

Úvodní přednáška

Příčiny vzniku a rozvoje závažných onemocnění

Typy studií

Výskyt nádorových onemocnění

Faktory podporující vznik nádorů

Nádory a životní styl

Škodlivé látky životního prostředí

Chemoprevence

The background features several overlapping circles in shades of orange and yellow. A large orange circle is in the top left, a large orange circle is in the top right, and a cluster of smaller orange and yellow circles is in the bottom left. A single orange circle is in the bottom right.

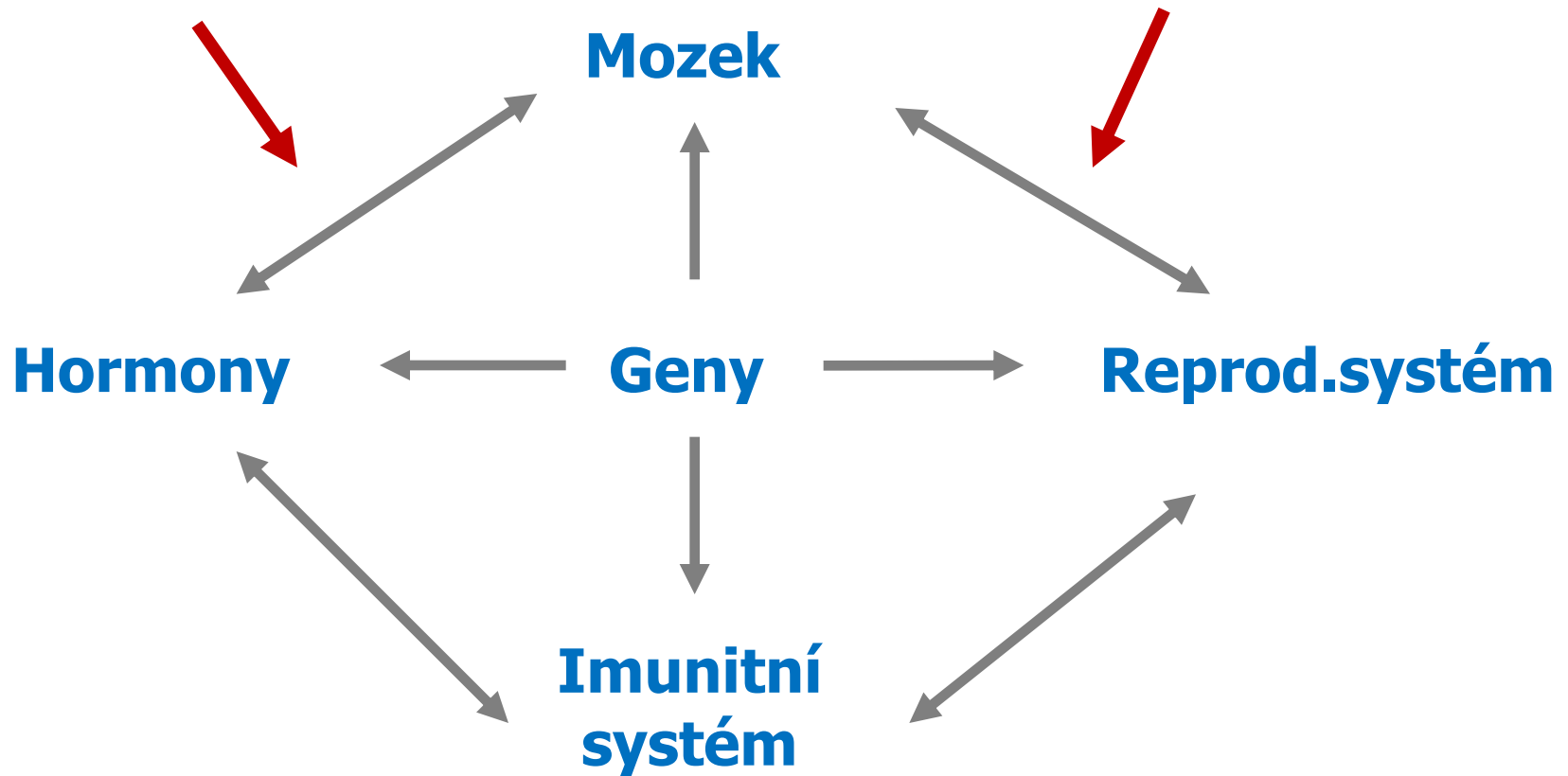
Příčiny vzniku a rozvoje závažných onemocnění

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)

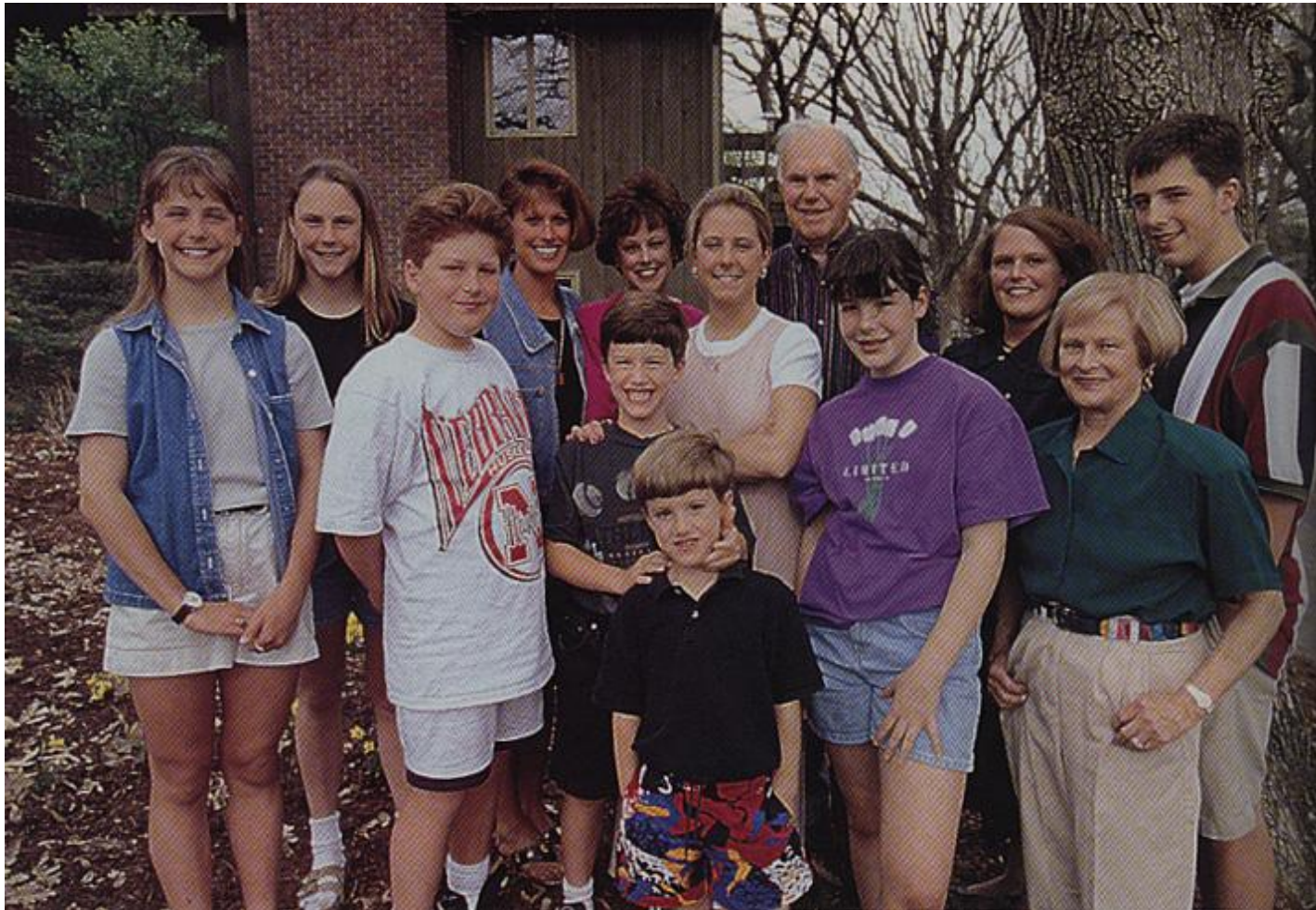


Interakce mezi genetickou informací a různými orgánovými systémy zahrnuté v účincích environmentálních faktorů

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



Příčiny úmrtí v USA, 1997*		
	Muži x 10³	Ženy x 10³
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



The slide features a white background with several decorative circles in shades of orange and yellow. In the top-left corner, there is a large orange circle with a smaller yellow circle inside it. In the top-right corner, there is a large orange circle with a smaller yellow circle overlapping its top edge. In the bottom-left corner, there is a cluster of circles in orange, yellow, and blue. In the bottom-right corner, there is a single orange circle.

Typy studií

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)

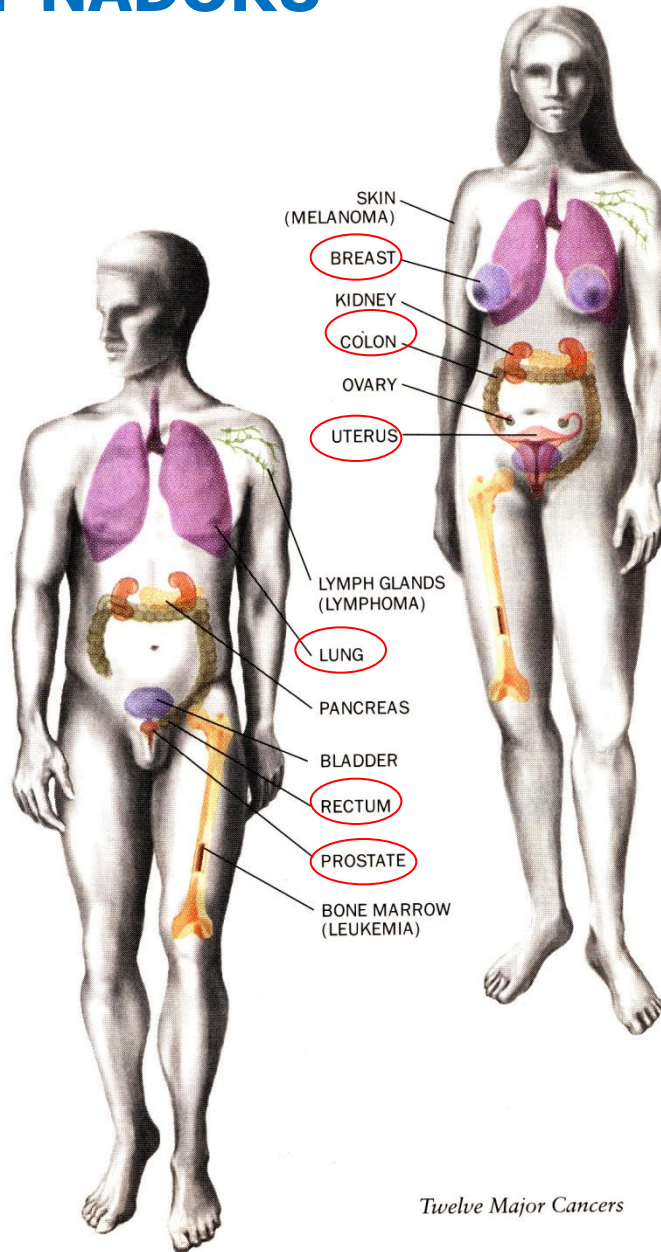
Česká onkologická společnost <http://www.linkos.cz>



