

# ZDRAVOTNÍ RIZIKA

## SYLABUS

**Příčiny vzniku a rozvoje nejčastějších civilizačních chorob** - genetická predispozice, životní styl

**Typy studií** (epidemiologické, populační, experimentální, klinické)

**Výskyt nádorových onemocnění** (v ČR, ve světě)

**Proces karcinogeneze**

**Základní faktory podporující vznik nádorů**

Genetické a negenetické příčiny, endogenní faktory - úloha hormonů

**Karcinogeneze a životní styl** (kouření, dieta, fyzická aktivita)

*Škodlivé faktory vnějšího prostředí*

Výživa (vliv vysokoglycidové, vysokotukové diety), kouření

Záření (ionizující, neionizující)

Chemické látky a xenobiotika ((těžké kovy, aromatické uhlovodíky, PCB, pesticidy, léčiva apod.)

**Cíle pro snížení rizika a mortality**, protinádorové faktory

**Chemoprevence**

## **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.

## **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**

## **LITERATURA:**

Vybrané speciální separáty

# PŘÍČINY VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

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

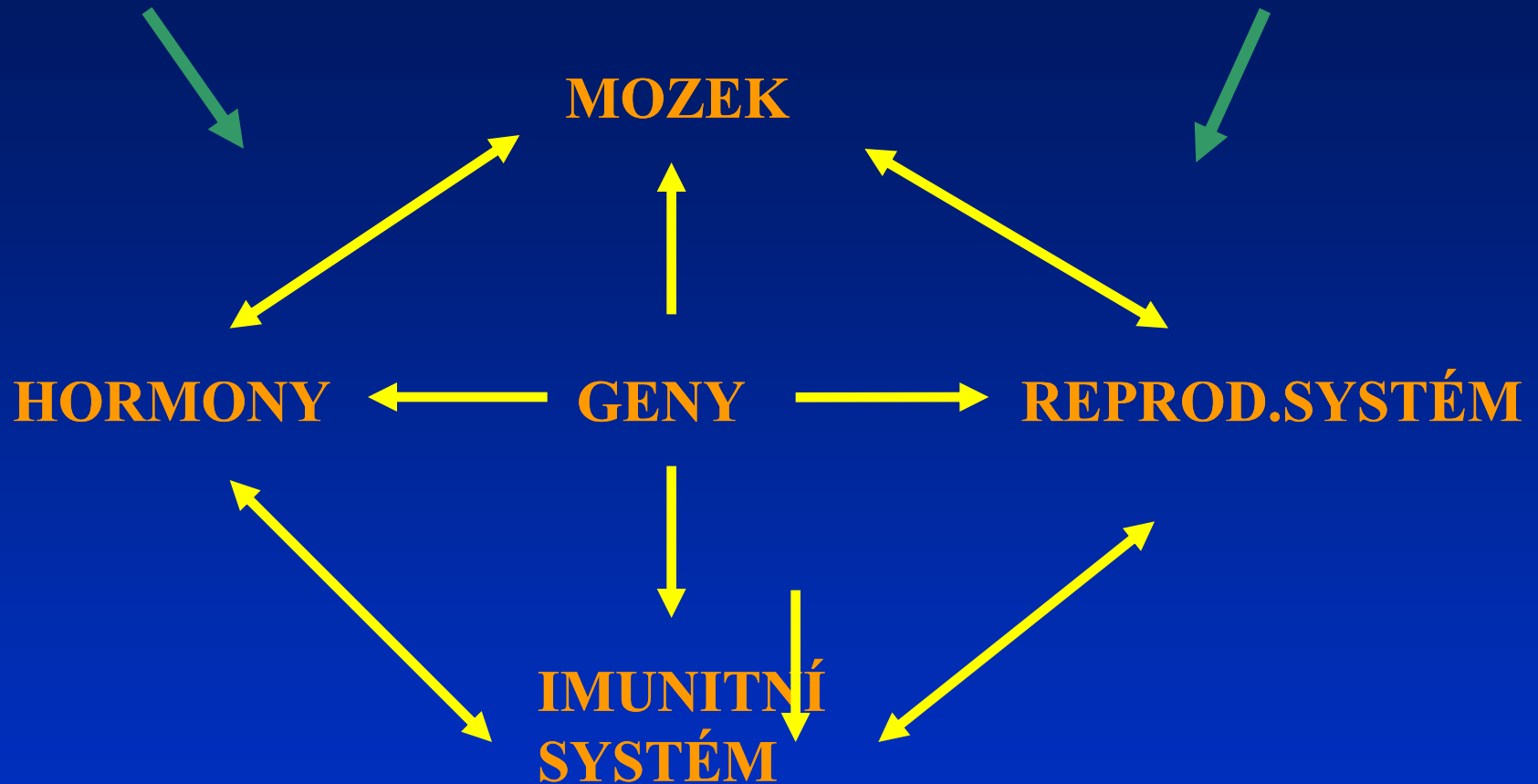
částečně ovlivnitelné

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

podstatně ovlivnitelné

**PREVENCE vs. TERAPIE**

# FAKTORY VNĚJŠÍHO PROSTŘEDÍ (ENVIRONMENT)



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 tedy 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)**

**Česká onkologická společnost** <http://www.linkos.cz>



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

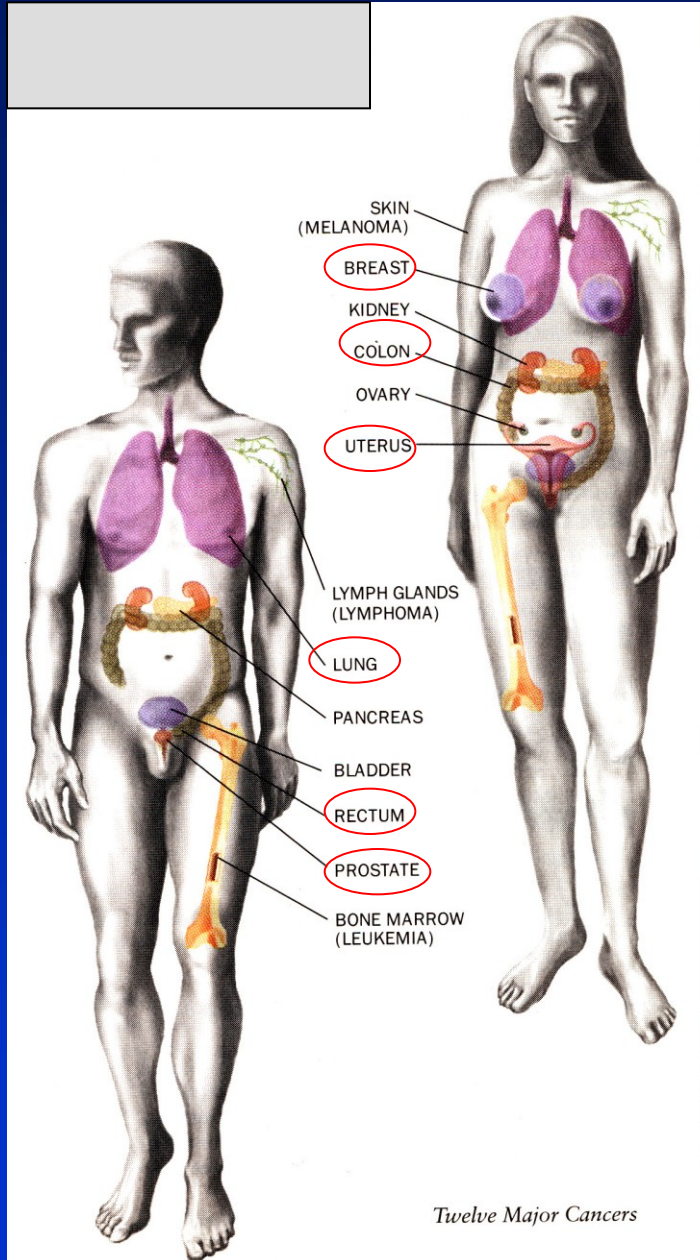


Strategie minimalizace rizika vzniku onemocnění

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



# HLAVNÍ TYPY NÁDORŮ

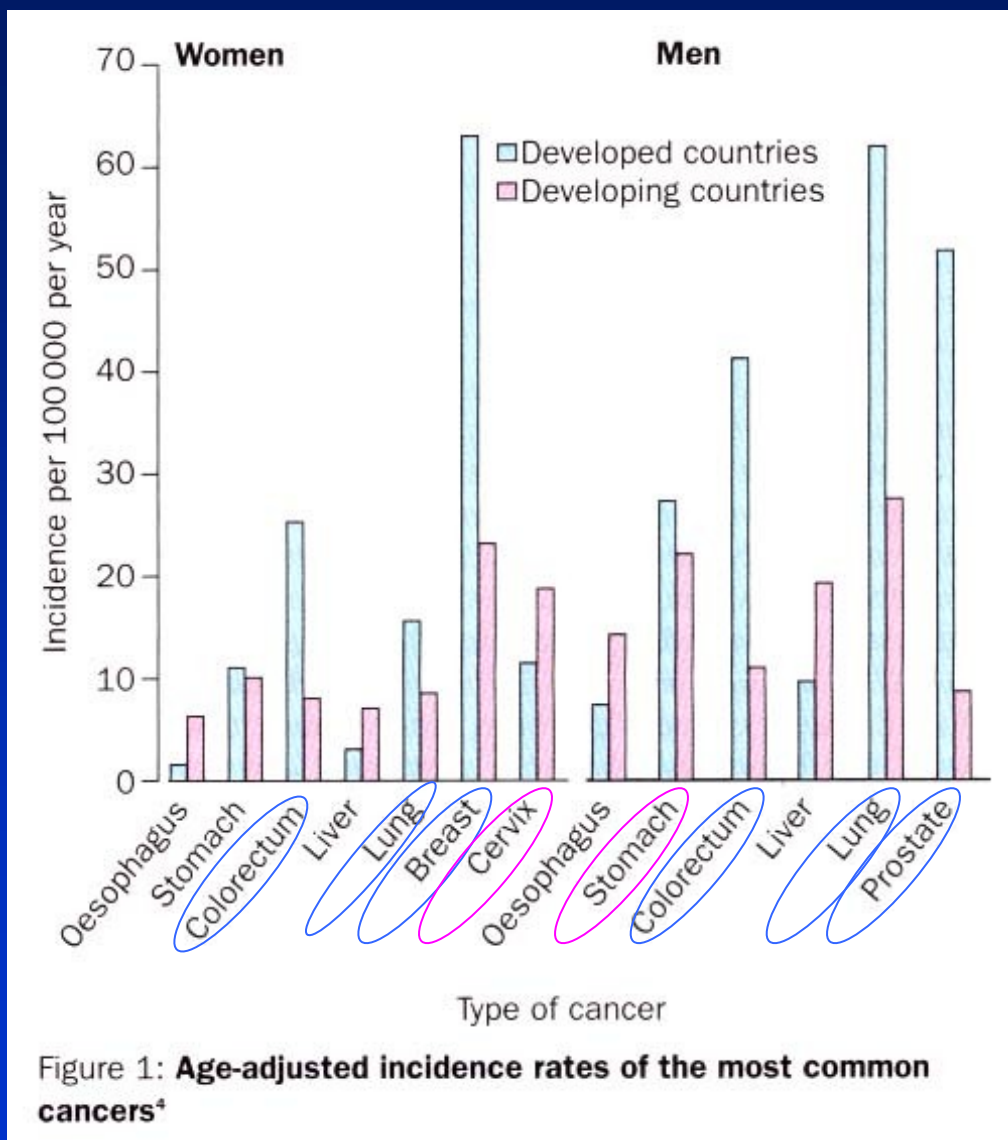


# Frequency of Cancers Around the World

Top Five Cancers (# of cases, not deaths)



## Výskyt nejběžnějších typů nádorů



**Table 2.5 Geographic variation in cancer incidence and death rates**

Countries showing highest and lowest incidence of specific types of cancer <sup>a</sup>			
Cancer site	Country of highest risk	Country of lowest risk	Relative risk H/L <sup>b</sup>
Skin (melanoma)	Australia (Queensland)	Japan	155
Lip	Canada (Newfoundland)	Japan	151
Nasopharynx	Hong Kong	United Kingdom	100
Prostate	U.S. (African American)	China	70
Liver	China (Shanghai)	Canada (Nova Scotia)	49
Penis	Brazil	Israel (Ashkenazic)	42
Cervix (uterus)	Brazil	Israel (non-Jews)	28
Stomach	Japan	Kuwait	22
Lung	U.S. (Louisiana, African American)	India (Madras)	19
Pancreas	U.S. (Los Angeles, Korean American)	India	11
Ovary	New Zealand (Polynesian)	Kuwait	8

<sup>a</sup>See C. Muir, J. Waterhouse, T. Mack et al., eds., *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. 5, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987; excerpted by V.T. DeVita, S. Hellman, and S.A. Rosenberg, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia: Lippincott, 1993.

<sup>b</sup>Relative risk: age-adjusted incidence or death rate in highest country or area (H) divided by age-adjusted incidence or death rate in lowest country or area (L). These numbers refer to age-adjusted rates, e.g., the relative risk of a 60-year-old dying from a specific type of tumor in one country compared with a 60-year-old in another country.

<sup>c</sup>See P. Pisani, D.M. Parkin, F. Bray and J. Ferlay, *Int. J. Cancer* 83:18–29, 1999. This survey divided the human population into 23 geographic areas and surveyed the relative mortality rates of various cancer types in each area.



