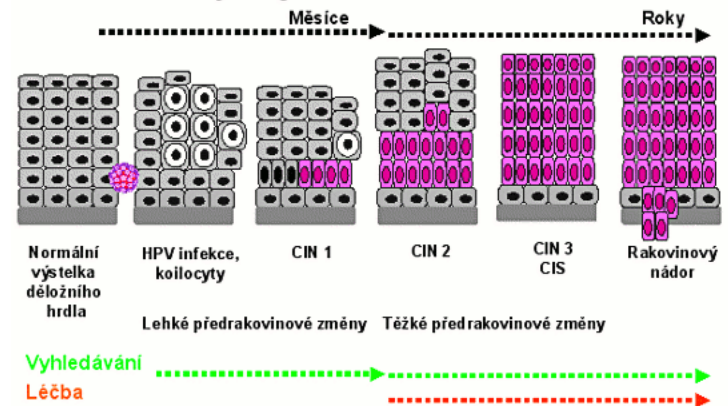
Ženy s vyšším počtem kopií HPV viru v cervikální tkáni více rizikové (**marker dávky**).

Virapap (OR, **6.3**; 95% CI, 3.4-11.6)

Southernu přenos (OR, **16.3**; CI 7.7-34.4)

PCR (OR, **24.3**; CI, 14.4-41.0)

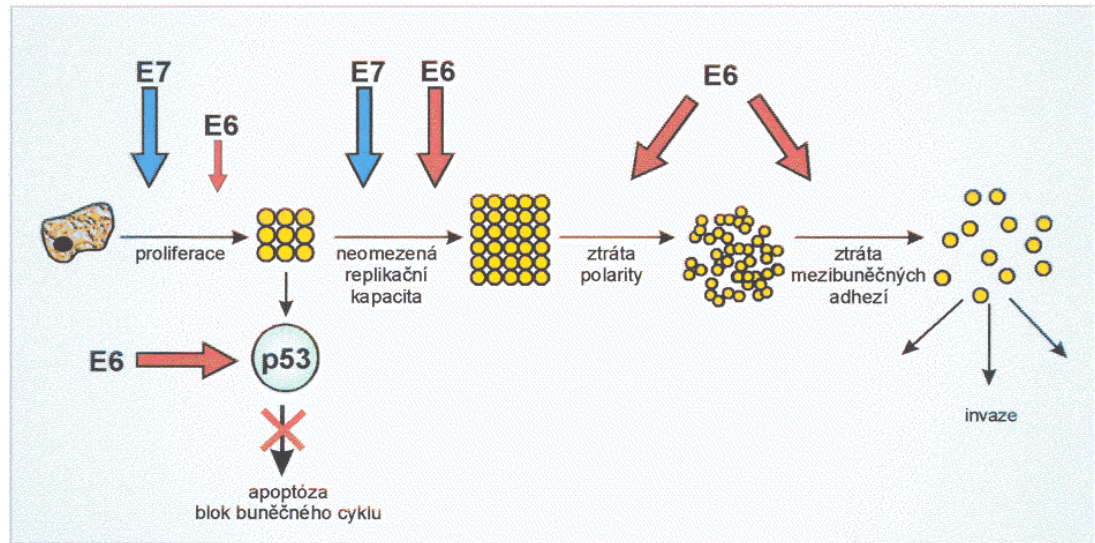
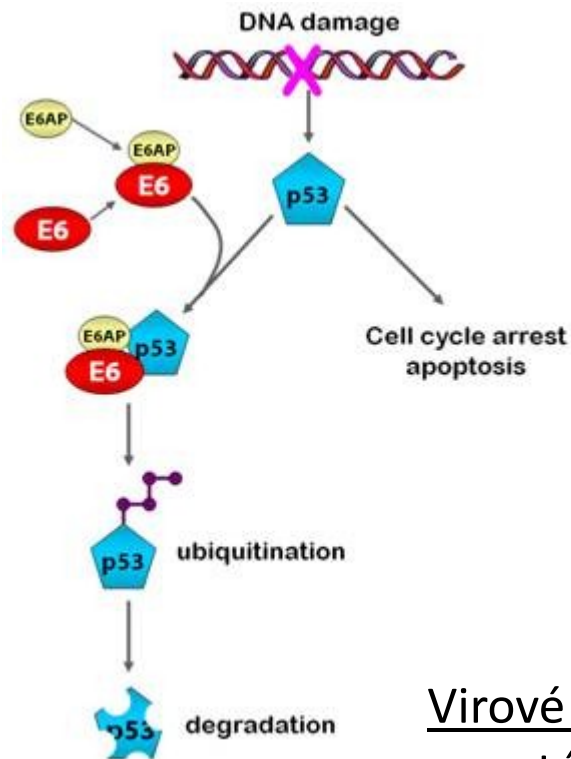
### Vývoj HPV infekce