Výskyt nádorových onemocnění

Statistiky výskytu nádorů - různé typy
vyjádření

HLAVNÍ TYPY NÁDORŮ



Twelve Major Cancers

FREKVENCE VÝSKYTU NÁDORŮ VE SVĚTĚ

Frequency of Cancers Around the World

Top Five Cancers (# of cases, not deaths)



Výskyt nejběžnějších typů nádorů (ženy, muži)

Srovnání rozvinutých a rozvíjejících se zemí

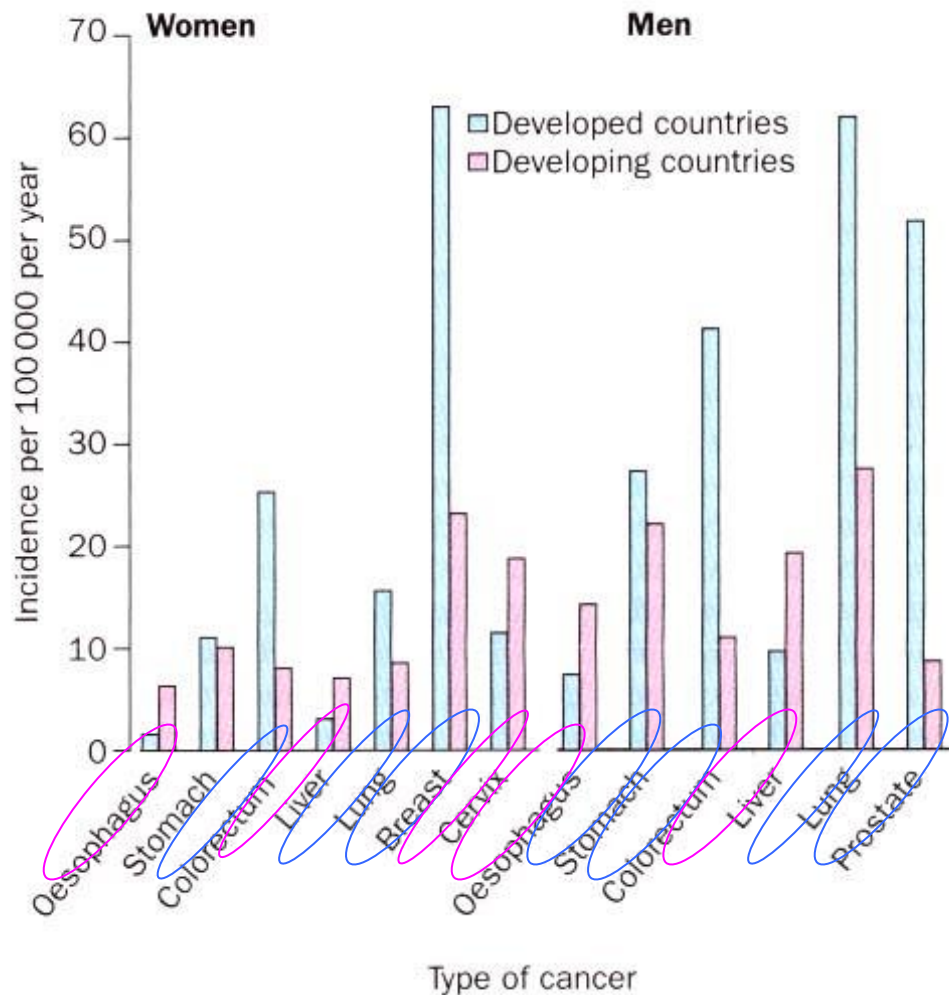


Figure 1: **Age-adjusted incidence rates of the most common cancers⁴**

Geografické rozdíly výskytu a úmrtnosti na specifické nádory (nejvyšší a nejnižší riziko)

Table 2.5 Geographic variation in cancer incidence and death rates

Countries showing highest and lowest incidence of specific types of cancer ^a			
Cancer site	Country of highest risk	Country of lowest risk	Relative risk H/L ^b
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

^aSee 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.

^bRelative 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.

^cSee 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 ^c			
Cancer site	Area of highest risk	Area of lowest risk	Relative risk H/L ^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

^aSee 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.

^bRelative 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.

^cSee 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.

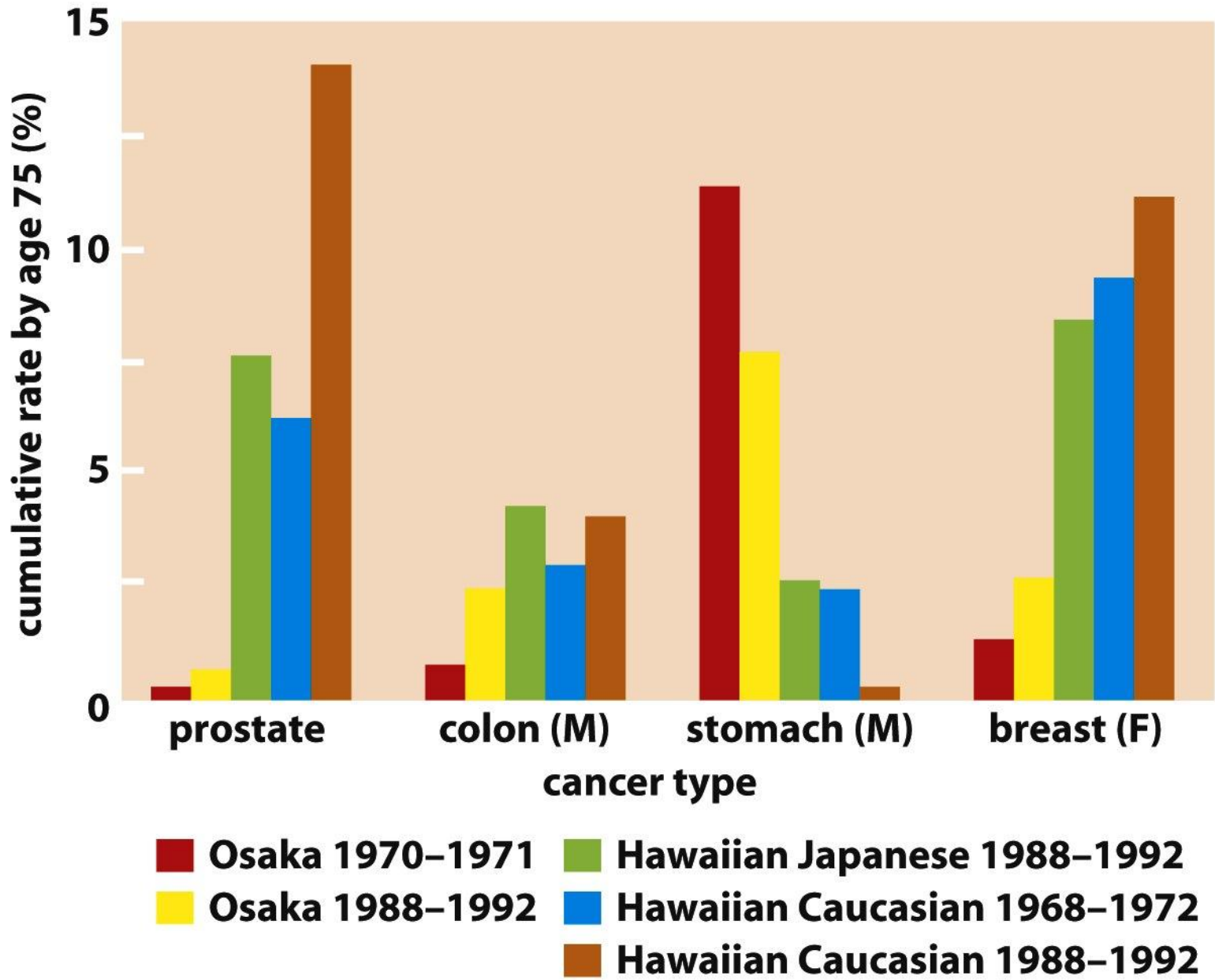


Figure 2.20 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Výskyt a mortalita nádorů v USA

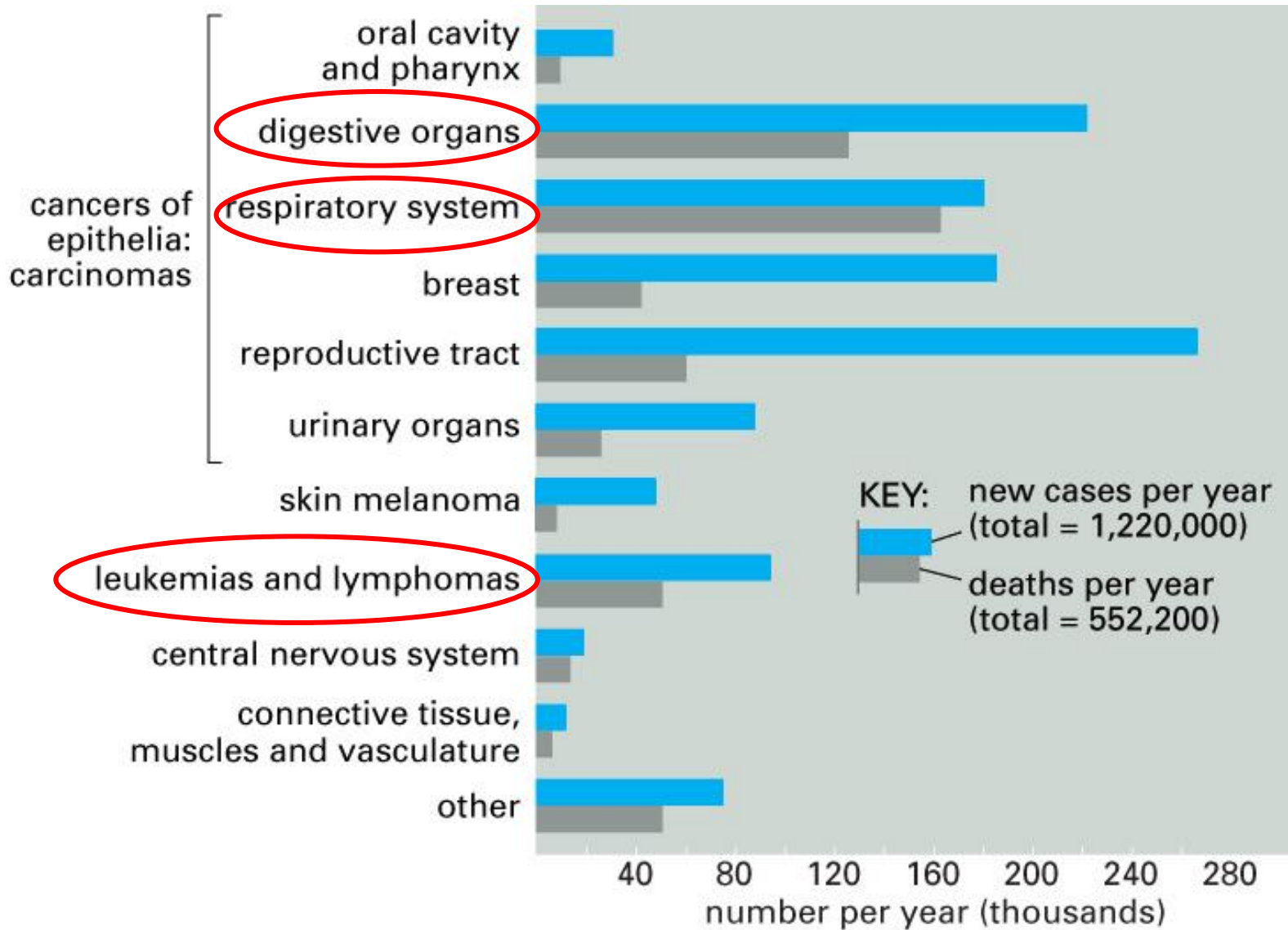


Figure 23-2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Údaje úmrtnosti na specifické nádory