**Table 2.5 Geographic variation in cancer incidence and death rates**

**Geographic areas showing highest and lowest death rates from specific types of cancer<sup>c</sup>**

<b>Cancer site</b>	<b>Area of highest risk</b>	<b>Area of lowest risk</b>	<b>Relative risk H/L<sup>b</sup></b>
Lung, male	Eastern Europe	West Africa	33
Esophagus	Southern Africa	West Africa	16
Colon, male	Australia, New Zealand	Middle Africa	15
Breast, female	Northern Europe	China	6

<sup>a</sup>See C. Muir, J. Waterhouse, T. Mack et al., eds., *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. 5, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987; excerpted by V.T. DeVita, S. Hellman, and S.A. Rosenberg, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia: Lippincott, 1993.

<sup>b</sup>Relative risk: age-adjusted incidence or death rate in highest country or area (H) divided by age-adjusted incidence or death rate in lowest country or area (L). These numbers refer to age-adjusted rates, e.g., the relative risk of a 60-year-old dying from a specific type of tumor in one country compared with a 60-year-old in another country.

<sup>c</sup>See P. Pisani, D.M. Parkin, F. Bray and J. Ferlay, *Int. J. Cancer* 83:18–29, 1999. This survey divided the human population into 23 geographic areas and surveyed the relative mortality rates of various cancer types in each area.

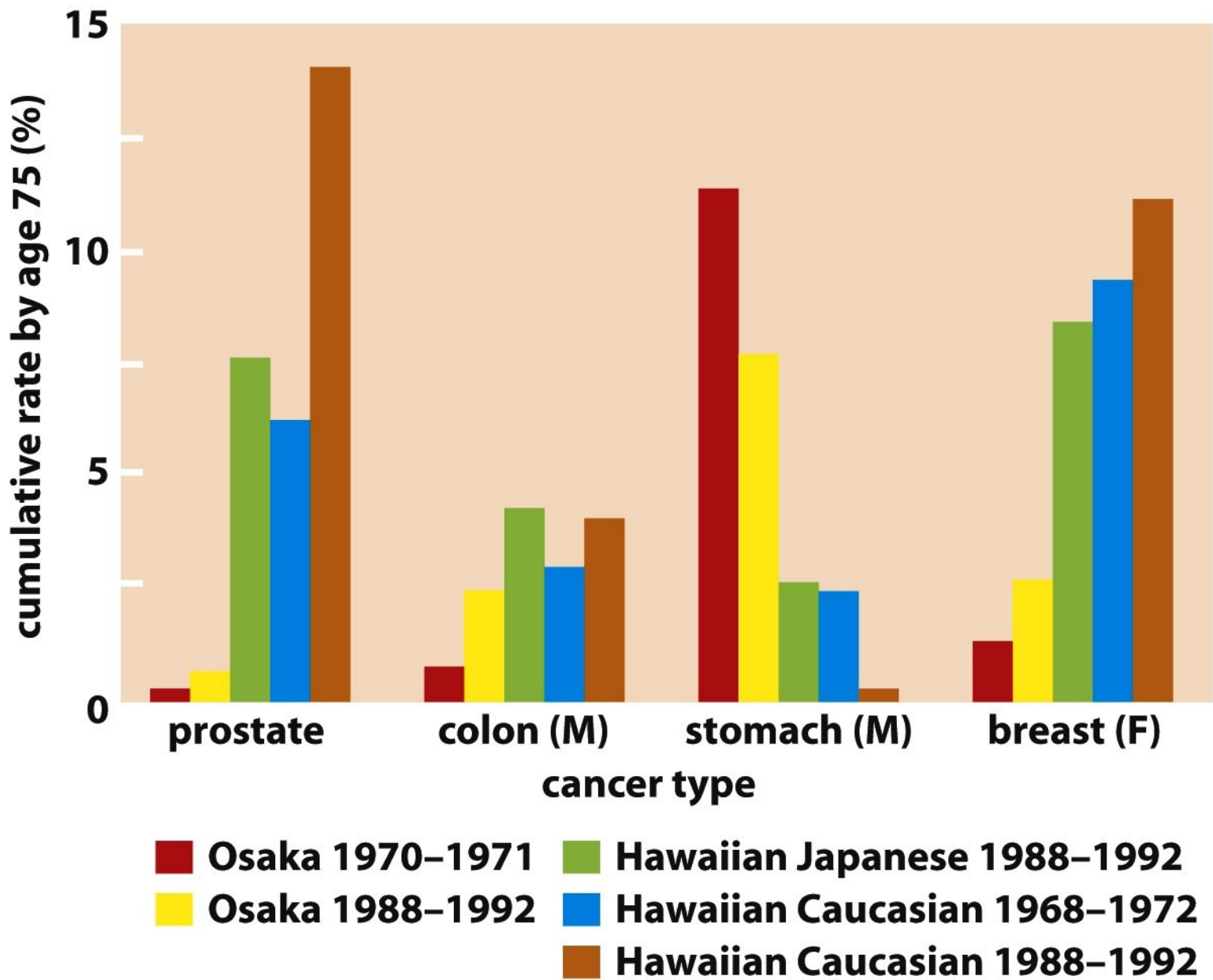


Figure 2.20 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

# Výskyt a mortalita nádorů v USA

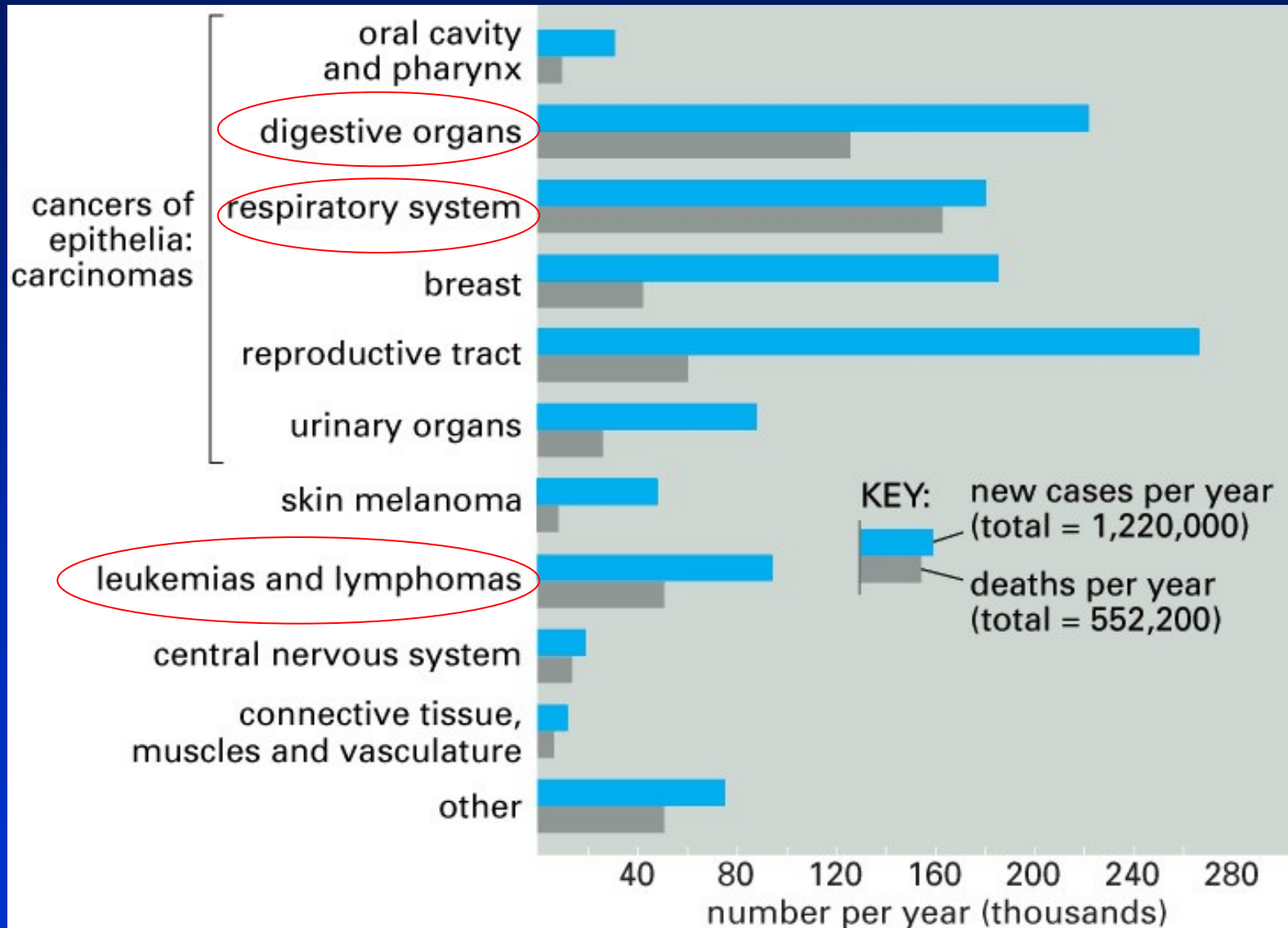


Figure 23-2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

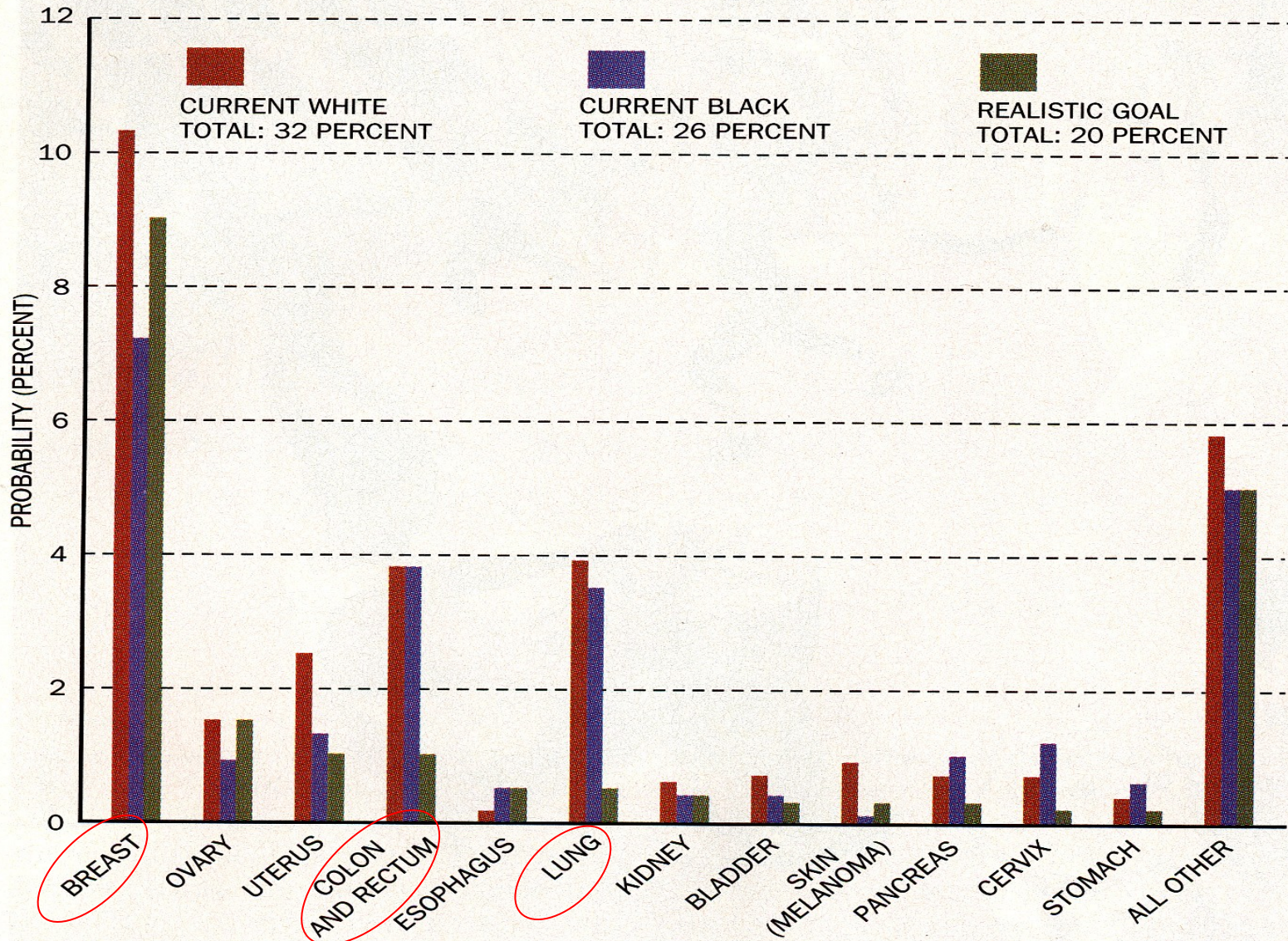
## UK mortality 2007: Females

Lung	14,872	(20%)
Breast	11,990	(16%)
Colorectal	7,533	(10%)
Ovary	4,317	(6%)
Pancreas	3,985	(5%)
Oesophagus	2,548	(3%)
Non-Hodgkin lymphoma	2,090	(3%)
Stomach	1,969	(3%)
Leukaemias	1,858	(2%)
Uterus	1,659	(2%)
Other	21,756	(29%)