**Nutnost citlivých molekulárně biologických metod!!!!**

# Molekulární epidemiologie nádorových onemocnění

## Markery expozice – Příklad HPV a karcinomu děložního hrdla



Virové onkoproteiny E6, E7: stimulují proliferaci, inhibují apoptózu, zvyšují replikační potenciál, mění morfologii buněk, indukují maligní fenotyp

# Molekulární epidemiologie nádorových onemocnění

## Markery biologicky účinné dávky - somatické mutace

### *Ultrafialové záření indukuje mutace p53 a nádory kůže*

Klasická epidemiologie již dávno asociovala sluneční záření z nádory kůže, molekulární epidemiologie identifikovala specifické vlnové délky slunečního záření, které jsou karcinogenní (290-320 nm – UVB) a vedou k mutacím nádorového supresoru p53



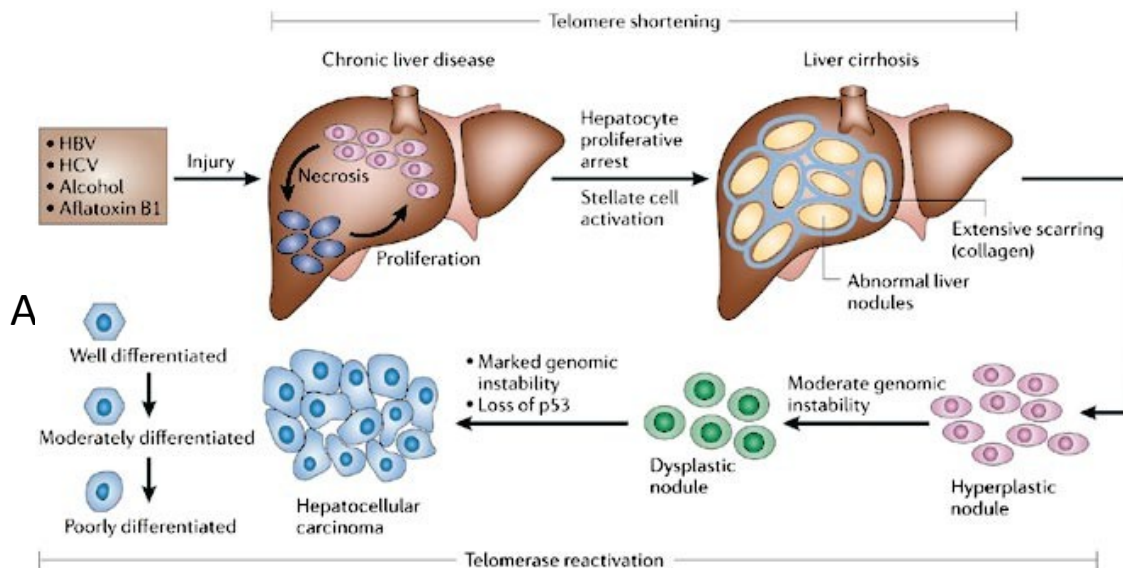
# Molekulární epidemiologie nádorových onemocnění

## Markery biologicky účinné dávky - somatické mutace

### Aflatoxin, hepatitidy a hepatocelulární karcinom

Nejrizikovější faktory pro hepatocelulární karcinom jsou expozice aflatoxinu, hepatitida B nebo C a alkohol. Aflatoxin je mykotoxin objevující se v kontaminovaných potravinách jako jsou ořechy, buráky, kukuřice a další. Aflatoxin tvoří adukty s DNA v moči a séru, které slouží jako biomarkery biologicky účinné dávky v epidemiologických studiích. Prospektivní studie

ukazují, že se hladiny těchto komplexů zvyšují během rozvoje hepatocelulárního karcinomu.



Expozice aflatoxinu vede ke klasické transverzi G:C na T:A ve třetí bázi kodonu 249 p53.

# Molekulární epidemiologie nádorových onemocnění

## Somatické mutace v nádorovém supresoru p53

Carcinogen Exposure	Neoplasm	Mutation
Aflatoxin B <sub>1</sub>	Hepatocellular carcinoma	Codon 249 (AGG → AGT)
Sunlight	Skin carcinoma	Dipyrimidine mutations (CC → TT) on nontranscribed DNA strand
Tobacco smoke	Lung carcinoma	G:C → T:A mutations on non-transcribed DNA strand (frequently codons: 157, 248, and 273)
Tobacco and alcohol	Carcinoma of the head and neck	Increased frequency p53 mutations (especially codons 157 and 248)
Radon	Lung carcinoma	Codon 249 (AGG → ATG)
Vinyl chloride	Hepatic angiosarcoma	A:T → T:A transversions

# Molekulární epidemiologie nádorových onemocnění

## Markery vnímavosti (Zárodečné mutace, hereditární syndromy)

**Penetrance** popisuje podíl jednotlivců nést zvláštní variaci genu to také vyjádřit spojovanou vlastnost.

Geny s vysokou penetrancí = rodinné studie, geny s nízkou penetrancí = asociační studie

### Germ-line mutace

#### Geny s vysokou penetrancí

**Karcinom prsu** (BRCA1, BRCA2, ATM-radiosensitivity, PTEN-Cowden syndrom, TP53-Li Fraumeni Syndrom)

#### Kolorektální karcinom

Lynchuv syndrom (MMR genes)  
Mikrosatelitní nestabilita (MSH2, MLH1,...)