Spojené království 2007 - ženy

UK mortality 2007: Females

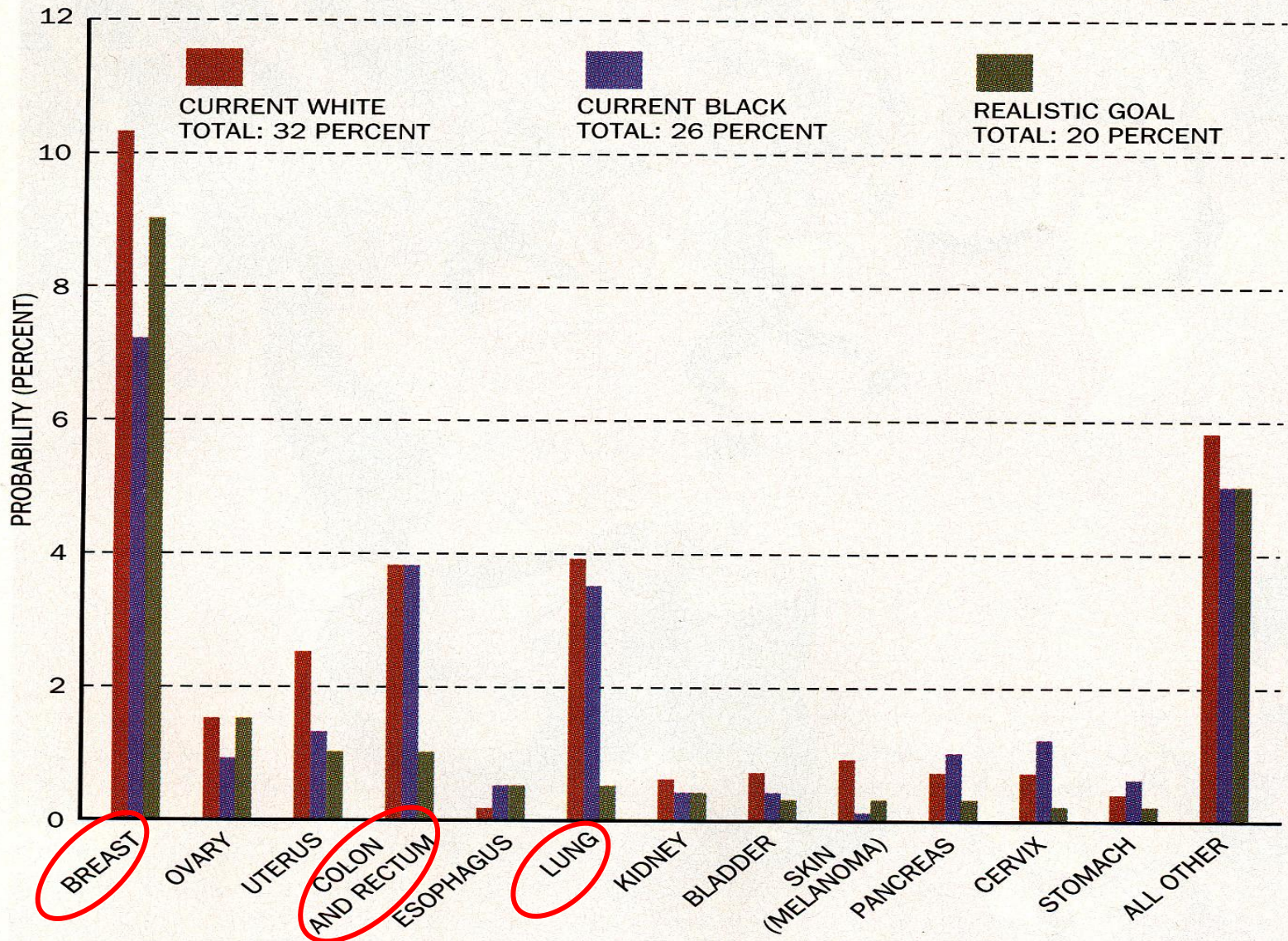
Lung	14,872	(20%)
Breast	11,990	(16%)
Colorectal	7,533	(10%)
Ovary	4,317	(6%)
Pancreas	3,985	(5%)
Oesophagus	2,548	(3%)
Non-Hodgkin lymphoma	2,090	(3%)
Stomach	1,969	(3%)
Leukaemias	1,858	(2%)
Uterus	1,659	(2%)
Other	21,756	(29%)

Spojené království 2007 – muži

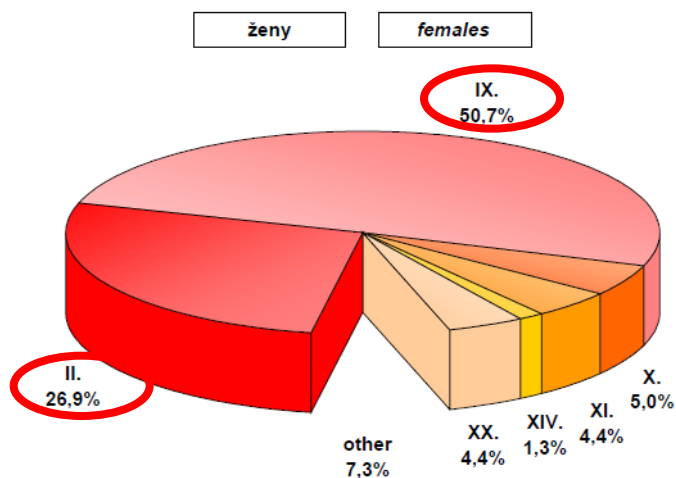
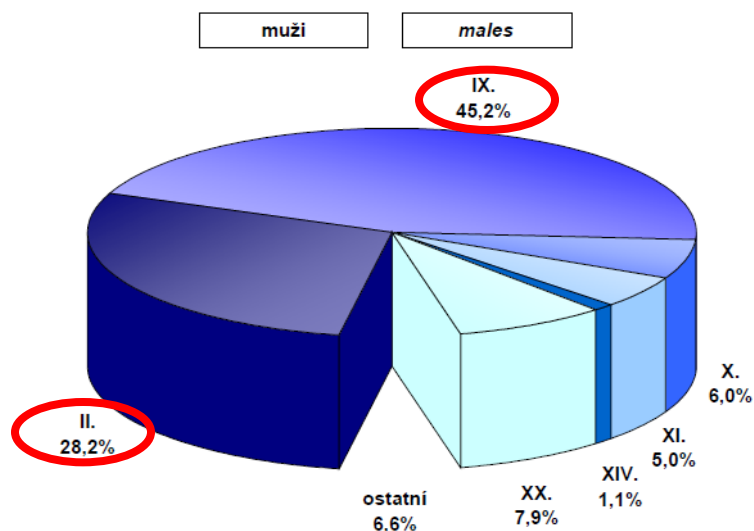
UK mortality 2007: Males

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 bradavkového 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)

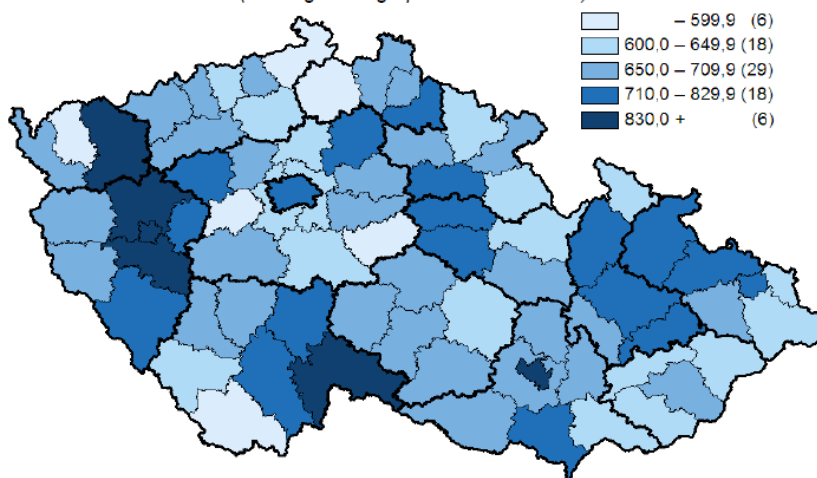
- z toho: úmyslné sebepoškození

ÚZIS
Ústav zdravotnických informací
a statistiky ČR

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

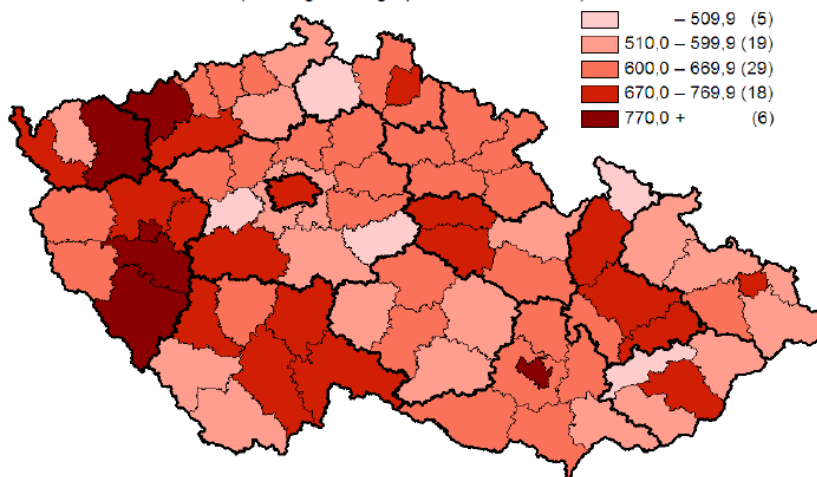
**Hlášené novotvary (C00–D09) na 100 000 mužů
(klouzávy průměr za období 2002–2006)**

*Notified neoplasms (C00–D09) per 100 000 males
(moving average period 2002–2006)*