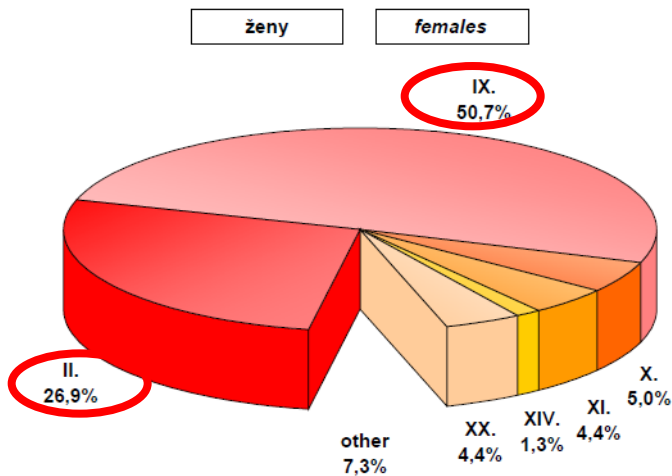
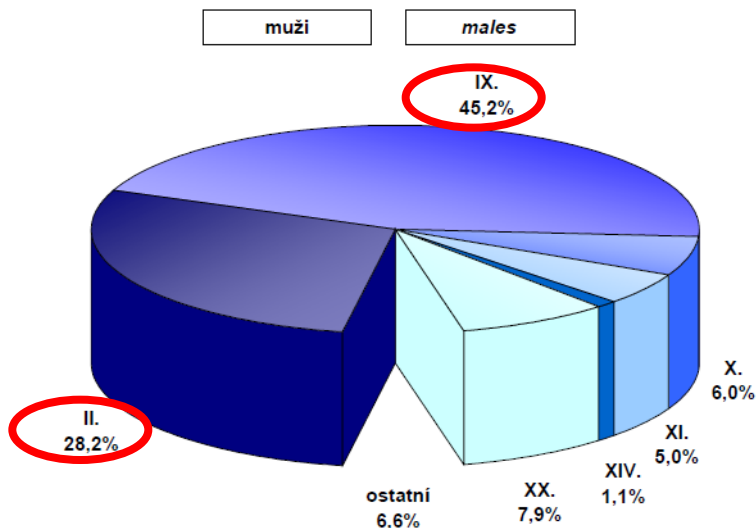
## UK mortality 2007: Males

Lung	19,637	(24%)
Prostate	10,239	(13%)
Colorectal	8,474	(10%)
Oesophagus	4,805	(6%)
Pancreas	3,742	(5%)
Bladder	3,283	(4%)
Stomach	3,267	(4%)
Leukaemias	2,492	(3%)
Non-hodgkin lymphoma	2,443	(3%)
Kidney	2,299	(3%)
Other	20,226	(25%)

# Women's Probability of Acquiring Cancer by Age 75



**Standardizovaná úmrtnost podle příčin smrti (MKN-10)**  
*Standardized mortality rate by cause of death (ICD-10)*



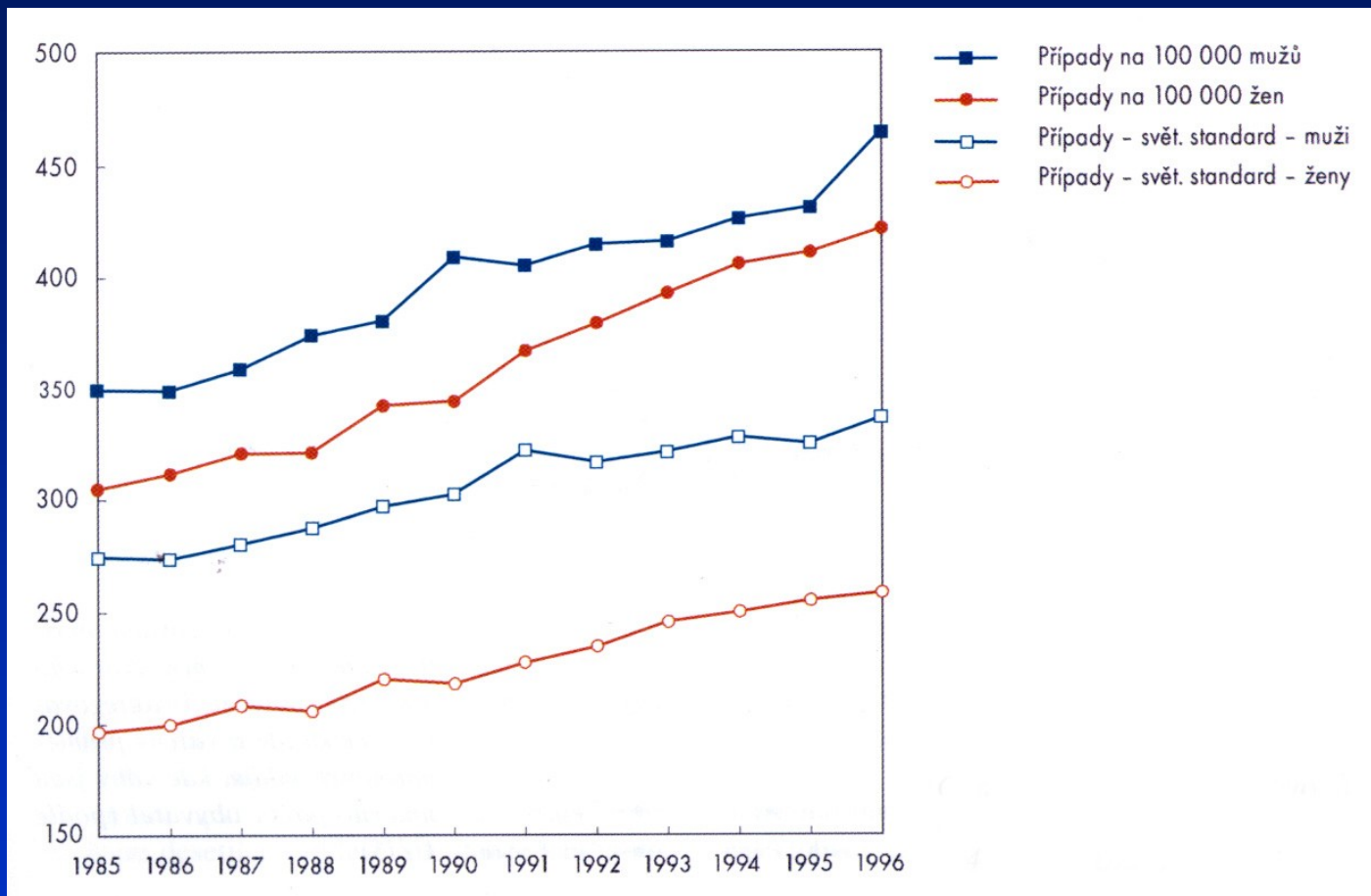
- I. Některé infekční a parazitární nemoci
  - z toho: tbc dýchacího ústrojí
  - jiná tbc
  - virová encefalitida
  - ostatní virové infekce centrální nervové soustavy
  - virová hepatitida
- II. Novotvary**
  - z toho: zhoubný novotvar průdušnice, průdušky a plic
- III. Nemoci krve, krvetvorných orgánů a některé poruchy mechanismu imunity
- IV. Nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek
- V. Poruchy duševní a poruchy chování
- VI. Nemoci nervové soustavy
- VII. Nemoci oka a očních adnex
- VIII. Nemoci ucha a hrtanového výběžku
- IX. Nemoci oběhové soustavy**
  - z toho: chronické revmatické choroby srdeční
  - esenciální (primární) hypertenze
  - jiné hypertenzní nemoci
  - akutní a pokračující infarkt myokardu
  - ostatní ischemické nemoci srdeční
  - jiné formy srdečního onemocnění
  - cévní nemoci mozku
- X. Nemoci dýchací soustavy
  - z toho: chřipka
  - zánět plic
- XI. Nemoci trávicí soustavy
- XII. Nemoci kůže a podkožního vaziva
- XIII. Nemoci svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
- XIV. Nemoci močové a pohlavní soustavy
- XV. Těhotenství, porod a šestinedělí
- XVI. Některé stavy vzniklé v perinatálním období

XVII. Vrozené vady, deformace a chromosomální abnormality

XVIII. Příznaky, znaky a abnormální klinické a laboratorní nálezy, nezařazené jinde

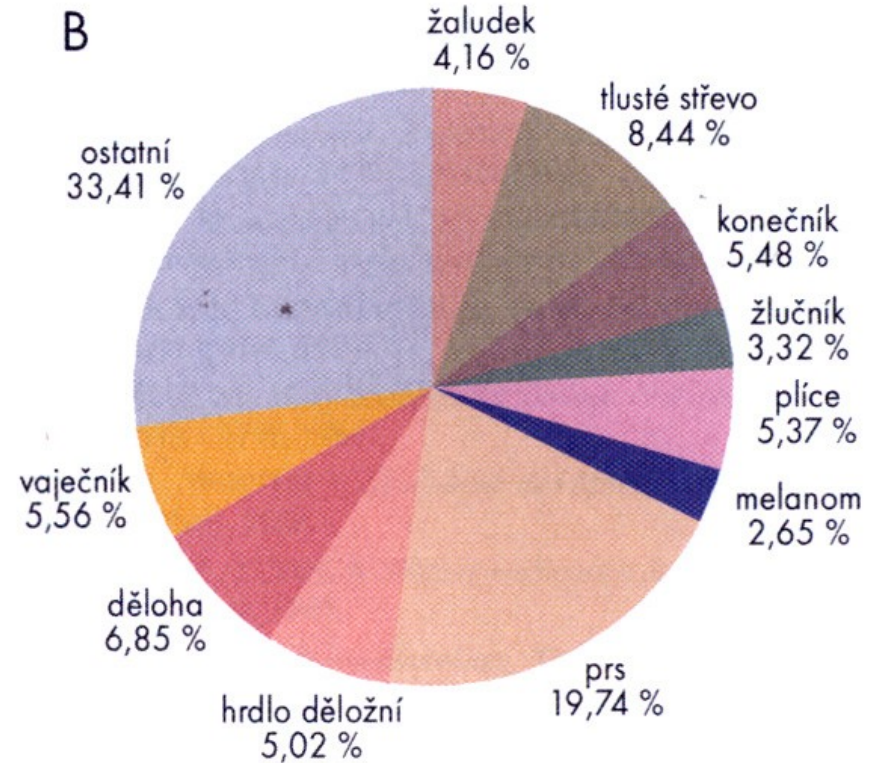
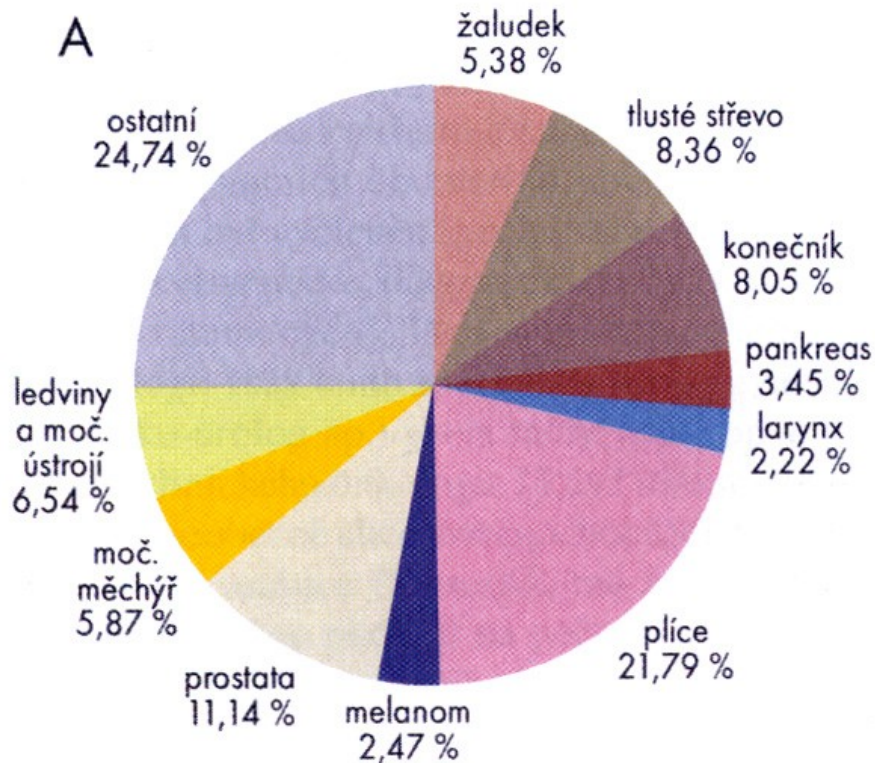
XX. Vnější příčiny nemocnosti a úmrtnosti (= XIX. Poranění a otravy)

z toho: úmyslné sebepoškození



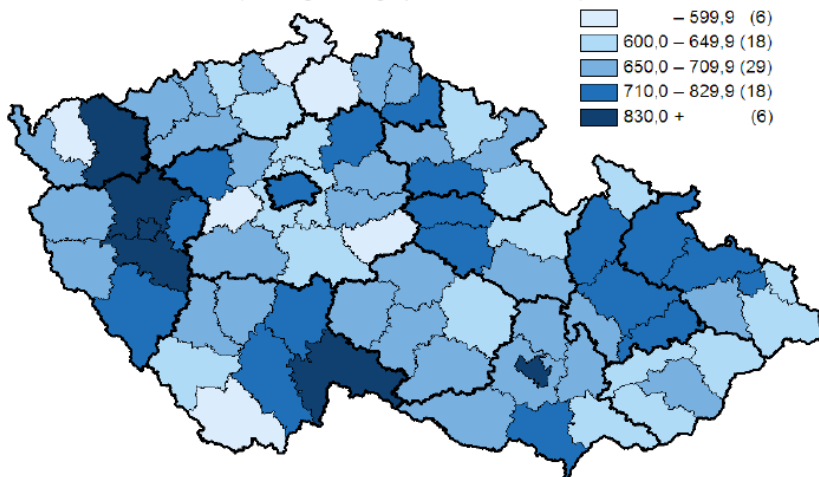
**Vývoj počtu hlášených onemocnění novotvary bez dg. C44 (podle ÚZIS)**