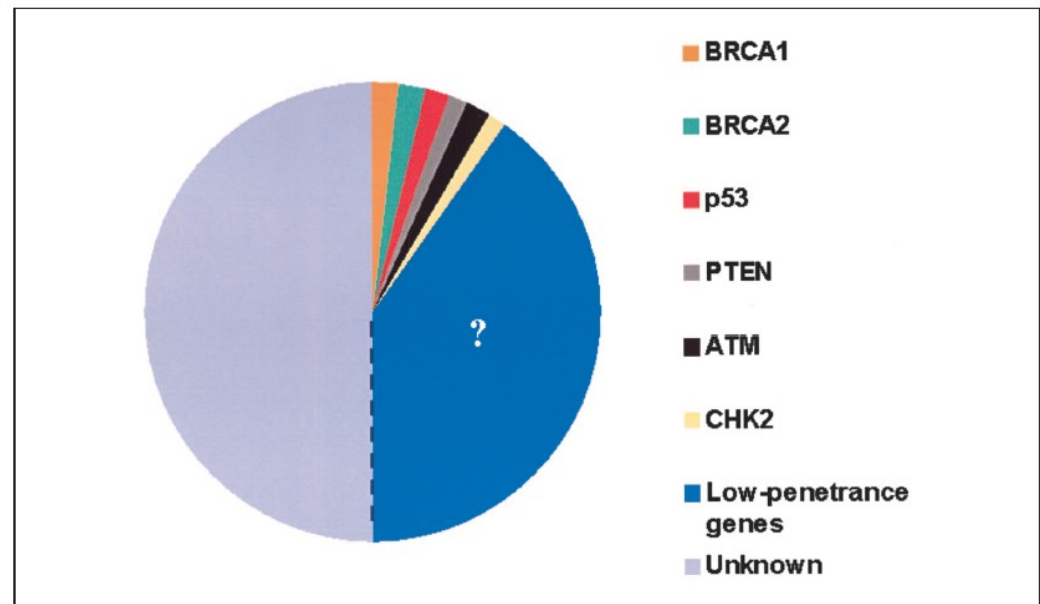


FIGURE 2 Proportion of Breast Cancer Attributable to Known and Unknown Germline Genetic Mutations.

# Molekulární epidemiologie nádorových onemocnění

## Markery vnímavosti (metabolismus karcinogenů, detoxifikační geny)

*Téměř všechny karcingeny vyžadují aktivaci metabolickými enzymy*

*Zároveň existují detoxifikační enzymy, které umožňují jejich odbourávání*

Při tepelné úpravě masa vznikají heterocyklické aminy a polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH)

Např. heterocyklické aminy jsou metabolizovány

## N-acetyltransferázou 2 (NAT2)

**SNP v kódující sekvenci NAT2 vede k tvorbě proteinových variant dělicích bělošskou populaci**

**na pomalé acetylátory (55%, rychlé acetylátory 45%)**

*Pomalí acetylátoři konzumující velké množství červeného masa mají významně vyšší riziko CRC.*



## Take home

Epidemiologie, základní pojmy, kauzalita

Bradford Hillova kriteria kauzality

Faktory ovlivňující určení kauzality

Epidemiologické studie – dělení, přehled

Studie průřezové +příklad

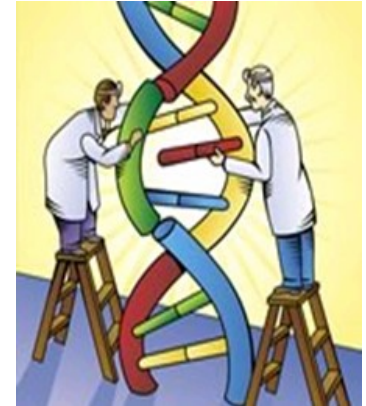
Studie případ-kontrola + příklad

Studie kohortové +příklad

Síla vztahu (asociace), statistické testování hypotéz

Definice molekulární epidemiologie (interakce molekulárních faktorů a prostředí)

Molekulární epidemiologie nádorových onemocnění (kategorie markerů)



## Náplň příští přednášky

Molekulární farmakologie I – cílená léčba – vývoj nových léčiv = identifikace nových molekulárních cílů, vysokovýkonný screening, tkáňové kultury, transgenní zvířecí modely, poměr rizik a prospěchu, ekonomická a etická hlediska při výběru identifikovaných cílů a vývoji nových léčiv

Molekulární farmakologie II – principy biologické léčby – monoklonální protilátky – příprava monoklonálních protilátek a rekombinantních proteinů, nízkomolekulární inhibitory – racionální design léčiv, siRNA, mikroRNA – tlumení genové exprese na post-transkripční úrovni, transport léčiv (lipozomy, imunoglobuliny, nanočástice a supramolekulární systémy)

## Dotazy?