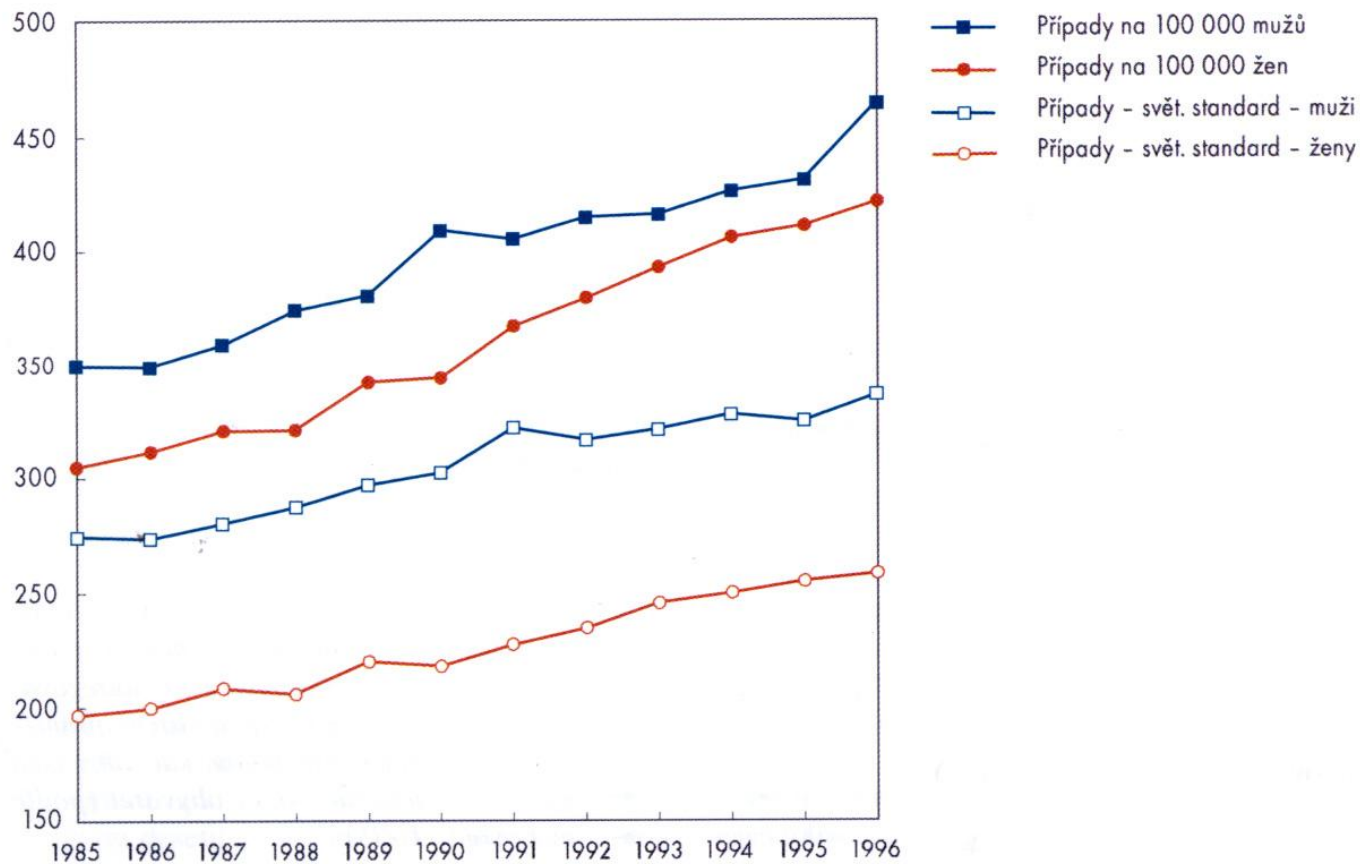


**Hlášené novotvary (C00–D09) na 100 000 žen
(klouzávy průměr za období 2002–2006)**

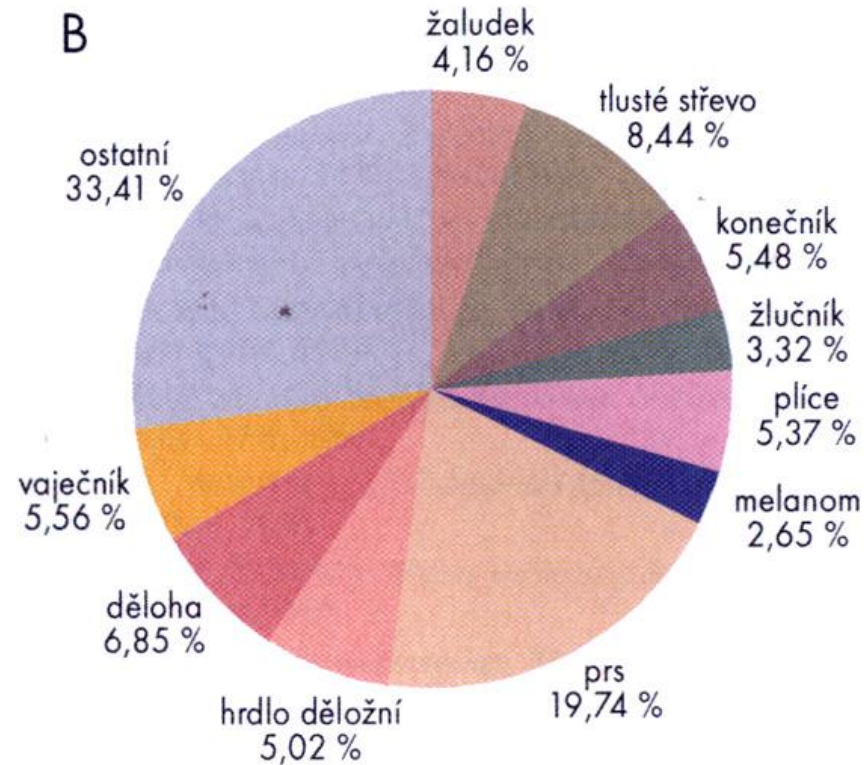
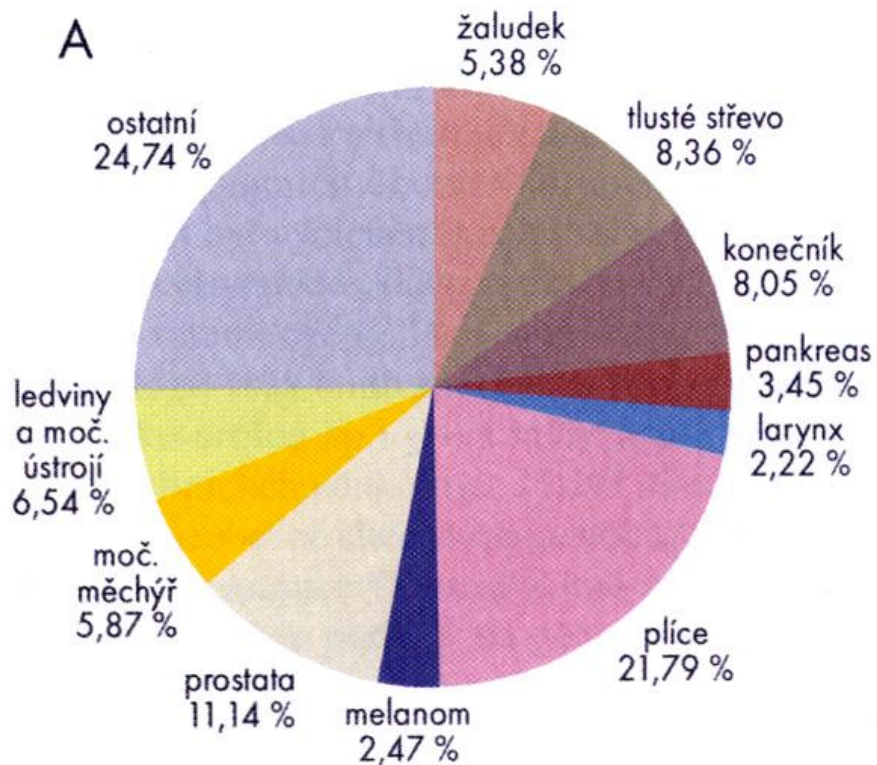
*Notified neoplasms (C00–D09) per 100 000 females
(moving average period 2002–2006)*



ÚZIS
**Ústav zdravotnických
 informací a statistiky ČR**
<http://www.uzis.cz/>



Vývoj počtu hlášených onemocnění novotvary bez dg. C44, tj. jiné zhoubné novotvary kůže (podle ÚZIS)



Struktura hlášených onemocnění novotvary bez dg. C44.

A – muži, B – ženy
(podle ÚZIS)

Vznik nádorů

je **vícetupňovitý proces**, který je výsledkem složitě **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, diferenciaci, adaptivní odpovědi a apoptózy.

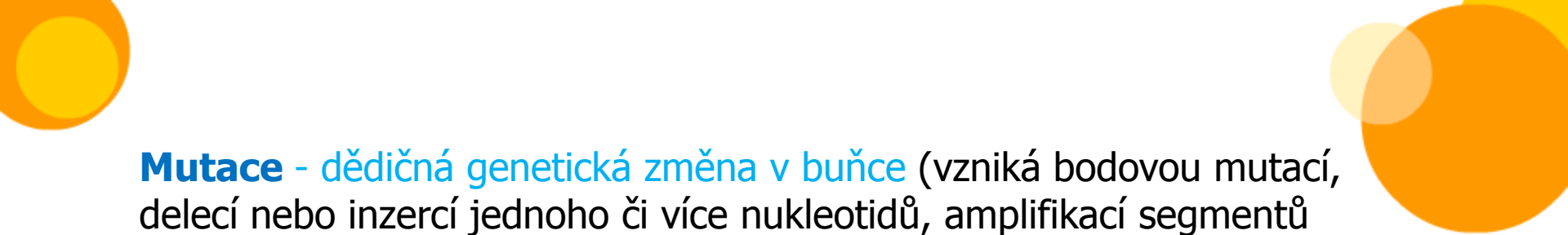


Iniciované preneoplastické buňky jsou udržovány v latentním stavu v důsledku působení těchto "přirozených" regulačních mechanismů.

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.

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 diferenciace, ztráta schopnosti apoptózy, snížení nebo inhibice mezibuněčné komunikace

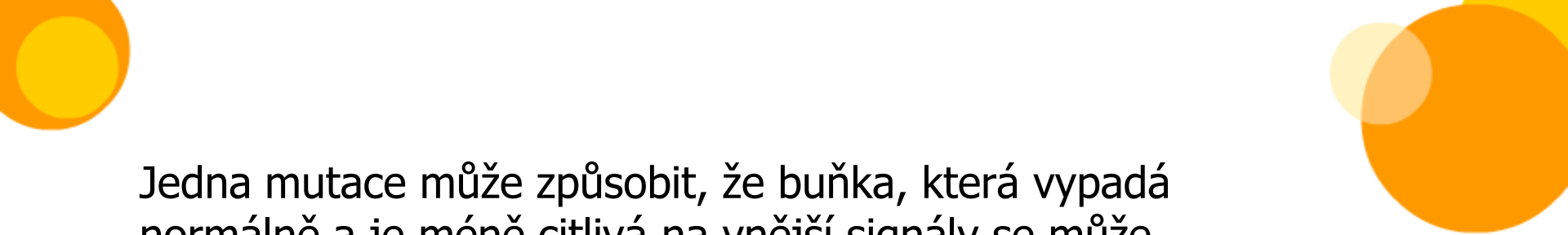
Nádory vznikají z naší vlastní tkáně.

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 poškozuje zdravou tkáň ve svém sousedství a může dále překonávat bariéry jednotlivých orgánů a **metastázování**, což znamená, že kolonizuje vzdálené tkáně.