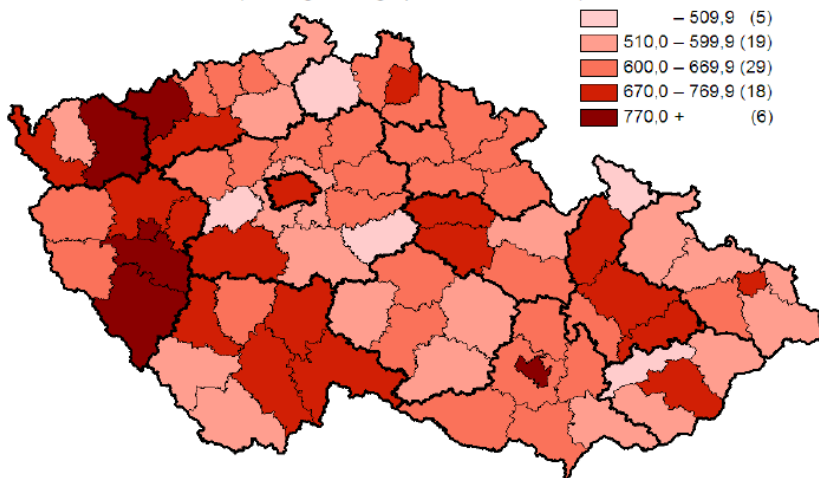


**Struktura hlášených onemocnění novotvary bez dg. C44. A – muži; B – ženy (podle ÚZIS)**

Hlášené novotvary (C00–D09) na 100 000 mužů  
(klouzávý průměr za období 2002–2006)  
Notified neoplasms (C00–D09) per 100 000 males  
(moving average period 2002–2006)



Hlášené novotvary (C00–D09) na 100 000 žen  
(klouzávý průměr za období 2002–2006)  
Notified neoplasms (C00–D09) per 100 000 females  
(moving average period 2002–2006)



ÚZIS

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

<http://www.uzis.cz/>

# 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, diferenciace, 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**

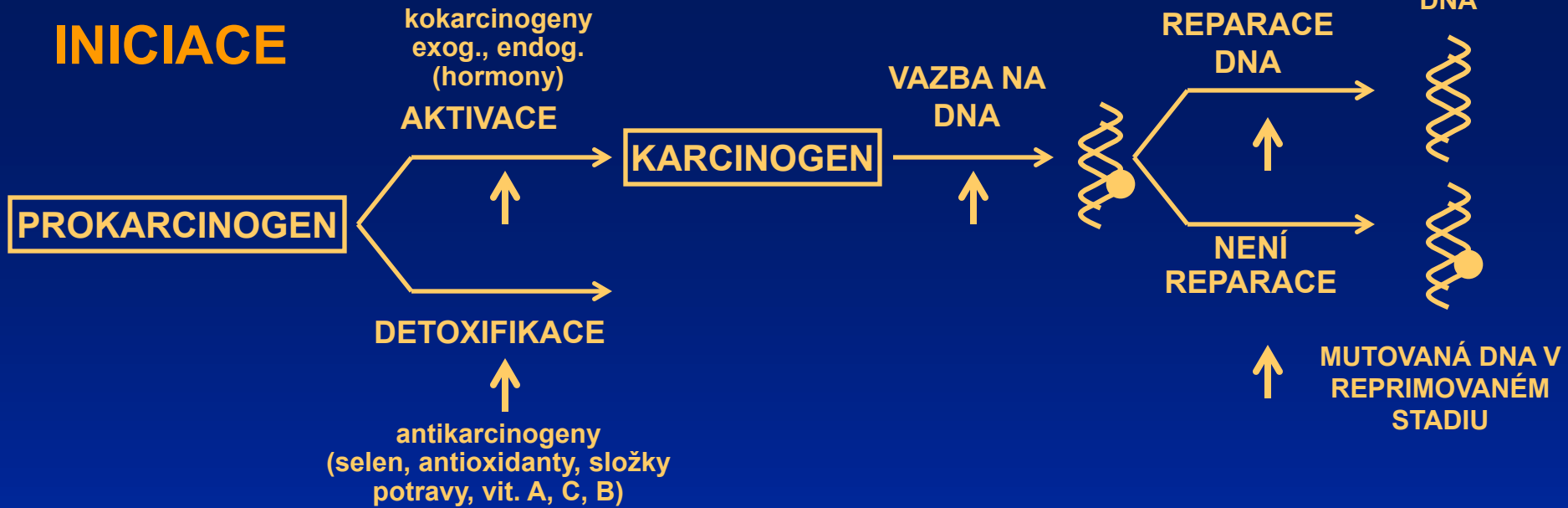
ztráta kontaktní inhibice a kontroly růstu

ztráta schopnosti terminální diferenciacce

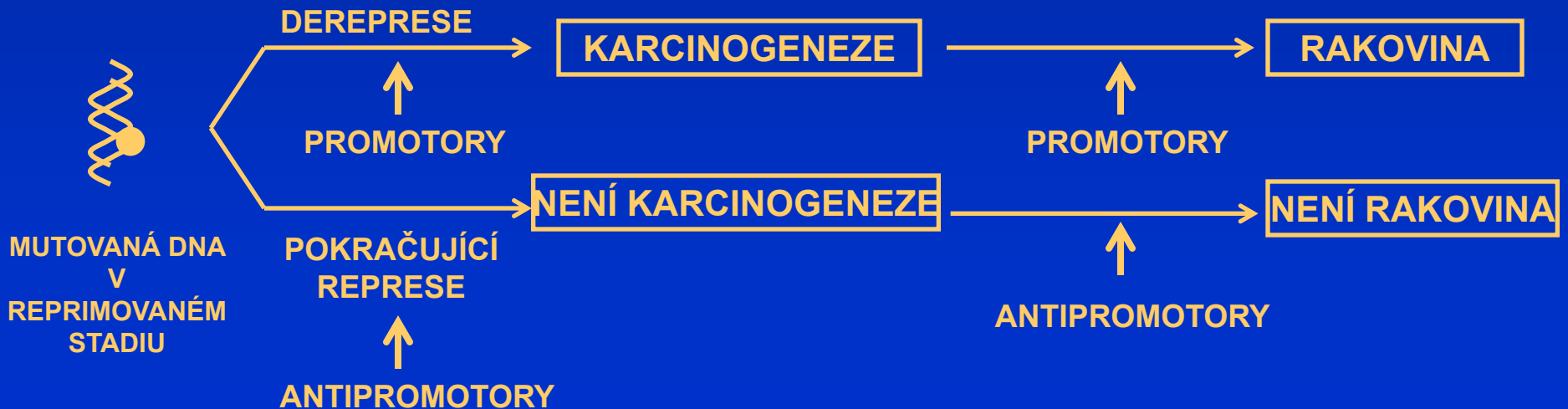
ztráta schopnosti apoptózy

snížení nebo inhibice mezibuněčné komunikace

# INICIACE



# PROMOCE



**INICIACE**

**PROMOCE**

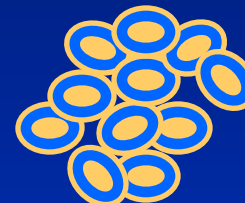
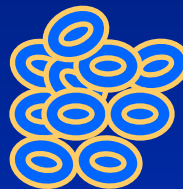
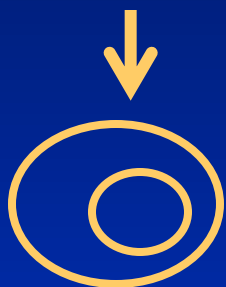
**PROGRESE**

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**



**Nádory vznikají z naší vlastní tkáně.**

**Teorie „nádorové kmenové buňky“ – nádor je obecně odvozen od jedné buňky která se dramaticky mění po sérii genetických změn.**

**Zdravá buňka** má definovaný tvar a strukturu a prosperuje mezi uspořádanými okolními buňkami. Odpovídá na podněty ze svého okolí a dává vznik dceřinným buňkám jen tehdy, jestliže rovnováha stimulačních a inhibičních signálů z okolí upřednostní buněčné dělení.

Avšak v procesu replikace nebo dělení existuje stálá hrozba **vzniku mutací**, náhodných změn, které mohou tento regulační cyklus porušovat. Jedna mutace může způsobit, že buňka, která vypadá normálně a je méně citlivá na vnější signály se může příležitostně začít nekontrolovaně dělit.

**Akumulace genetických změn** v důsledku **genetické nestability** může způsobit, že se dceřinná buňka stane zcela hluchou k externím signálům a vykazuje znaky malignity.

Buňka ztrácí přesný tvar a hranice, nereaguje na růstově inhibiční signály a získává schopnost nekontrolovaně se dělit.

Vznikající masa stlačuje a poškozují zdravou tkáň ve svém sousedství a může dále překonávat bariéry jednotlivých orgánů a **metastázovat**, což znamená, že kolonizuje vzdálené tkáně.

## ZÁKLADNÍ KLASIFIKACE NÁDORŮ

Výchozí tkáň	Zralé benigní buňky (nezhoubné)	Nezralé maligní buňky (zhoubné)
<b>EPITEL</b> povrchový	papilom	karcinom
žlázový	adenom	adenokarcinom
<b>POJIVO</b> kolagenní	fibrom	fibrosarkom
tukové	lipom	liposarkom
chrupavka	chondrom	chondrosarkom
kost	osteom	osteosarkom
Sval	myom	myosarkom
Cévní	angiom	angiosarkom
<b>KRVETVORNÁ LYMFATICKÁ</b>	mononukleóza?	leukemie lymfom, myelom
<b>NERVOVÁ</b> centrální	gliom	glioblastom
periferní	ganglioneurom pargangliom	neuroblastom maligní paragangliom
<b>ZÁRODEČNÁ</b>	gonadoblastom	seminom dysgerminom
	teratom zralý	teratom nezralý

# 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

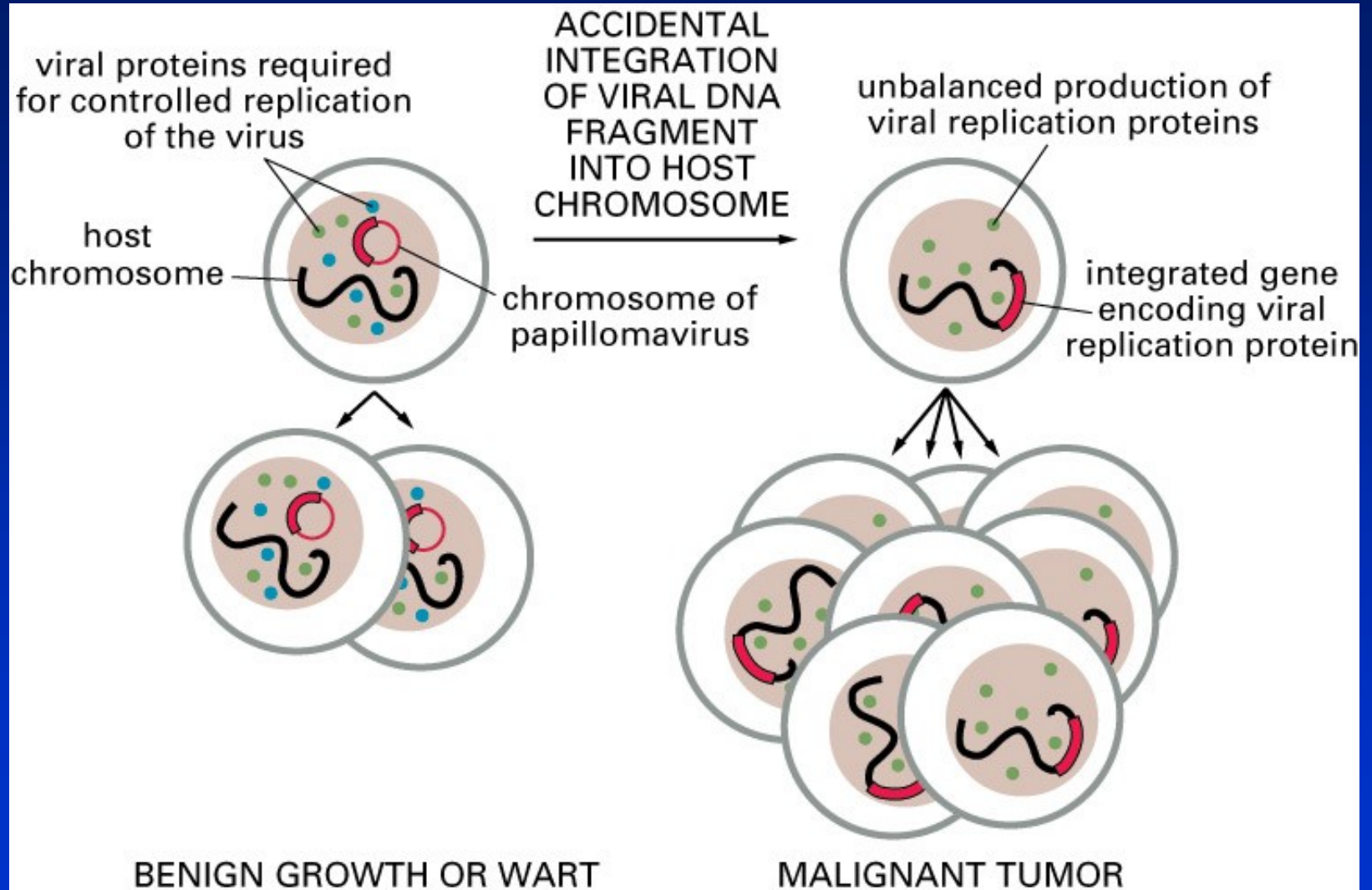


Figure 23–34. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# 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).