Faktory podporující vznik nádorů

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.) získávány 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

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 (podpůrnou 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

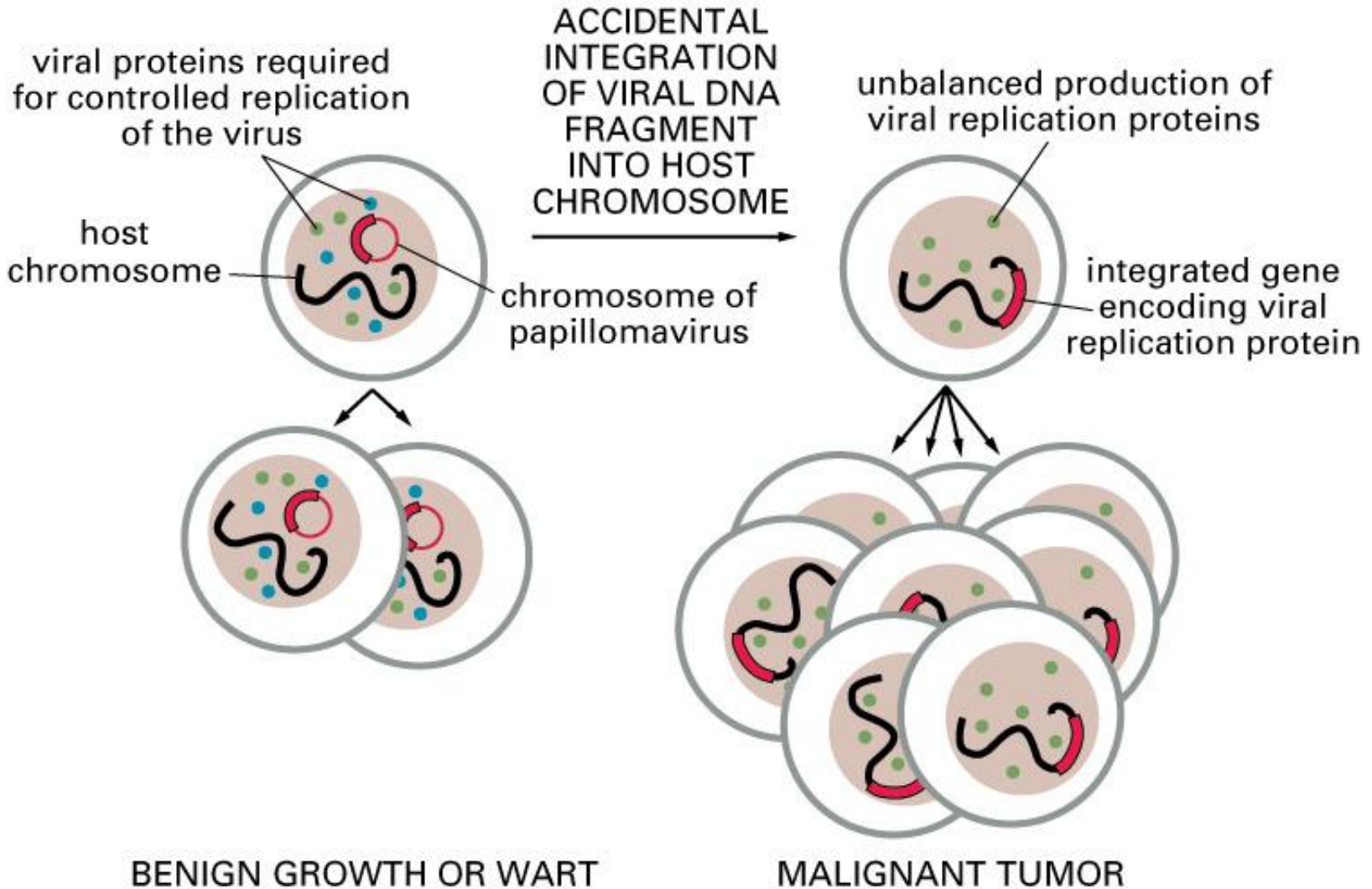


Figure 23–34. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

The slide features a white background with decorative elements consisting of several overlapping circles in shades of orange and yellow. One large orange circle is in the top-left corner, another large orange circle is in the top-right corner, and a cluster of smaller orange and yellow circles is in the bottom-left corner. A single orange circle is in the bottom-right corner.

Nádory a životní styl

Karcinogeneze a životní styl

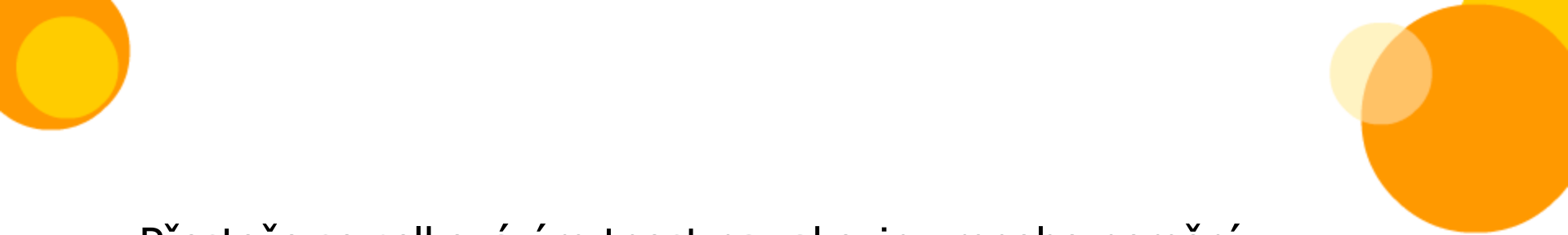
V současné době je možno v poměrně velkém rozsahu předcházet řadě nádorových onemocnění změnou životního stylu nebo lékařskými zásahy.

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.

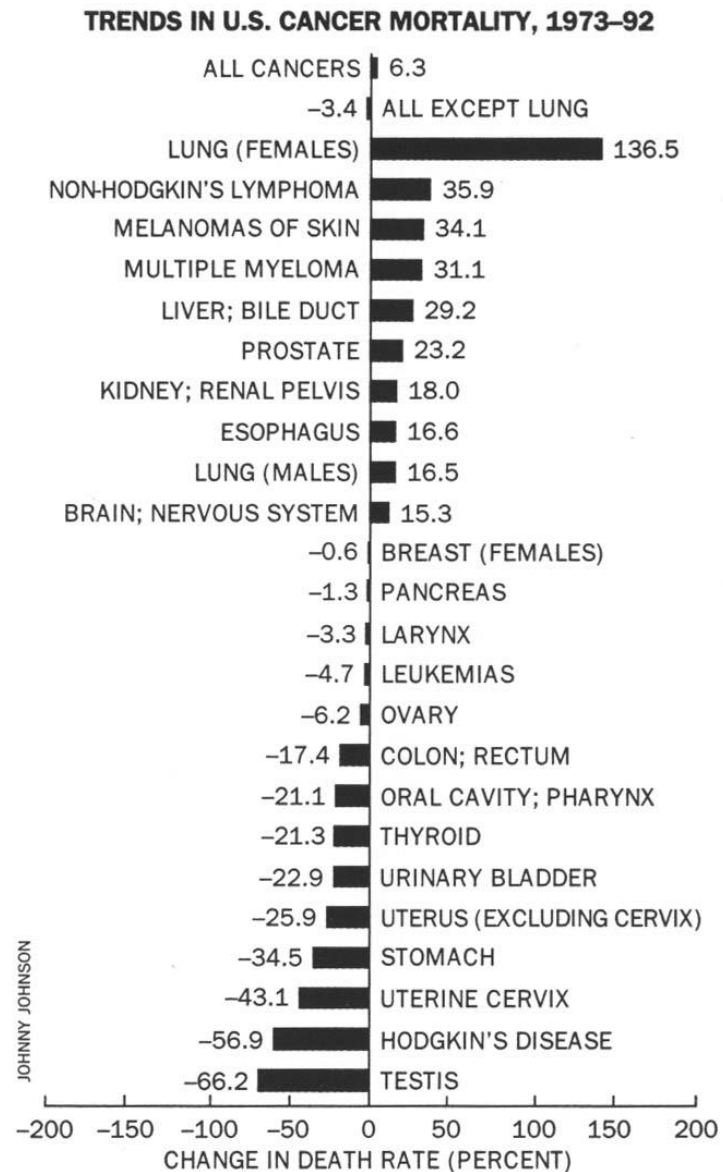


Přestože se celková úmrtnost na rakovinu mnoho nemění, **mění se spektrum nádorů způsobujících úmrtí** (např. úmrtí na Hodgkinův lymfom, nádory děložního čípku, endometria (dělohy), žaludku, recta, testes, moč. měchýře, štítné žlázy, ústní dutiny a hltanu se snížila o 15% za posledních 20 let).

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

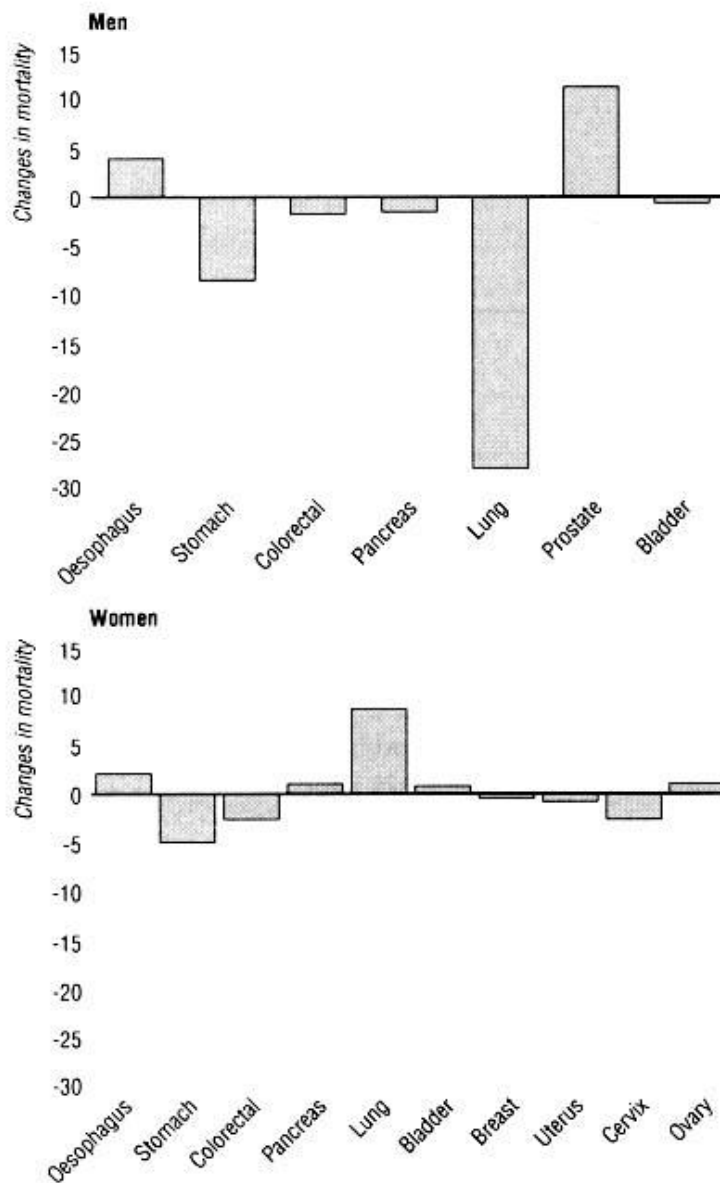
U jiných nádorů zvýšený výskyt (melanomy, mnohočetné myelomy)

Trendy úmrtnosti v USA, 1973-92



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



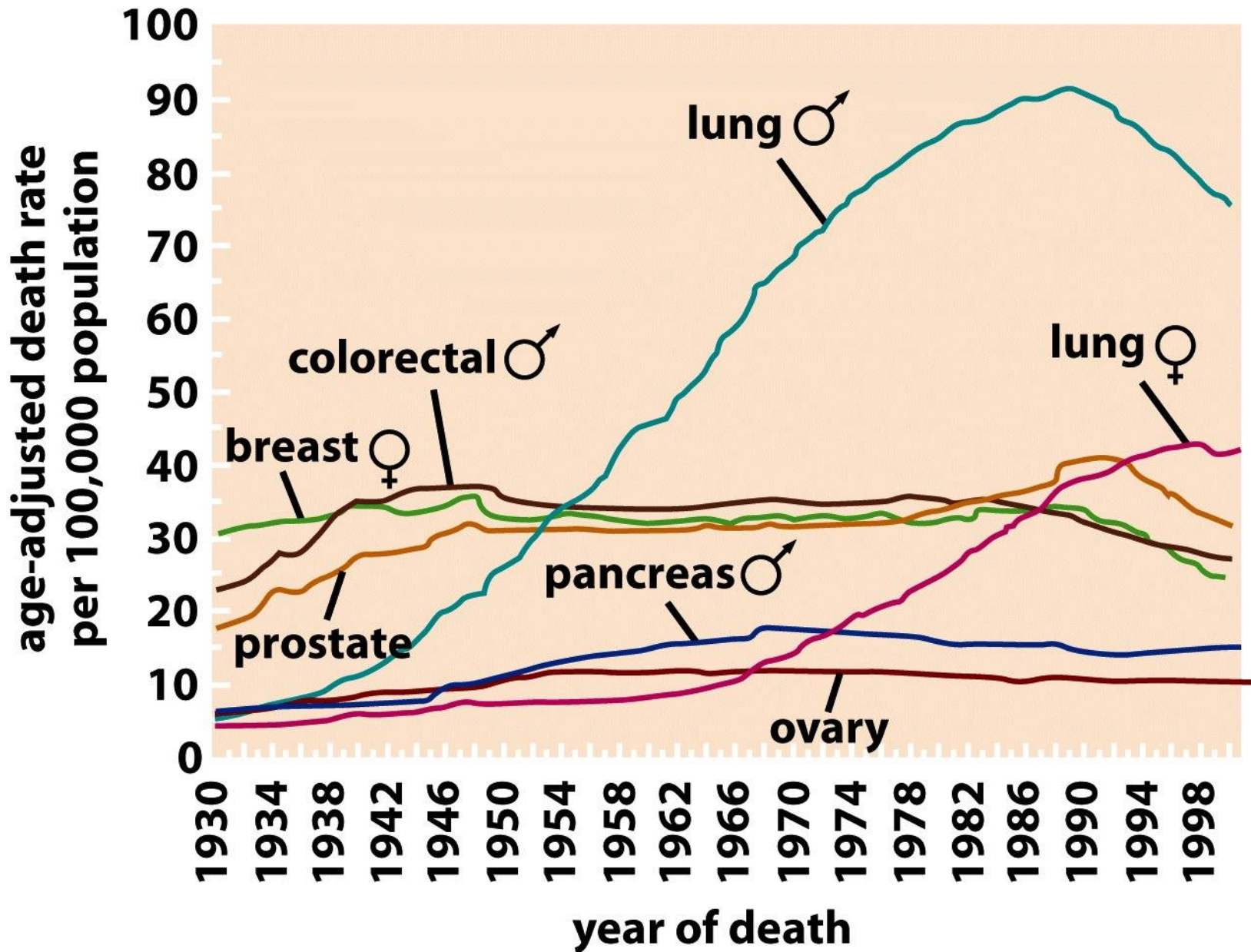


Figure 16-1b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

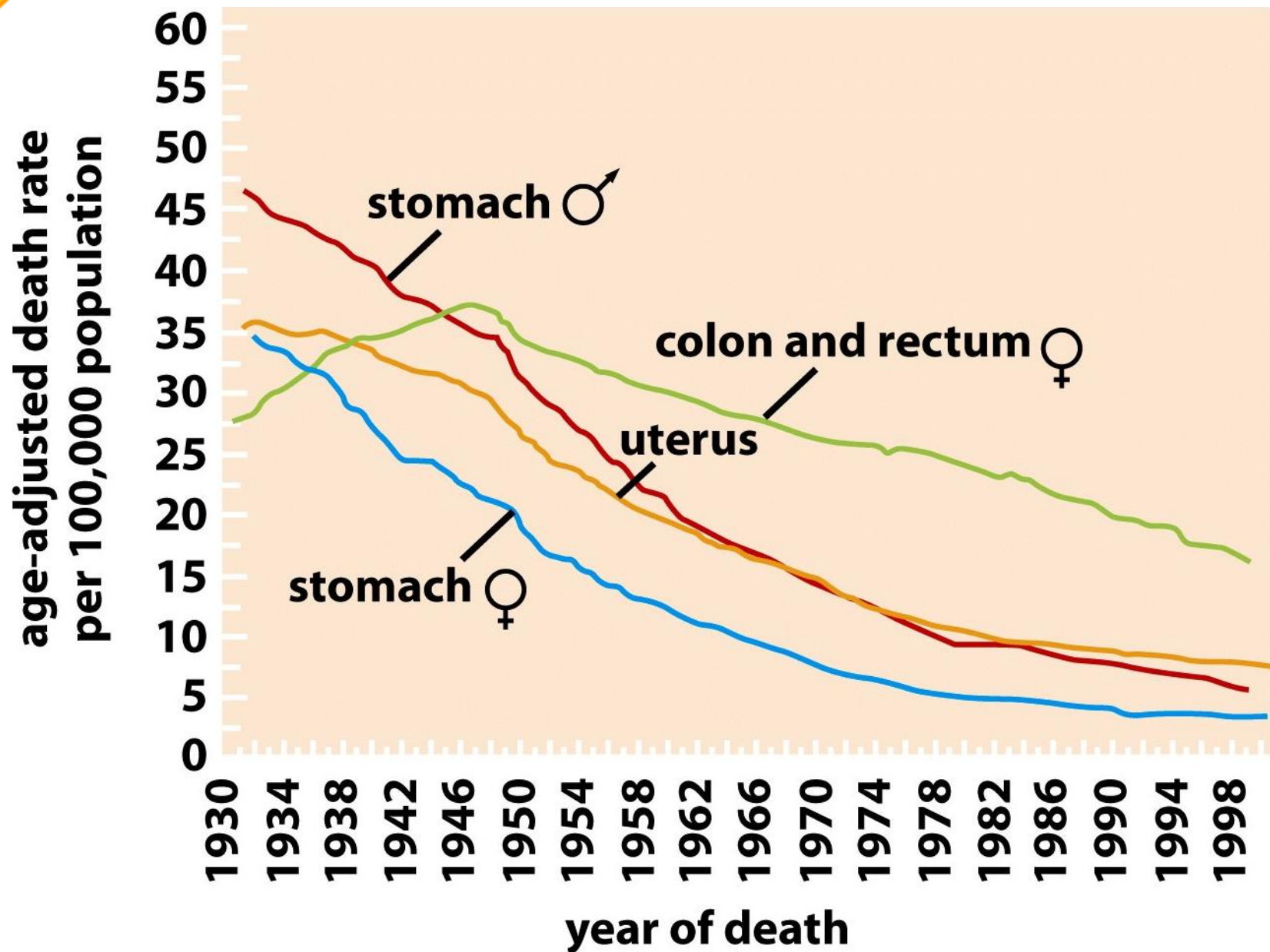


Figure 16-1a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

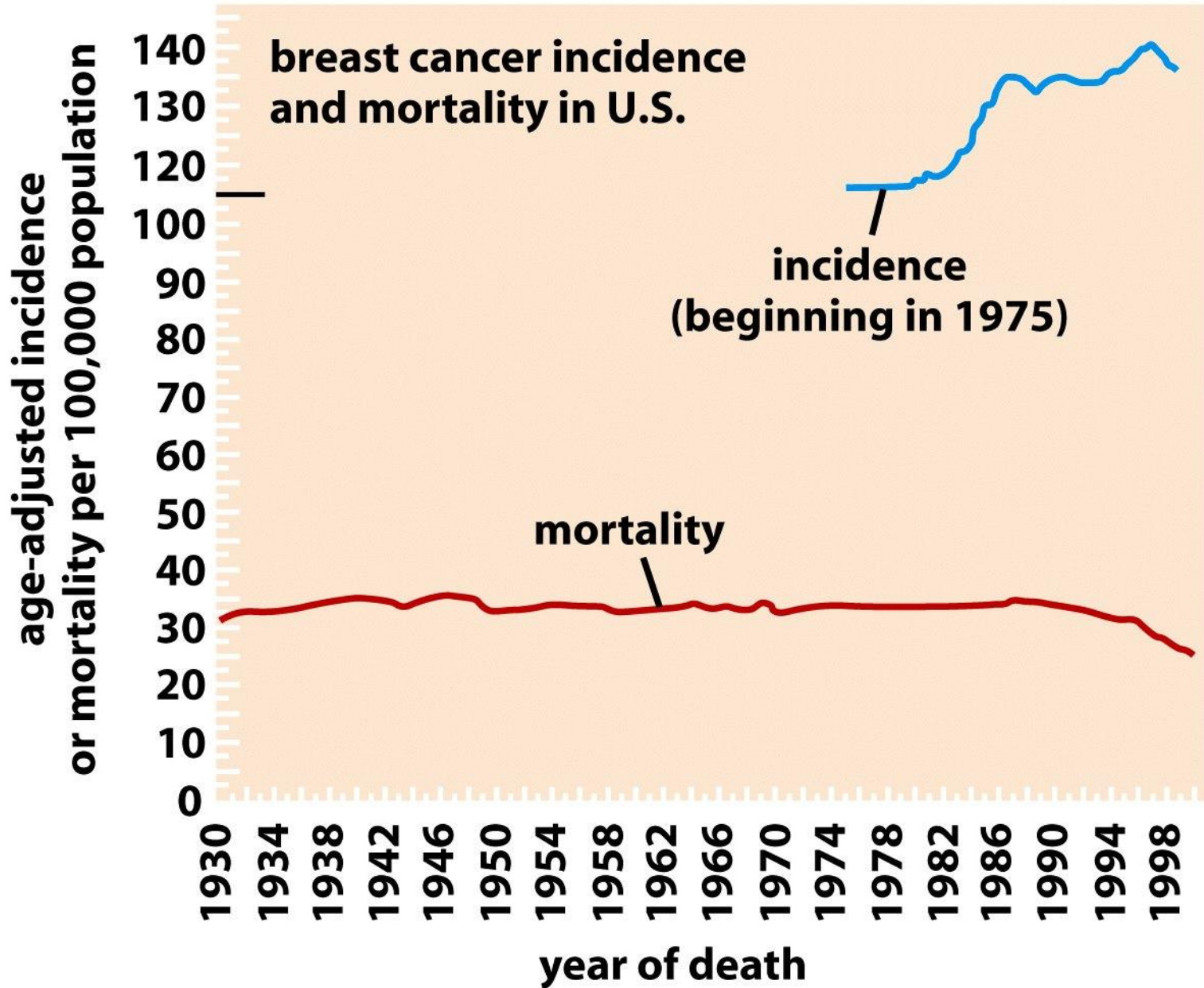


Figure 16-2 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

The background features several overlapping circles in shades of orange and yellow. A large orange circle is in the top right, a smaller yellow one is partially visible behind it. In the bottom left, there is a cluster of circles in orange, yellow, and light blue. A single orange circle is in the bottom right corner.

Škodlivé látky životního prostředí

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.

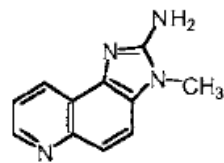
Mají přímé genotoxické účinky na DNA nebo způsobují zvýšení buněčné proliferace, inhibici apoptózy atd. (negenotoxické účinky) nebo mají oboje účinky.

Příklady

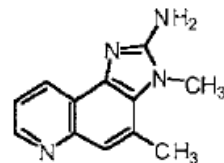
Heterocyklické aminy (HCAs) produkované při kuchyňské přípravě potravin obsahujících proteiny jako je maso a ryby - přirozený výskyt, úplné vyloučení expozice je nereálné, indukují nádory v různých orgánech (prs, tlusté střevo, prostata - patří k nejčastěji se vyskytujícím nádorům se stoupající četností).