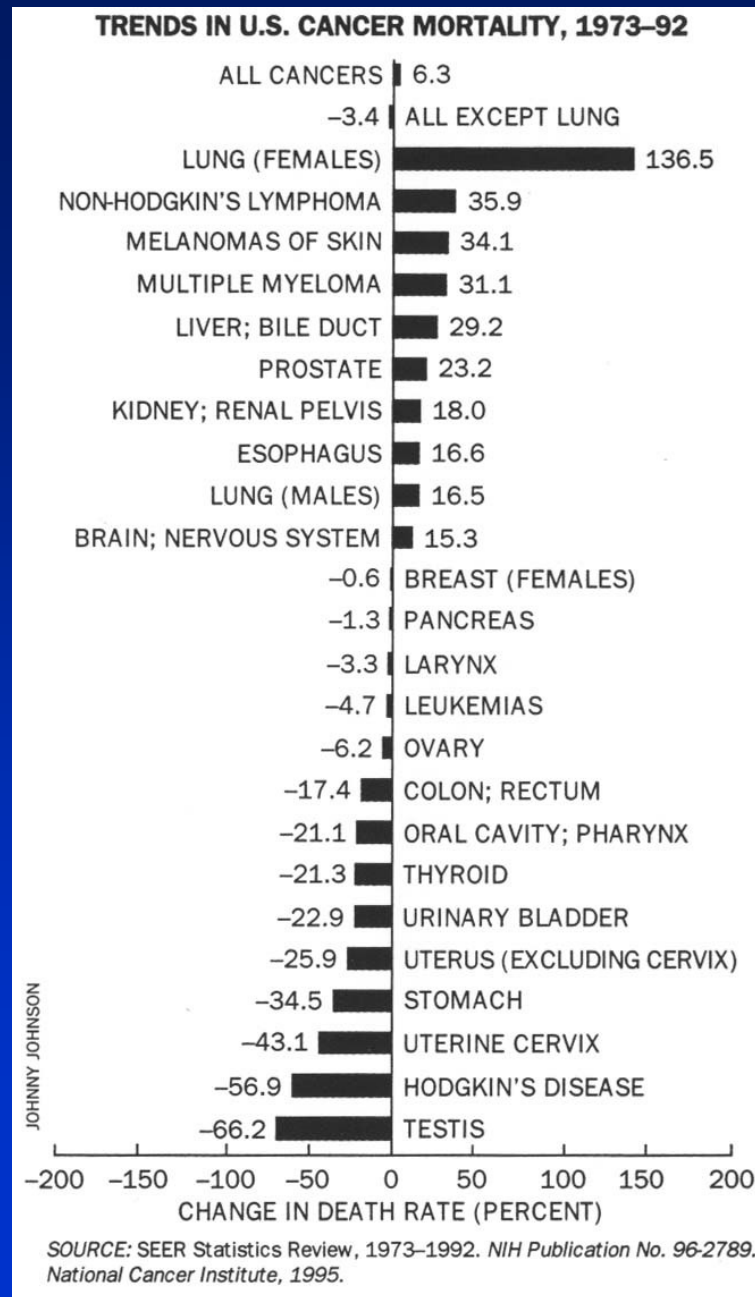
Snížení úmrtí na kardiovaskulární choroby během posledních 40 let  
Omezení rizikových faktorů - kouření, detekce a léčení hypertenze a redukce cholesterolu dietami.

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 potravním průmyslu a změnami ve složení konzumované potravy.

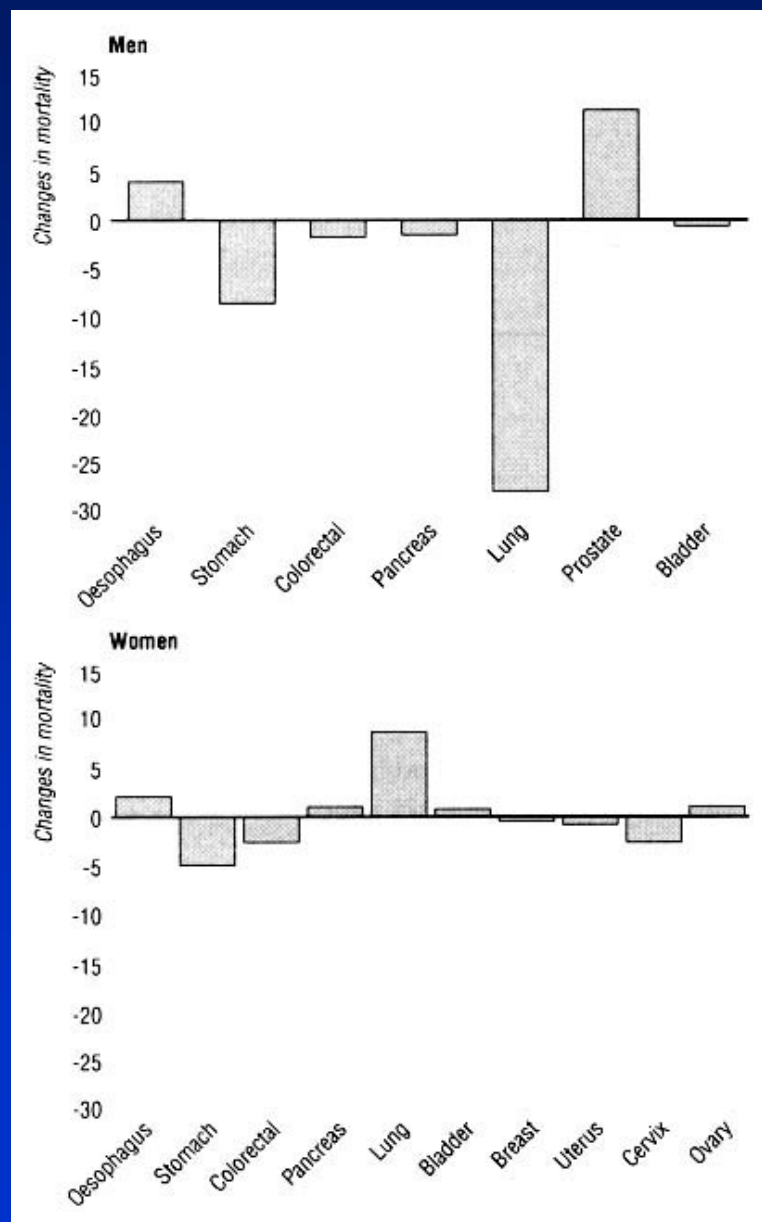
U jiných nádorů zvýšený výskyt (melanomy, mnohočetné myelomy)

# Trendy úmrtnosti v USA, 1973-92





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



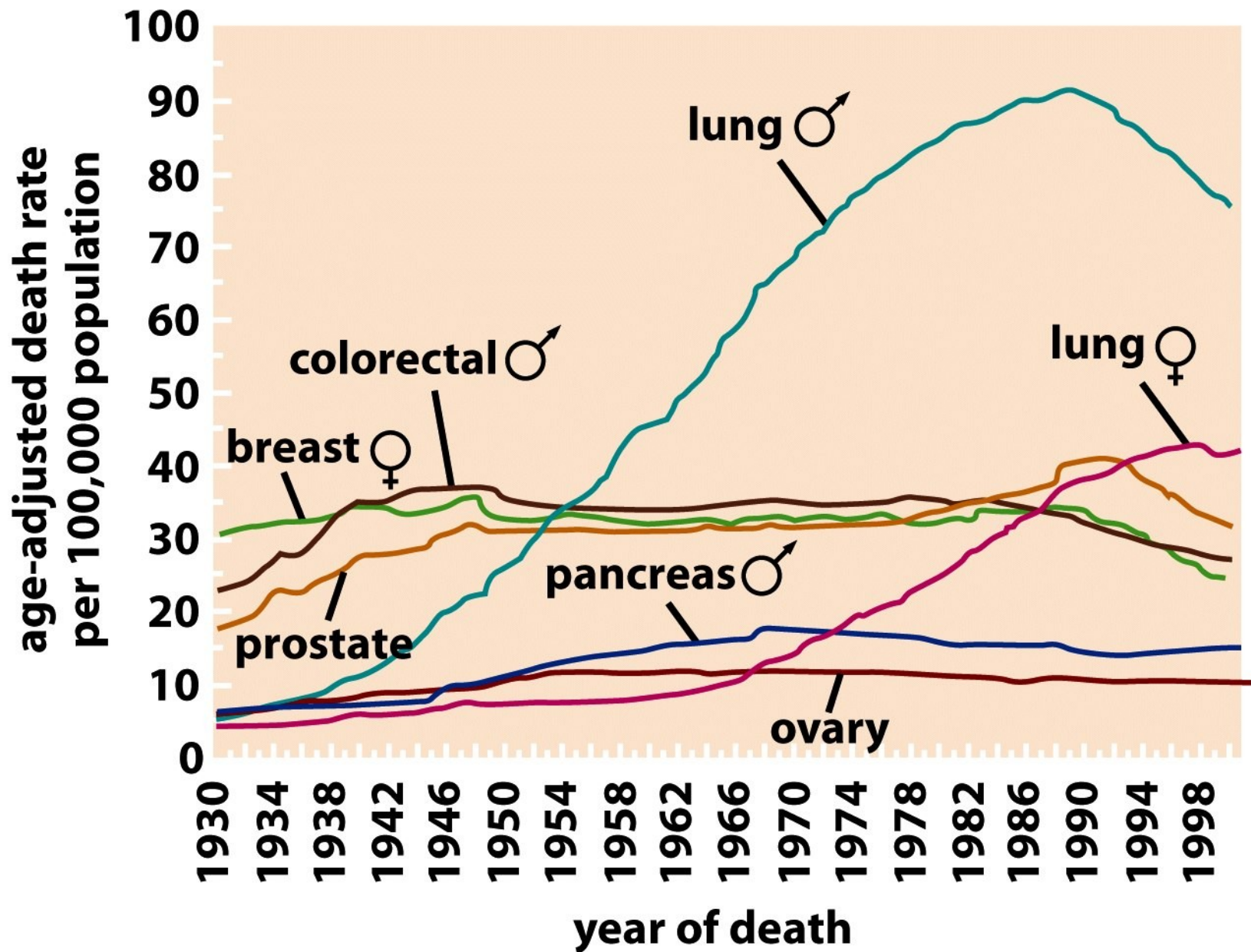


Figure 16-1b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

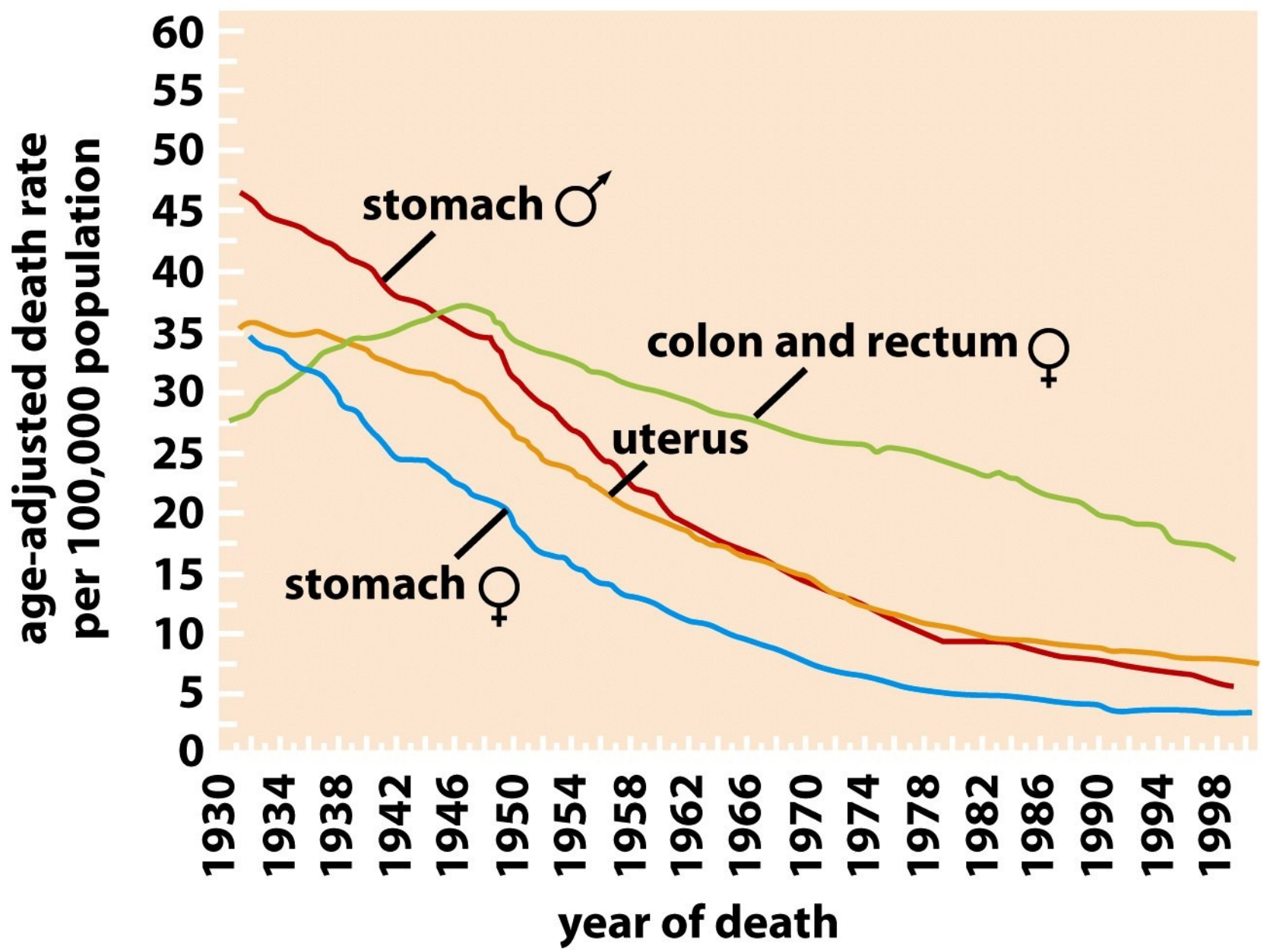


Figure 16-1a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

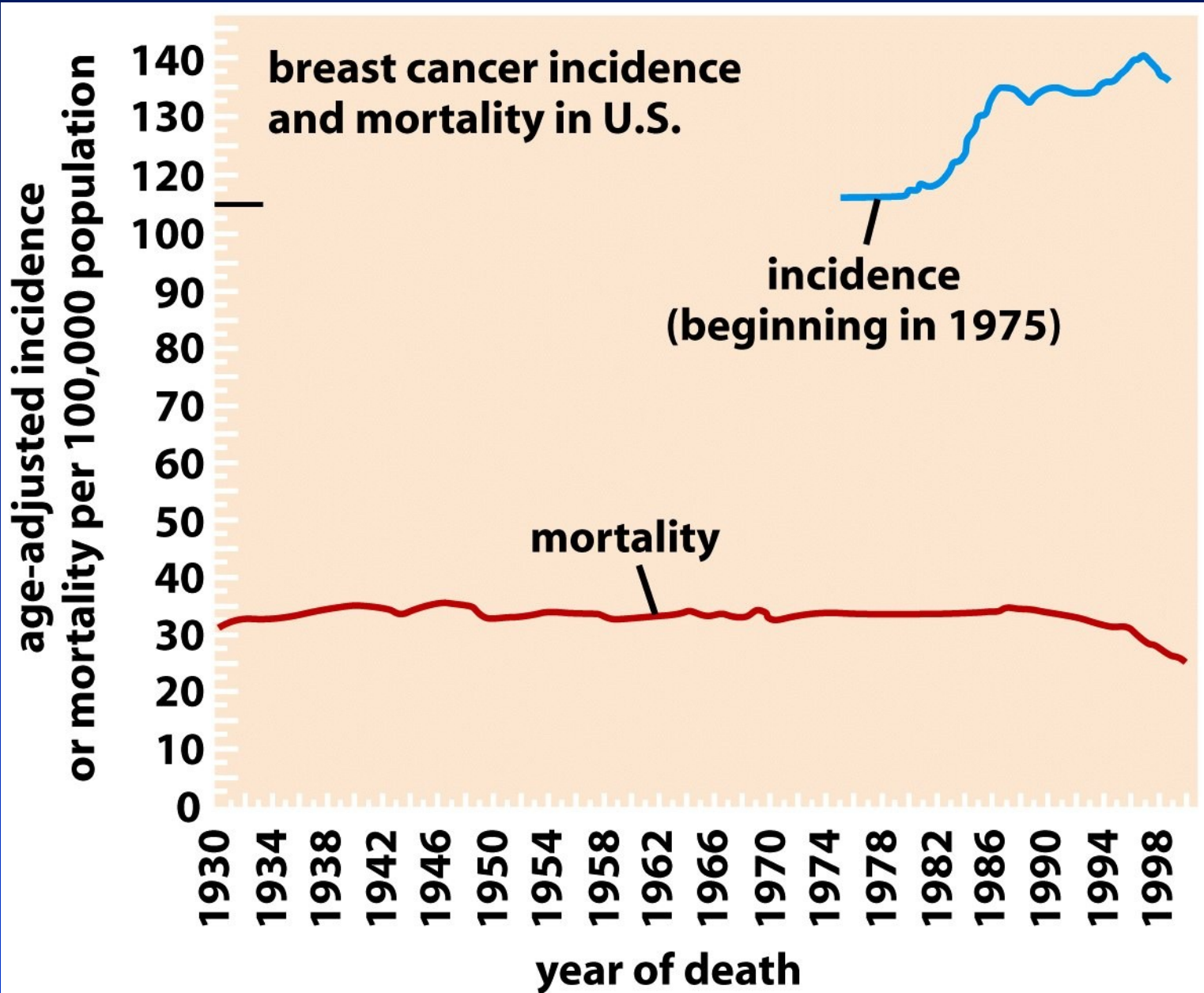


Figure 16-2 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

**Table 2.7 Known or suspected causes of human cancers**

Environmental and lifestyle factors known or suspected to be etiologic for human cancers in the United States <sup>a</sup>	
Type	% of total cases <sup>b</sup>
Cancers due to occupational exposures	1–2
Lifestyle cancers	
Tobacco-related (sites: e.g., lung, bladder, kidney)	34
Diet (low in vegetables, high in nitrates, salt) (sites: e.g., stomach, esophagus)	5
Diet (high fat, lower fiber, broiled/fried foods) (sites: e.g., bowel, pancreas, prostate, breast)	37
Tobacco and alcohol (sites: mouth, throat)	2

Specific carcinogenic agents implicated in the causation of certain cancers <sup>c</sup>	
Cancer	Exposure
Scrotal carcinomas	chimney smoke condensates
Liver angiosarcoma	vinyl chloride
Acute leukemias	benzene
Nasal adenocarcinoma	hardwood dust
Osteosarcoma	radium
Skin carcinoma	arsenic
Mesothelioma	asbestos
Vaginal carcinoma	diethylstilbestrol
Oral carcinoma	snuff

<sup>a</sup>Adapted from *Cancer Facts and Figures*, American Cancer Society, 1990.

<sup>b</sup>A large number of cancers are thought to be provoked by a diet high in calories acting in combination with many of these lifestyle factors.

<sup>c</sup>Adapted from S. Wilson, L. Jones, C. Coussens and K. Hanna, eds., *Cancer and the Environment: Gene-Environment Interaction*, Washington, DC: National Academy Press, 2002.

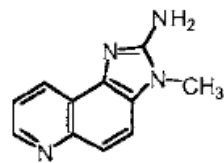
## Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IACR)

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".

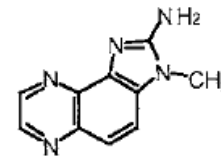
# STRUKTURA HCA



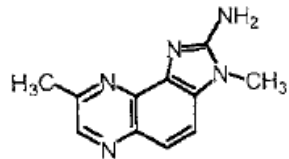
IQ



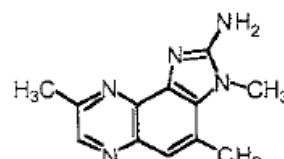
MeIQ



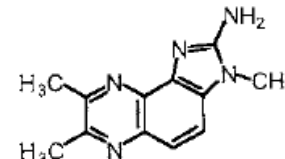
IQx



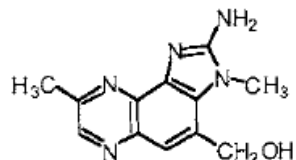
MeIQx



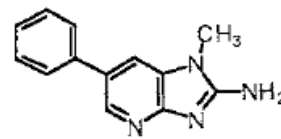
DiMeIQx



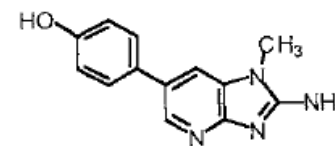
7,8-DiMeIQx



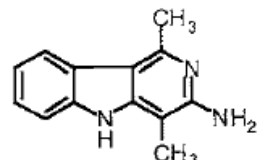
4-CH<sub>2</sub>OH-8-MeIQx



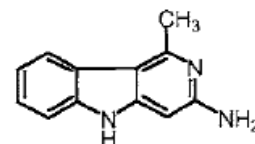
PhIP



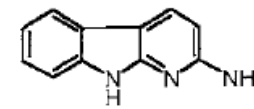
4'-hydroxy-PhIP



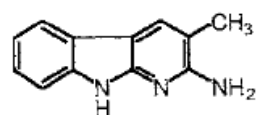
Trp-P-1



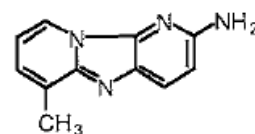
Trp-P-2



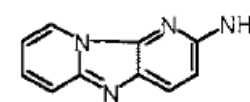
AαC



MeAαC



Glu-P-1



Glu-P-2

Table 3. Mutational spectra of MeIQ and PhIP in mammalian cells *in vitro* and *in vivo*<sup>46-51)</sup>

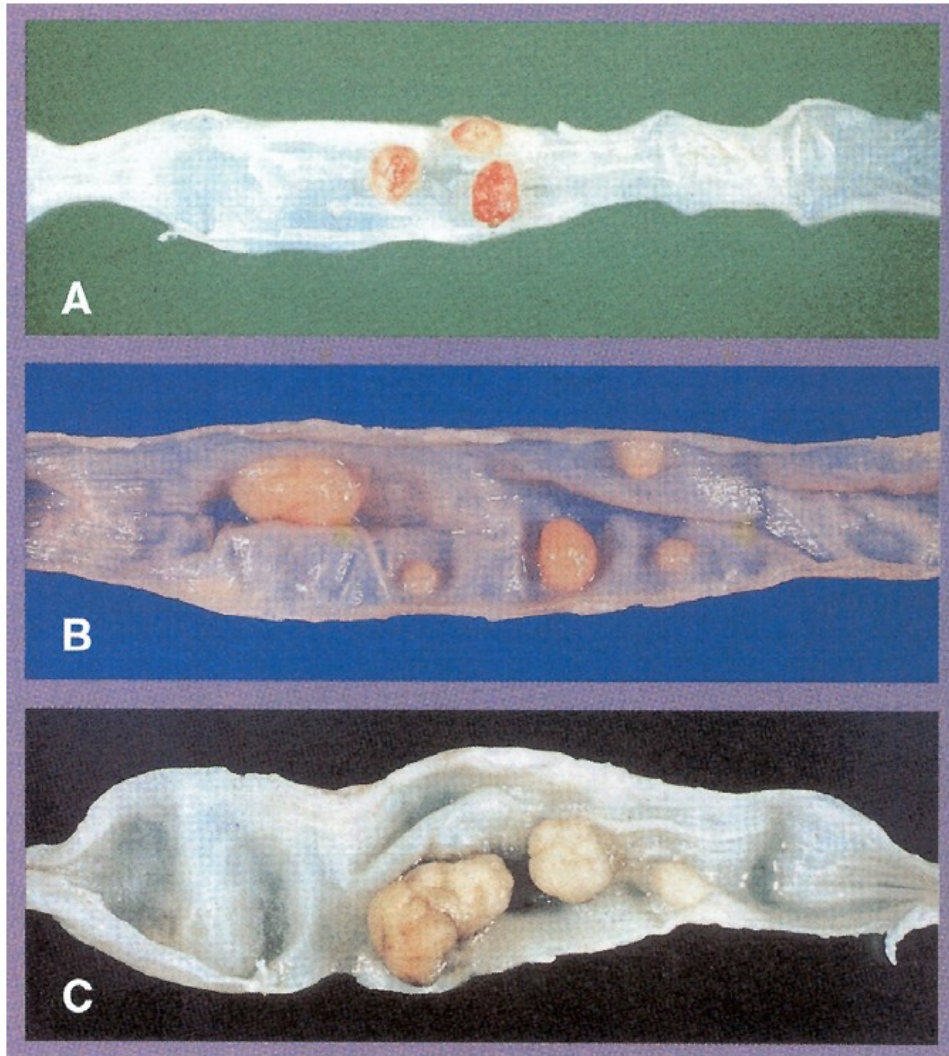
HCA		Target gene	Tissue	No. of total mutations detected/analyzed	Characteristic mutation type <sup>1)</sup> (%)	Characteristic mutation and its frequency <sup>1)</sup> (%)
MeIQ	Rat	<i>H-ras</i>	Zymbal gland tumor	11/14	G:C to T:A, 10 (91)	G to T at 5'-GC-3', 9 (82)
	Mouse	<i>H-ras</i>	Forestomach tumor	22/64	G:C to T:A, 22 (100)	G to T at 5'-GC-3', 22 (100)
	Mouse	<i>lacI</i>	Colon mucosa	92/92	G:C to T:A, 50 (54)	G to T at 5'-GC-3', 38 (41)
PhIP	Rat	<i>Apc</i>	Colon tumor	5/8	G:C deletion, 5 (100)	G deletion from 5'-GGGA-3', 5 (100)
	Rat	<i>lacI</i>	Colon mucosa	227/227	G:C deletion, 82 (36)	G deletion from 5'-GGGA-3', 23 (10)
	Rat	<i>lacI</i>	Mammary gland	149/149	G:C deletion, 31 (21)	G deletion from 5'-GGGA-3', 9 (6)
	Mouse	<i>lacI</i>	Colon mucosa	115/115	G:C deletion, 30 (26)	G deletion from 5'-GGGA-3', 8 (7)
	Mouse	<i>lacZ</i>	Colon mucosa	40/40	G:C deletion, 8 (20)	G deletion from 5'-GGGA-3', 2 (5)
	Human fibroblast	<i>supF</i>		172/172	G:C deletion, 7 (4)	G deletion from 5'-GGGA-3', 5 (3)
	Chinese hamster fibroblast	<i>Hprt</i>		40/40	G:C deletion, 5 (12.5)	G deletion from 5'-GGGA-3', 4 (10)

1) No. of the same type of mutations among total mutations detected.