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

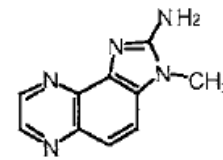
Struktura HCA



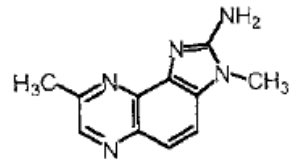
IQ



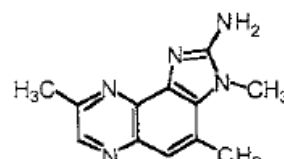
MeIQ



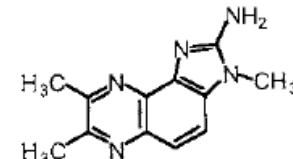
IQx



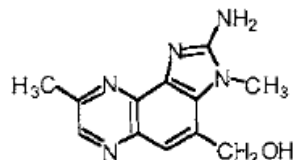
MeIQx



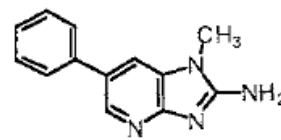
DiMeIQx



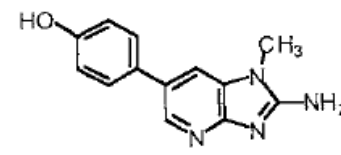
7,8-DiMeIQx



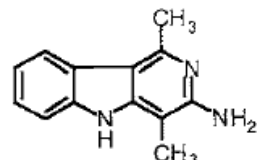
4-CH₂OH-8-MeIQx



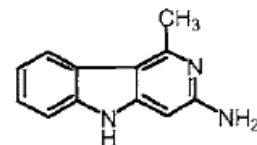
PhIP



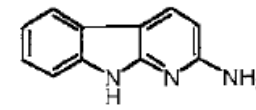
4'-hydroxy-PhIP



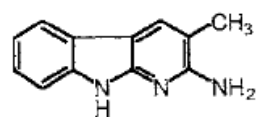
Trp-P-1



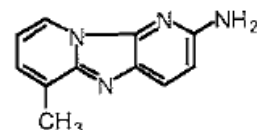
Trp-P-2



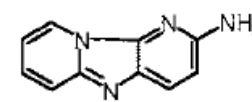
AαC



MeAαC



Glu-P-1



Glu-P-2

Mutační spektra specifických typů HCA u savčích buněk *in vitro* a *in vivo*

Table 3. Mutational spectra of MeIQ and PhIP in mammalian cells *in vitro* and *in vivo*⁴⁶⁻⁵¹⁾

HCA	Target gene	Tissue	No. of total mutations detected/analyzed	Characteristic mutation type ¹⁾ (%)	Characteristic mutation and its frequency ¹⁾ (%)	
MeIQ	Rat	H- <i>ras</i>	Zymbal gland tumor	11/14	G:C to T:A, 10 (91)	G to T at 5'-GC-3', 9 (82)
	Mouse	H- <i>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)

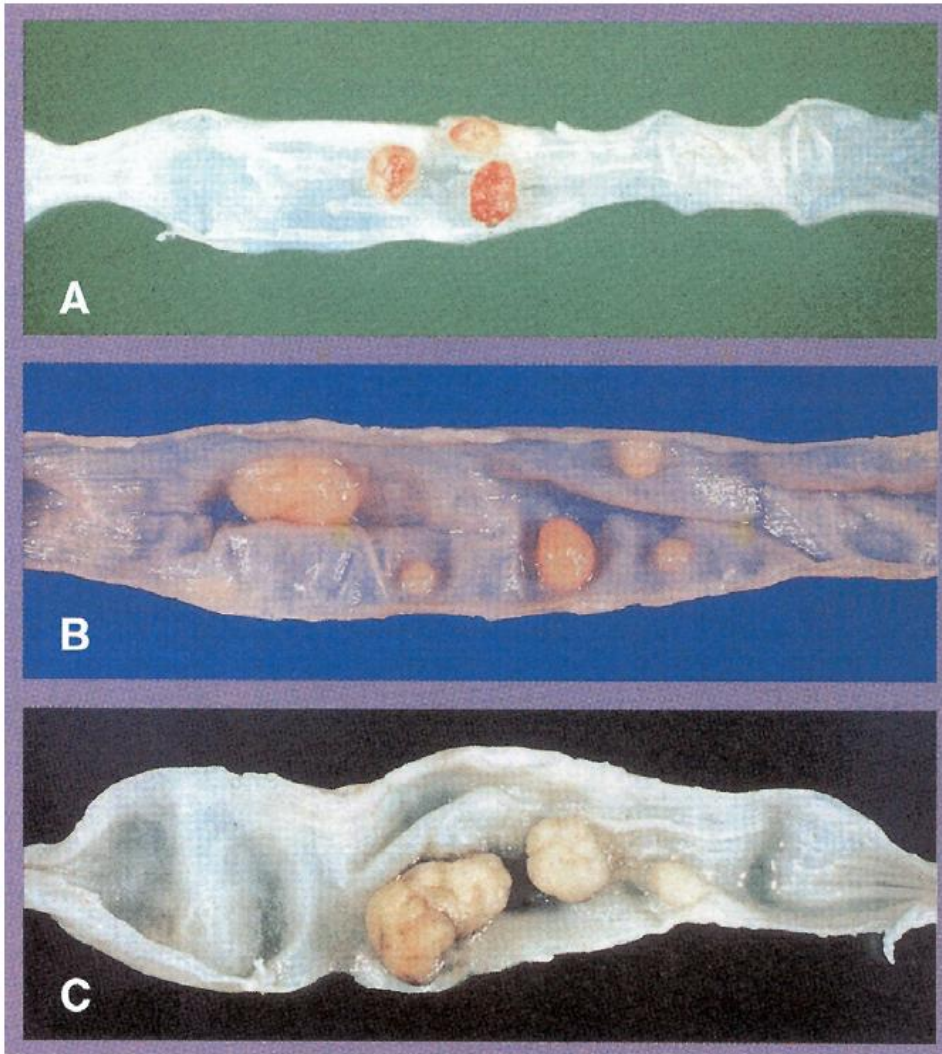
1) No. of the same type of mutations among total mutations detected.

Karcinogenita HCA u laboratorních krys a myši

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 ₁	200	89	Liver
Trp-P-2	Rat	F344	100	112	Liver, Urinary bladder
	Mouse	CDF ₁	200	89	Liver
Glu-P-1	Rat	F344	500	64	Liver, Small and large intestine, Zymbal gland, Clitoral gland
	Mouse	CDF ₁	500	57	Liver, Blood vessels
Glu-P-2	Rat	F344	500	104	Liver, Small and large intestine, Zymbal gland, Clitoral gland
	Mouse	CDF ₁	500	84	Liver, Blood vessels
A α C	Rat	F344	800	104	No tumors
	Mouse	CDF ₁	800	98	Liver, Blood vessels
MeA α C	Rat	F344	100	100	Liver
	Mouse	CDF ₁	800	84	Liver, Blood vessels
IQ	Rat	F344	300	55–72	Liver, Small and large intestine, Zymbal gland, Clitoral gland, Skin
	Mouse	CDF ₁	300	96	Liver, Forestomach, Lung
MeIQ	Rat	F344	300	40	Large intestine, Zymbal gland, Skin, Oral cavity, Mammary gland
	Mouse	CDF ₁	400, 100	91	Liver, Forestomach
		C57BL/6	300		Liver, Large intestine
MeIQx	Rat	F344	400	61	Liver, Zymbal gland, Clitoral gland, Skin
	Mouse	CDF ₁	600	84	Liver, Lung, Hematopoietic system
PhIP	Rat	F344	400	52	Large intestine, Mammary gland, Prostate, Lymphoid tissue
	Mouse	CDF ₁	400	82	Lymphoid tissue
		C57BL/6N	300	70–95	Small intestine, Lymphoid tissue

Nádory indukované HCA



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), actively. (D and E) Liver cancers induced by MeIQx in rat (D) and by IQ in monkey.

Krysí nádory kolonu (A-C), nádory jater u krys (D) a opic (E)

Množství HCA v jednotlivých typech masa

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!

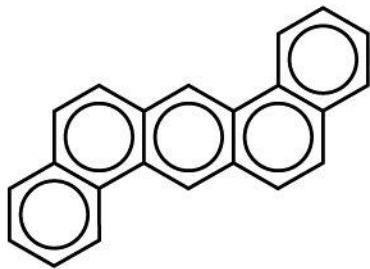
Tvorba HCA může být významně omezena např. balením masa do alufolie nebo použitím mikrovln.

Existuje řada látek, které blokují HCA karcinogenezi. např. dialyldisulfid obsažený v česneku.

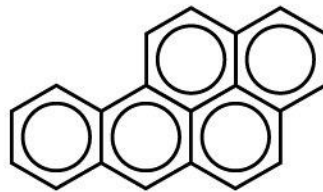
HCAs jsou zařazeny do **kategorie 2 v klasifikaci IARC.**

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

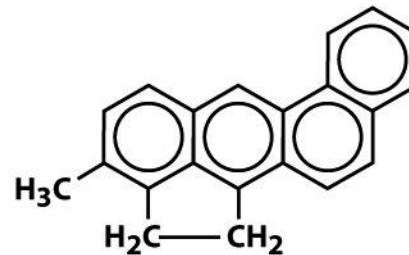
Další typy mutagenních chemických látek



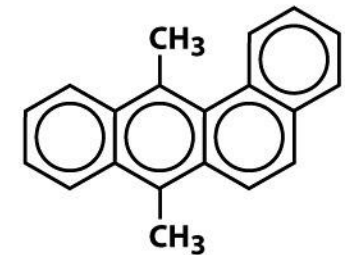
dibenz[*a,h*]anthracene



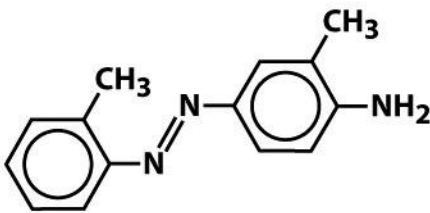
benzo[*a*]pyrene



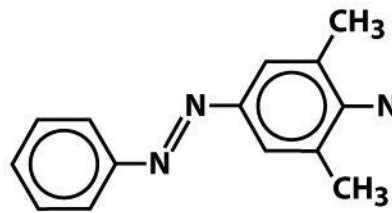
3-methylcholanthrene



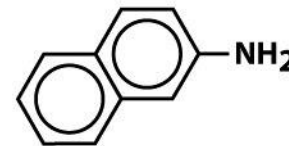
7,12-dimethylbenzo[*a*]-anthracene



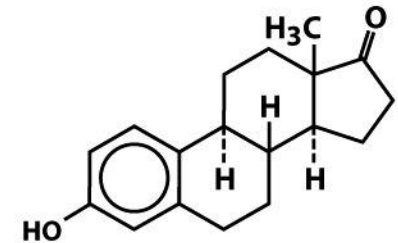
2,3-dimethyl-4-aminoazobenzene



N,N-dimethyl-4-aminoazobenzene



2-naphthylamine

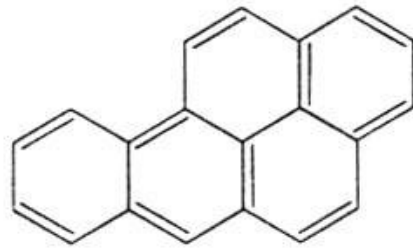


estrone

Mechanismus karcinogenní aktivity BaP u savců

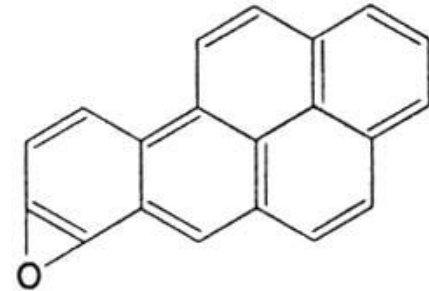
Mechanismus karcinogenní aktivity BaP u savců podle současných znalostí je následující:

a)