**Table 4. Carcinogenicity of HCAs in rats and mice**

HCA	Animal	Strain	Concentration in diet (ppm)	Experimental period (weeks)	Target organs
Trp-P-1	Rat	F344	150	52	Liver
	Mouse	CDF <sub>1</sub>	200	89	Liver
Trp-P-2	Rat	F344	100	112	Liver, Urinary bladder
	Mouse	CDF <sub>1</sub>	200	89	Liver
Glu-P-1	Rat	F344	500	64	Liver, Small and large intestine, Zymbal gland, Clitoral gland
	Mouse	CDF <sub>1</sub>	500	57	Liver, Blood vessels
Glu-P-2	Rat	F344	500	104	Liver, Small and large intestine, Zymbal gland, Clitoral gland
	Mouse	CDF <sub>1</sub>	500	84	Liver, Blood vessels
AαC	Rat	F344	800	104	No tumors
	Mouse	CDF <sub>1</sub>	800	98	Liver, Blood vessels
MeAαC	Rat	F344	100	100	Liver
	Mouse	CDF <sub>1</sub>	800	84	Liver, Blood vessels
IQ	Rat	F344	300	55–72	Liver, Small and large intestine, Zymbal gland, Clitoral gland, Skin
	Mouse	CDF <sub>1</sub>	300	96	Liver, Forestomach, Lung
MeIQ	Rat	F344	300	40	Large intestine, Zymbal gland, Skin, Oral cavity, Mammary gland
	Mouse	CDF <sub>1</sub>	400, 100	91	Liver, Forestomach
		C57BL/6	300		Liver, Large intestine
MeIQx	Rat	F344	400	61	Liver, Zymbal gland, Clitoral gland, Skin
	Mouse	CDF <sub>1</sub>	600	84	Liver, Lung, Hematopoietic system
PhIP	Rat	F344	400	52	Large intestine, Mammary gland, Prostate, Lymphoid tissue
	Mouse	CDF <sub>1</sub>	400	82	Lymphoid tissue
		C57BL/6N	300	70–95	Small intestine, Lymphoid tissue



3. Macroscopic features of HCA-induced cancers in experimental animals. (A–C) Rat colon cancers induced by IQ (A), PhIP (B) and Glu-P-1 (C), respectively. (D and E) Liver cancers induced by MeIQx in rat (D) and by IQ in monkey.

**Table 5. Amounts of HCAs in cooked foods**

Food	Cooking method	HCA (ng/100 g)							
		PhIP		MeIQx		4,8-DiMeIQx		7,8-DiMeIQx	
		Flesh	Skin	Flesh	Skin	Flesh	Skin	Flesh	Skin
Salmon	Grilled	29	593	10	59	0	0	0	414
Salted fish	Grilled	37	700	8	59	0	9	0	446
Bacon	Fried	30–450		nd–2370		20–140		nd	
Pork	Barbecued	420		40		10		nd	
Chicken breast	Grilled	2700–4800		nd–900		nd–200		nd	
London broiled steak		18,200		300		nd		nd	

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.

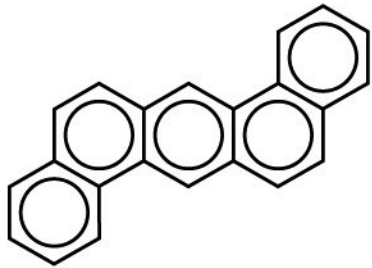
HCA jsou konvertovány na hydroxyamino deriváty cytochromem P450 (CYP1A2) a dále aktivovány esterifikačními enzymy acetyltransferázou a sulfotranferázou. Reaktivní produkty tvoří adukty s guaniny v DNA. Lidský organismus je kontinuálně exponován HCA spolu s řadou dalších genotoxických látek.

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

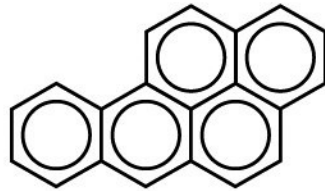
Tvorba HCA může být významně omezena např. balením masa do alufolie nebo použitím mikrovln. Existuje řada látek, které blokují HCA karcinogenezi. např. dialyldisulfid obsažený v česneku.

HCA jsou zařazeny do **kategorie 2 v klasifikaci IARC.**

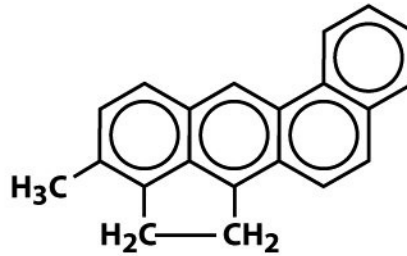
Rizika na molekulární úrovni se odvozují ze změn zjištěných v nádorech produkovaných HCA u hlodavců (mutace ras, p53, Apc, beta-atenin)



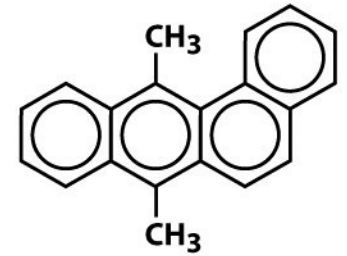
**dibenz[*a,h*]anthracene**



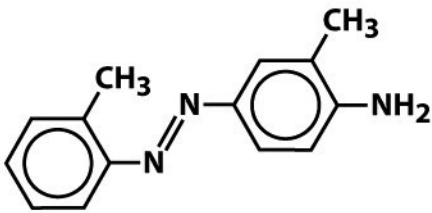
**benzo[*a*]pyrene**



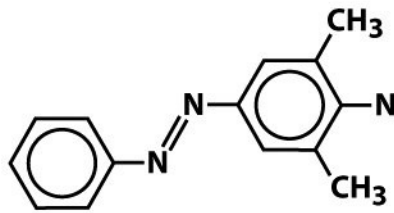
**3-methylcholanthrene**



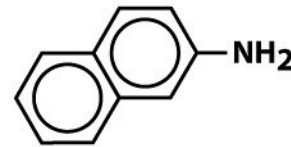
**7,12-dimethylbenz[*a*]-anthracene**



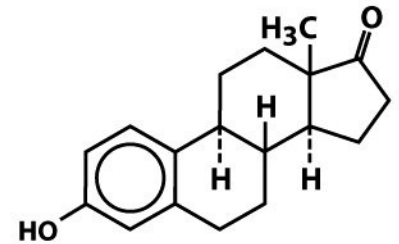
**2,3-dimethyl-4-amino-azobenzene**



***N,N*-dimethyl-4-amino-azobenzene**



**2-naphthylamine**



**estrone**

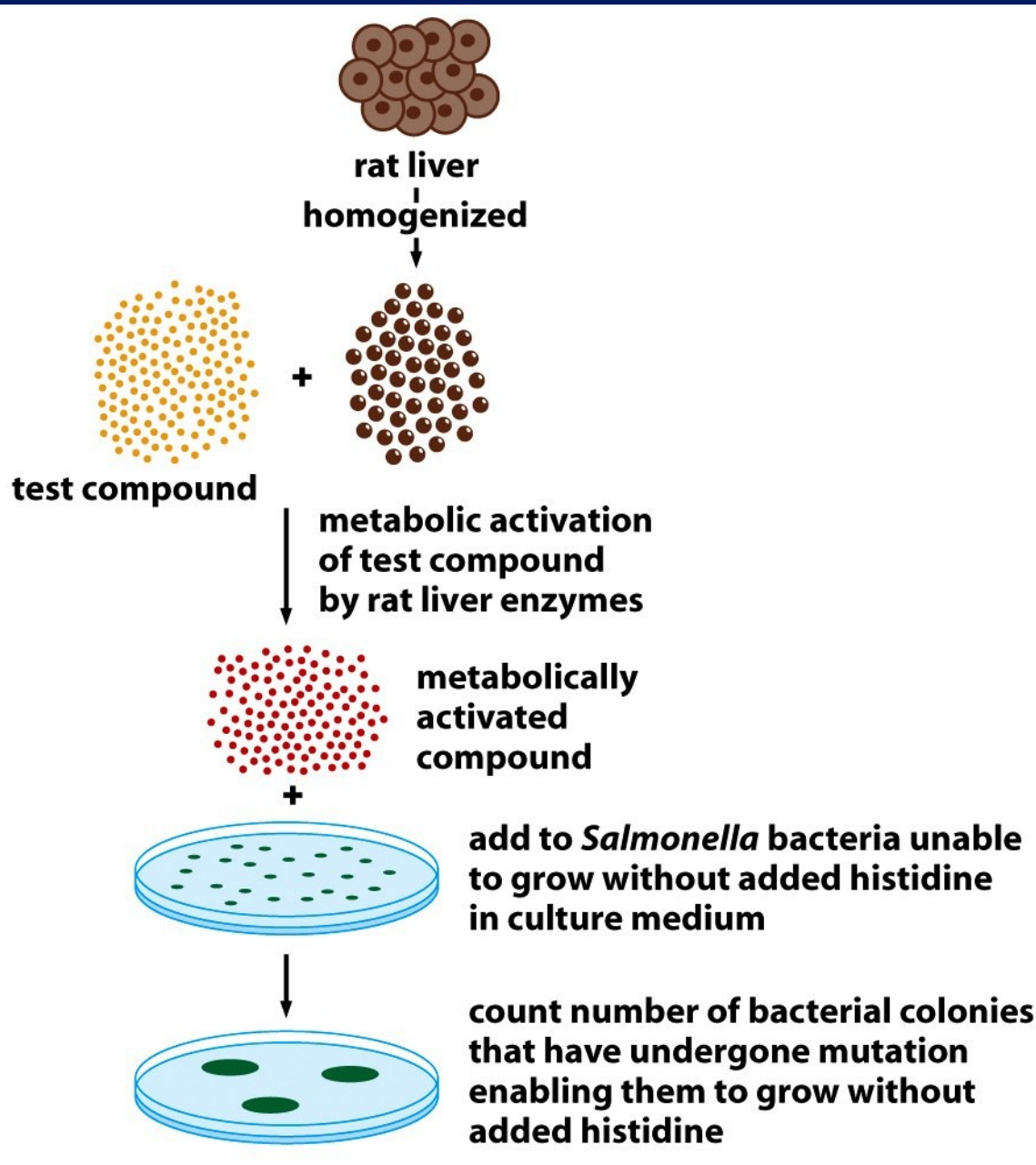


Figure 2.24 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

## 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* indukují hepatocelulární karcinomy po orálním podání nebo aplikaci na kůži krys.

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 *Salmonelly* 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 myší 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" myší 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 hepatitidy 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, vaječníků 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. !!!!!	

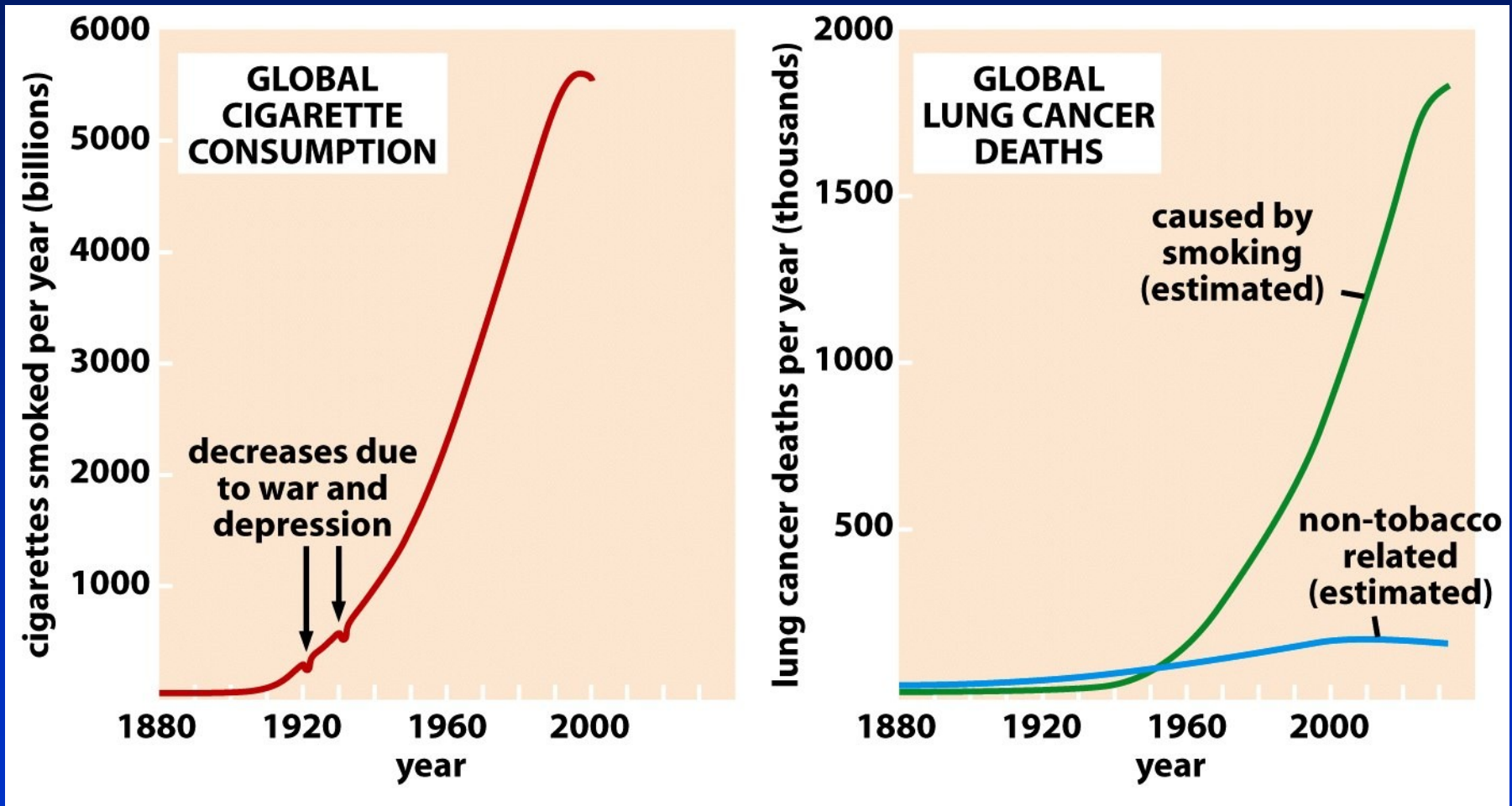


Figure 11.2 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

**Table 2.6** Relative risk of lung cancer as a function of the number of cigarettes smoked per day<sup>a</sup>

	Lifelong nonsmoker	Smokers			
Most recent number of cigarettes smoked (by subjects) per day before onset of disease	—	≥1, <5	≥5, <15	≥15, <25	≥25
Relative risk	1	8	12	14	27

<sup>a</sup>The relative risk indicates the risk of contracting lung cancer compared with that of a nonsmoker, which is set at 1. (From R. Doll and A.B. Hill, *BMJ* 2:739–748, 1950.)