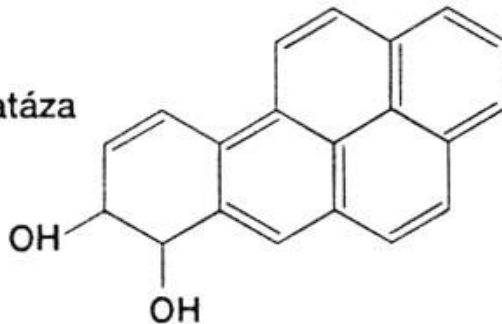
benzo[a]pyren

oxygenáza



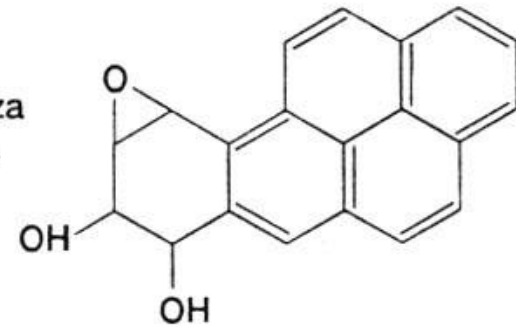
7,8-epoxy-benzo[a]pyren

epoxid - hydratáza

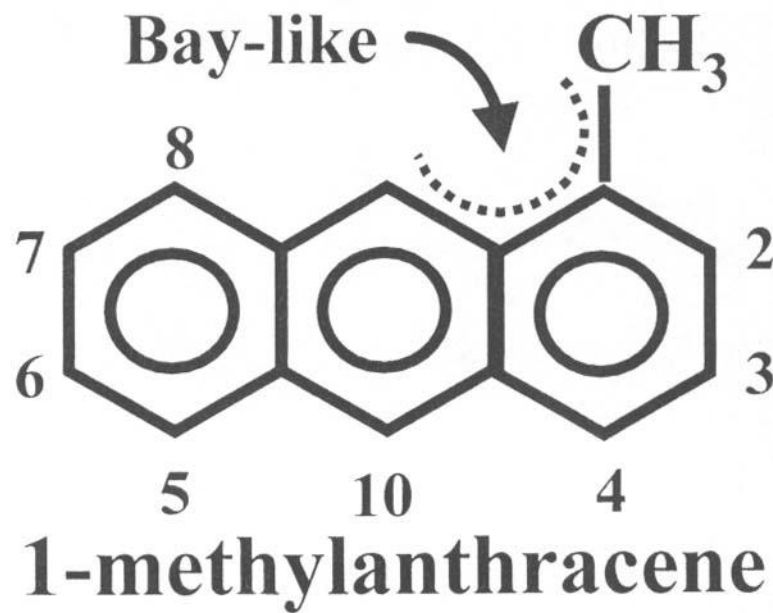
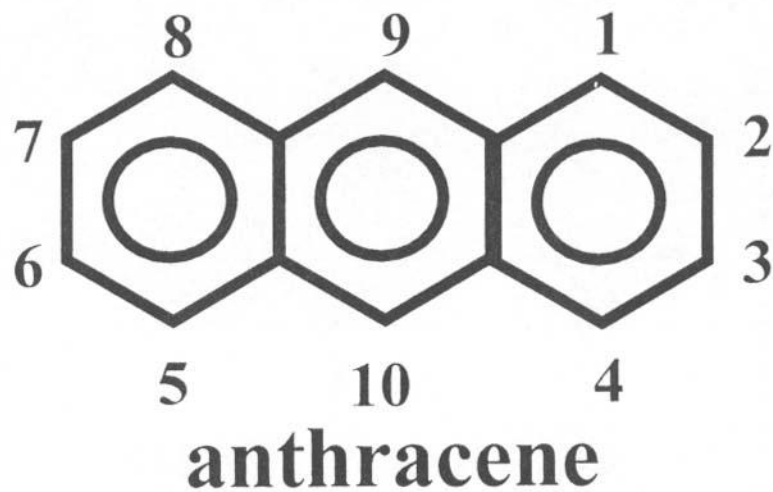


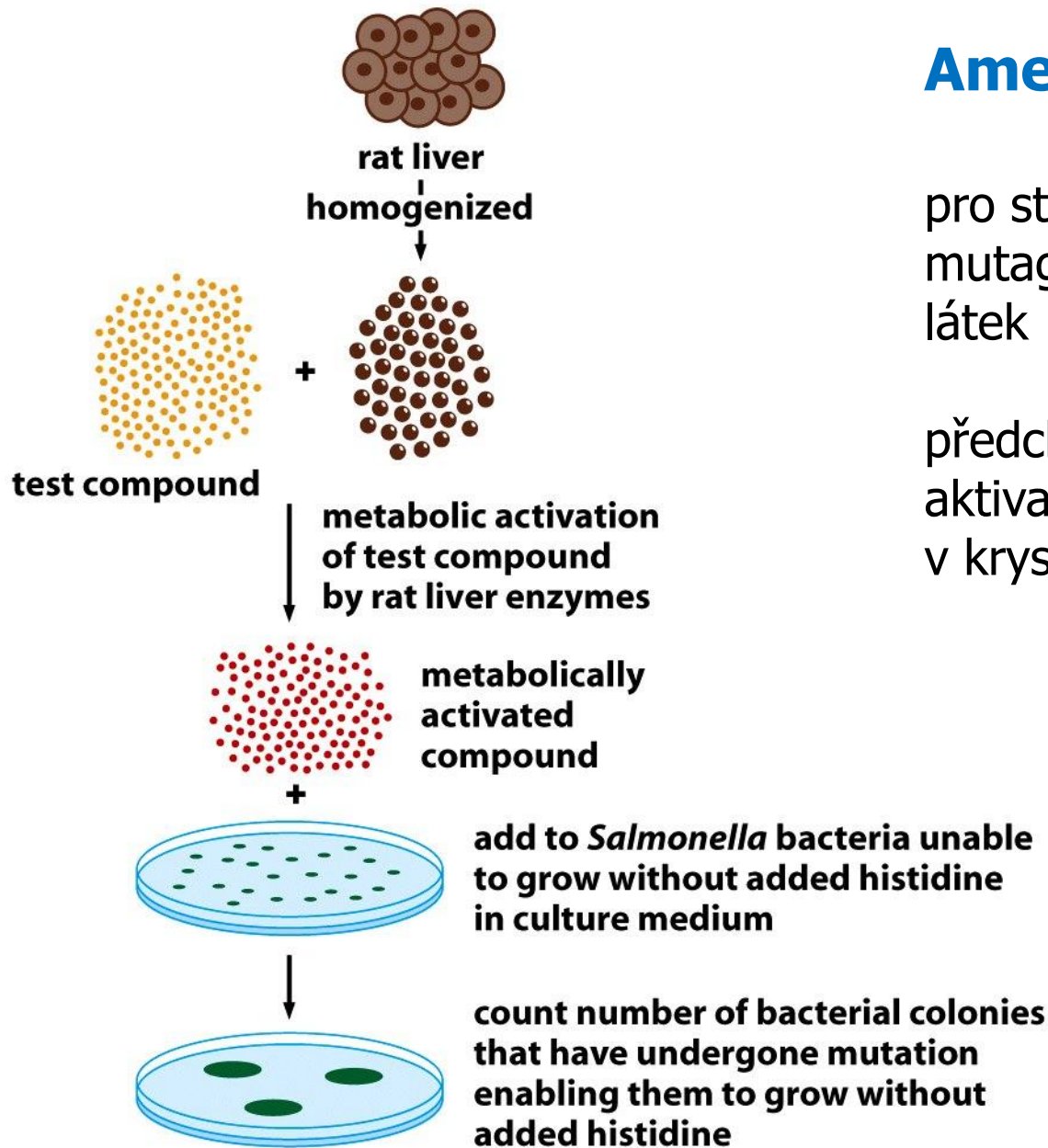
benzo[a]pyren-7,8-diol

oxygenáza



9,10-epoxy-benzo[a]pyren-7,8-diol





Amesův test

pro stanovení
mutagenních účinků
látek

předchozí metabolická
aktivace látky
v krysích játrech

Mykotoxiny

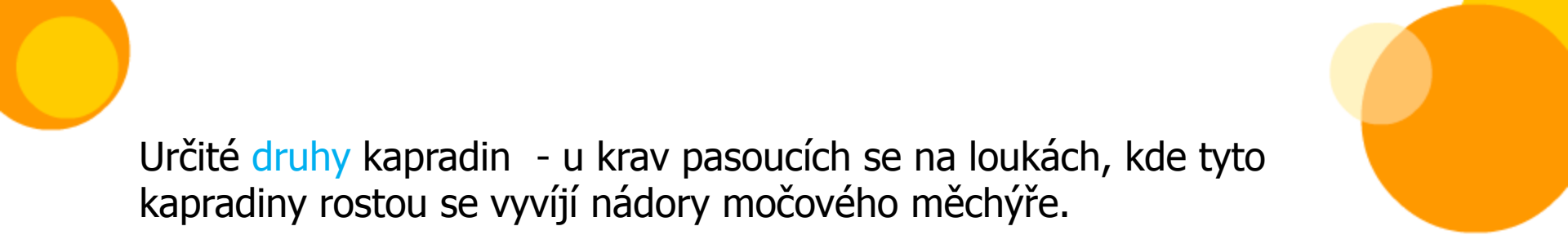
Plíseň *Aspergillus flavus* produkuje v potravinách **aflatoxin B1 (AFB1)**, který indukuje jaterní nádory u řady druhů exp. zvířat (hlodavci, opice, ryby).

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 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 vykazala 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 **2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxinu (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

Relativní riziko plicních nádorů ve vztahu k počtu cigaret vykouřených za den

Table 2.6 Relative risk of lung cancer as a function of the number of cigarettes smoked per day^a

	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

^aThe 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 ²	Ženy x 10 ²
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.

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.

Hormony

jsou důležitým faktorem pro vývoj určitých typů nádorů.

Nádory endometria, prsu a vaječnicků - 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 vaječnicků** 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 promočního „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

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 rektu

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

The slide features a white background with decorative elements consisting of several overlapping circles in shades of orange and yellow. One large orange circle with a yellow center is in the top-left corner. Another large orange circle is in the top-right corner, partially overlapping a smaller yellow circle. In the bottom-left corner, there is a cluster of circles in orange, yellow, and blue. A single orange circle is in the bottom-right corner.

Chemoprevention

Chemoprevence

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

- α -tokoferol, β -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
- Finasterid (blokuje přeměnu testosteronu na androgen) - prevence nádorů prostaty

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** metabolisme 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).

Chemoprevence

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

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.

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 ^a ↑ Alcohol ^a ↑ Salted fish ^b	↑ Smoking ^a ↑ Betel ^a ↑ EBV ^b	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	–	^c	–	–	–	–	–	–
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 ^d	↑ 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
Total (1996)		10,320					3,022 29.3%	4,187 40.6%

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

^a Mouth and pharynx; also chewing tobacco

^b Nasopharynx

^c Reliable worldwide data are not collected by IARC for this site

^d Conservative estimate based on IARC, (1993)

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
- Olivový olej a kolorekt. nádory
- 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
- Česnek a prevence nádorů

❖ **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
- 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
- Angio- a endostatiny

Výukovou pomůcku zpracovalo
Servisní středisko pro e-learning na MU

<http://is.muni.cz/stech/>

Technické řešení této výukové pomůcky je spolufinancováno Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