## 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 Greenleeho, 2000 a Parkina et al., 1999.

# Také bakterie *Helicobacter pylori*.

§ Také kouření.

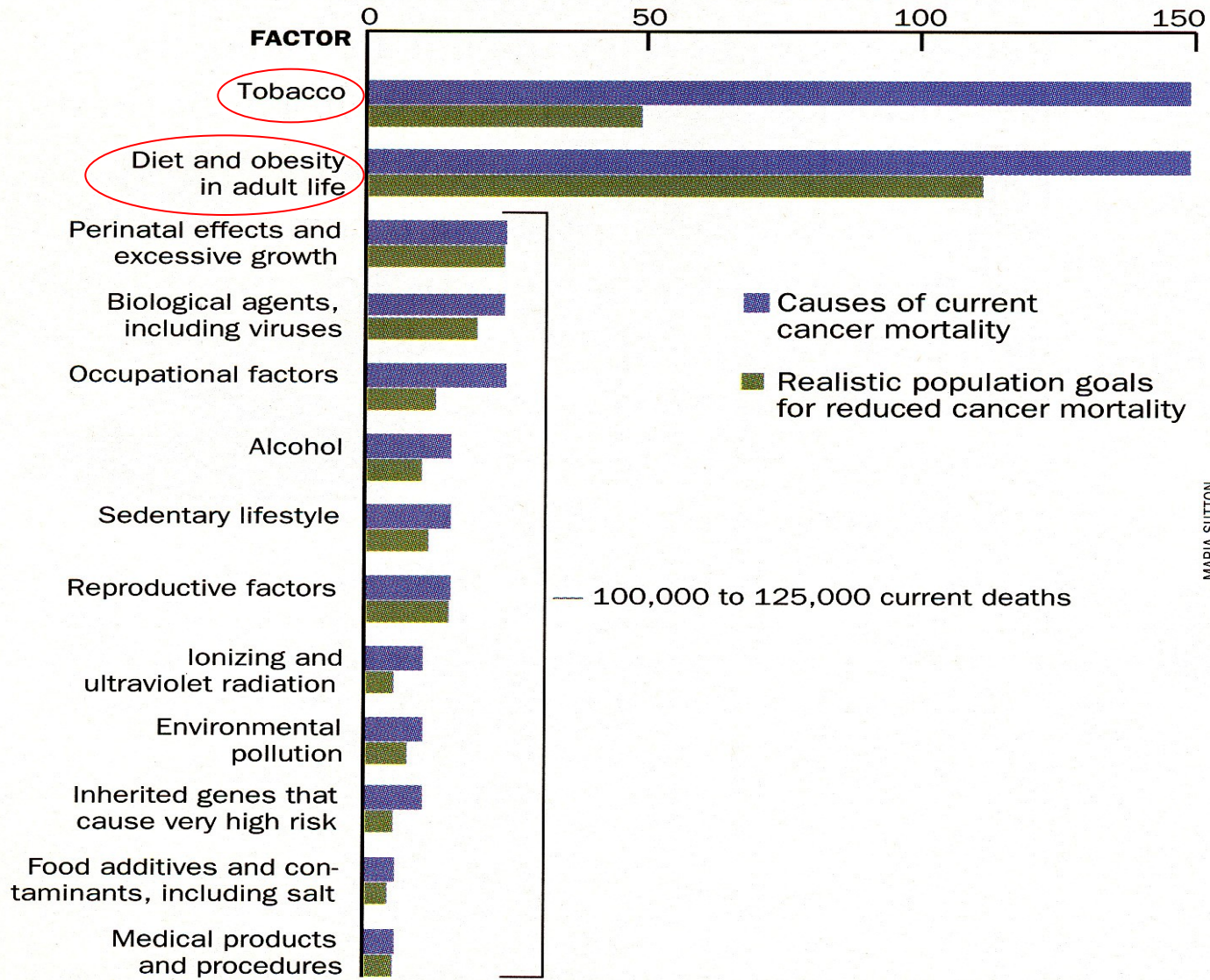
§ V USA především po menopauze.

|| 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 epiteliálních 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 estrogeneru 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 rektu	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 estrogeneru, 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
Prostаты		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

Rizikový faktor	Tvorba adenomu	Růst adenomu	Karcinom tlust. střeva
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

Nebud'te sexuálně promiskuitní

Vyvarujte se dlouhému pobytu na přímém slunci

Vyvarujte se rizika hepatitidy B a C

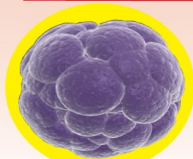
---

## Healthy Cell

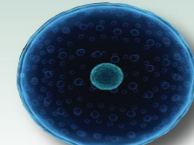
- Obesity
- Diet low in vegetables, fruits, whole grains and beans
- High red and processed meat consumption
- Lack of physical activity
- Excessive alcohol and sodium consumption

- Healthy, stable weight
- Plenty of vegetables, fruits, whole grains and beans
- At least 30 minutes of moderate activity each day
- Breastfeeding

..... 10 TO 20 YEARS .....



**Cancer Cell**



**Healthy Cell**

# 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 ornitin 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 mechanizmy.

**CANCERS PREVENTABLE BY DIETARY MEANS**
**A global projection**

Included as 'dietary factors' in this table are various foods, nutrients, alcoholic drinks, body weight and physical activity. The panel has estimated the extent to which specific cancers or cancer in general are preventable by the dietary and associated factors described in the report. The figures suggested are ranges consistent with current scientific knowledge as reviewed and assessed in chapters 4–7 of the report, and take established non-dietary risk factors, notably the use of tobacco, specific infections and occupational exposures to carcinogens, into account. The arrows represent either decreasing risk (↓) or increasing risk (↑).

	GLOBAL RANKING (INCIDENCE)	GLOBAL INCIDENCE (1,000s)	DIETARY FACTORS	NON-DIETARY RISK FACTORS (ESTABLISHED)	PREVENTABLE BY DIET			
					LOW ESTIMATE (%)	HIGH ESTIMATE (%)	LOW ESTIMATE (1,000s)	HIGH ESTIMATE (1,000s)
Mouth and pharynx } Nasopharynx } Larynx }	5	575	↓ Vegetables & fruits <sup>a</sup> ↑ Alcohol <sup>a</sup> ↑ Salted fish <sup>b</sup>	↑ Smoking <sup>a</sup> ↑ Betel <sup>a</sup> ↑ EBV <sup>b</sup>	33	50	190	288
Oesophagus	8	480	↓ Vegetables & fruits ↑ Alcohol	↑ Smoking ↑ Barrett's oesophagus	50	75	240	360
Lung	1	1,320	↓ Vegetables & fruits	↑ Smoking ↑ Occupation	20	33	264	436
Stomach	2	1,015	↓ Vegetables & fruits ↓ Refrigeration ↑ Salt ↑ Salted foods	↑ <i>H. pylori</i>	66	75	670	761
Pancreas	13	200	↓ Vegetables & fruits ↑ Meat, animal fat	↑ Smoking	33	50	66	100
Gallbladder	–	<sup>c</sup>	–	–	–	–	–	–
Liver	6	540	↑ Alcohol ↑ Contaminated food	↑ HBV and HCV	33	66	178	356
Colon, rectum	4	875	↓ Vegetables ↓ Physical activity ↑ Meat ↑ Alcohol	↑ Smoking ↑ Genes ↑ Ulcerative colitis ↑ <i>S. sinensis</i> ↓ NSAIDs	66	75	578	656
Breast	3	910	↓ Vegetables ↑ Rapid early growth ↑ Early menarche ↑ Obesity ↑ Alcohol	↓ Reproductive ↑ Genes ↑ Radiation	33	50	300	455
Ovary	15	190	–	↑ Genes ↓ Reproductive	10	20	19	38
Endometrium	16	170	↑ Obesity	↑ OCs ↑ Oestrogens	25	50	43	85
Cervix	7	525	↓ Vegetables & fruits	↓ Reproductive ↑ HPV ↑ Smoking	10	20	53	105
Prostate	9	400	↑ Meat or meat fat or dairy fat	↑ Smoking	10	20	40	80
Thyroid	–	100 <sup>d</sup>	↑ Iodine deficiency	↑ Radiation	10	20	10	20
Kidney	17	165	↑ Obesity	↑ Smoking ↑ Phenacetin	25	33	41	54
Bladder	11	310	–	↑ Smoking ↑ Occupation ↑ <i>S. haematobium</i>	10	20	31	62
Other		2,355	–	–	10	10	236	236
<b>Total (1996)</b>		<b>10,320</b>					<b>3,022</b> <b>29.3%</b>	<b>4,187</b> <b>40.6%</b>

Figures on global ranking and incidence: Parkin et al (1993); WHO (1997)

<sup>a</sup> Mouth and pharynx; also chewing tobacco

<sup>b</sup> Nasopharynx

<sup>c</sup> Reliable worldwide data are not collected by IARC for this site

<sup>d</sup> Conservative estimate based on IARC, (1993)

**Table I.** Dietary agents shown to induce apoptosis of cancer cells *in vitro* or during chemopreventive intervention

Dietary agent	Major dietary source	Target/mechanism	References
EGCG	Green tea	Activation of Fas	(16)
		Enhancement of TRAIL-induced apoptosis	(20)
Curcumin	Turmeric	Activation of caspases	(34)
		Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria, inhibition of Bcl-2	(34, 35, 38)
		Reduction in tumor growth and increase in apoptotic markers in mice	(34)
		TRAIL-induced apoptosis, activation of caspases	(18)
Genistein	Soybean	Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria	(36)
		Increase in the number of apoptotic tumor cells in mice	(61)
Indole-3-carbinol	Cruciferous vegetables	Degradation of c-FLIP	(24)
		Induced MMP change, caspase-3 activation and PARP cleavage	(29)
		Downregulation of Bcl-2 and Bcl-XL expression, activation of caspase-3	(40)
Resveratrol	Grape, red wine	Downregulation of Bcl-2, Bcl-xL, IAP, X chromosome-linked IAP and FLIP	(23, 25)
		Downregulation of survivin, IAP1, IAP2, X chromosome-linked IAP, Bcl-2, TNF receptor-associated factor 1 and c-FLIP	(55)
Isothiocyanates	Cruciferous vegetables	Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria, activation of caspases, induction of p53-dependent transcriptional activation	(15)
		Sensitizes TRAIL-induced apoptosis	(19)
		Decrease in survivin, increase in Smac/DIABLO	(63)
Luteolin	Celery, green pepper and peppermint	Activation of caspases	(39)
		Activation of p53 activity, induction of apoptosis in lung tissues, effect on AP-1 and p53	(52)
Lycopene	Tomato	Sensitizes TRAIL-induced apoptosis	(21)
		Induction of TRAIL, along with Bid cleavage and the activation of caspases	(22)
		Decrease in the expression of surviving	(56)
Anthocyanins	Pomegranate	Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria	(33)
		Effect on p53, activation of caspases, decrease in PCNA, increase in Bax	(54)
Delphinidin	Pigmented fruits and vegetables such as strawberry and pomegranate	Bcl-XL downregulation, mitochondrial release of cytochrome <i>c</i> , activation of caspases	(37)
		Shift in the ratio of Bax to Bcl-2	(43)
Lupeol	Mango, olive and grape	PARP cleavage, nuclear condensation and fragmentation, induced MMP change	(31)
		Activation of caspases, increase in Bax, decrease in Bcl-2, upregulation of Bid, Bak, downregulation of Bcl-xL, inhibition of UVB-mediated apoptosis in mice	(48)
Caffeic acid phenethyl ester	Honey	Increase in the expression of Fas receptor and FADD, activation of caspases	(14)
Apigenin	Parsley, celery and lettuce	Fas activation, induction of p53, Bax and activation of caspases	(17, 68)
Silymarin	Milk thistle	Activation of caspases and PKCdelta	(41, 64)
		Activation of caspases and PARP cleavage	(42)
Gingerol	Ginger	Decrease in the apoptotic sunburn cells, increase in p53, p21	(67)
		Induced MMP change, release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria, downregulation of Bcl-2 and enhancement of Bax	(47)
Capsaicin	Red pepper	Dissipation of the mitochondrial inner transmembrane potential, activation of caspase-3, induced apoptosis of prostate tumor cells in nude mice	(30)
		Increase in protein expression of p53, p21 and Bax	(46)
Organosulfur compounds	Garlic and onion	Induction of p53, Bax and downregulation of Bcl-2, cytochrome <i>c</i> release, activation of caspases	(49)

This list provides selected examples.



## **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

Zdraví prospěšné byliny a koření

### **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 epiteliálních 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 estrogenu  
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 – Kanadčané 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