

Otázky adaptace či populační selekce

MUDr. Ludmila Vodičková, CSc

Státní zdravotní ústav
Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i,



**Institute
of Experimental
Medicine AS CR, v.v.i.**

EU Centre of Excellence



Není jasné, nakolik přispívají dědičné faktory ke vzniku nádoru.
Studie na párech dvojčat měla objasnit celkový „příspěvek“ genů ke vzniku a rozvoji nádorů

Kombinované údaje od 44 788 párů dvojčat s nádory (hodnotilo se 28 orgánů)

Statistický model, který umožnil odhadnout relativní **důležitost dědičných faktorů** a **faktorů životního prostředí** ve vzniku nádorů u 11 vybraných orgánů

Závěr:

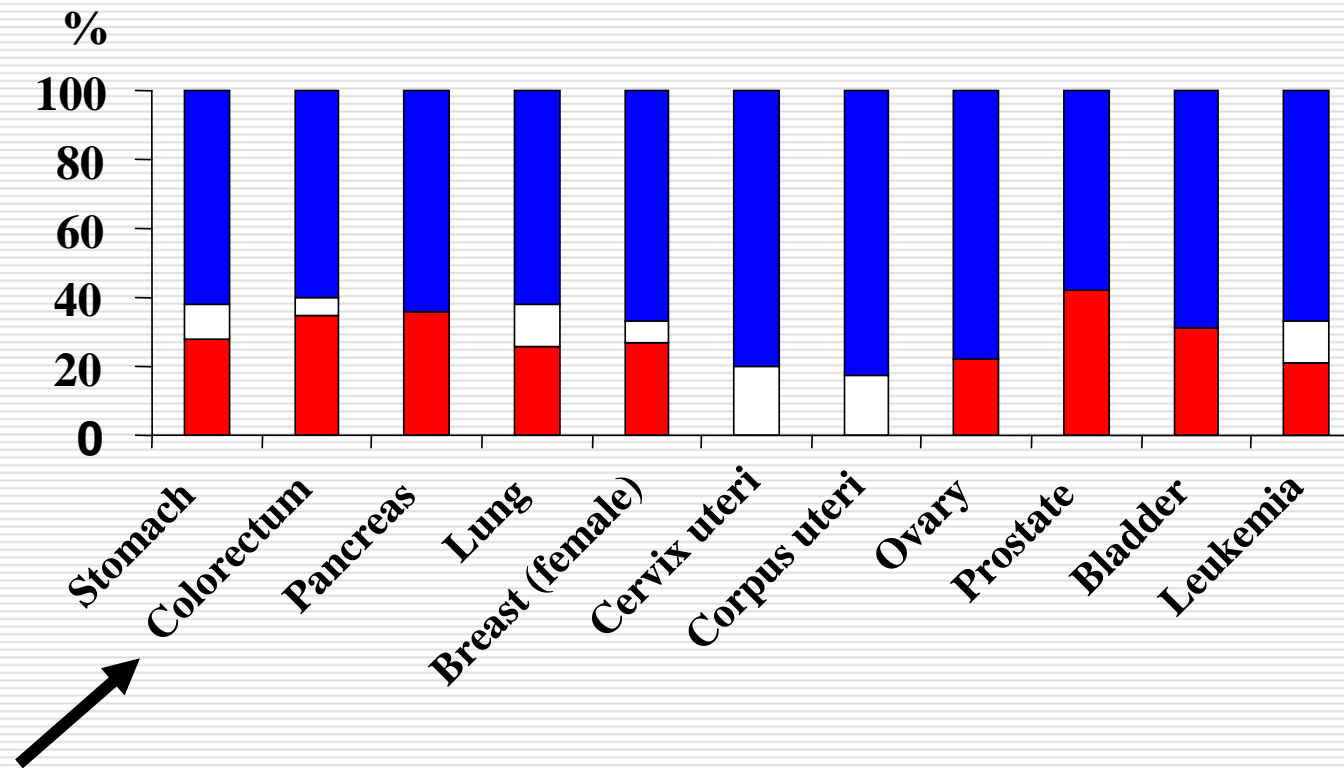
Vrozené faktory přispívají jenom malou mírou k vnímavosti vůči většině typů nádorů.

Zásadní roli hraje životní prostředí.

Lichtenstein et al, 2000, NEJM

Cancer in Sweden, Denmark and Finland: Percentage of variance

■ Genetic □ Shared environmental ■ Nonshared environmental



Lichtenstein et al, 2000, NEJM

Lze proto očekávat, že lidé pracující v chemickém průmyslu jsou vystaveni zvýšenému riziku vzniku rakoviny.

Předchozí přednáška: **zvýšená koncentrace noxy vyvolává obrannou reakci organismu** – indukci jak metabolizujících enzymů tak pravděpodobně i enzymů zodpovědných za opravu poškozené DNA.

- pro tento fakt svědčí i rozporuplné epidemiologické studie – u většiny látek se nedaří jednoznačně dokázat kauzální vztah se vznikem rakoviny

Proč tento mechanismus nefunguje i v obecné populaci?
Jaké další mechanismy ovlivňují/určují vznik rakoviny?

Vyšetřili jsme naši populaci lidí exponovaných chemickým karcinogenům na distribuci variantních alel – varianta znamená spíš nevýhodu ale může přinést i výhodu.

Počet lidí: 1160 (500 neexponovaných, 660 exponovaných)

Látky: styrén, 1,3 butadien, formaldehyd a epichlorhydrín

Vybrané, klíčové **genotypy** u hlavních drah:

1. metabolizujících enzymů
2. enzymů různých drah opravy DNA
3. enzymů regulace buněčného cyklu

Distribuce variantních alel u exponovaných a kontrolních osob

(vyjádřeno jako OR s CI 95% a chi-kvadrát test)

Biotransformační enzymy: 1

Polymorphism	Genotype	OR	CI 95%	P	χ^2	P
CYP1B1 Asn453Ser	AsnAsn	1	-	-	39.1	<0.001
	AsnSer	0.27	0.17-0.44	0.001		
	SerSer	0.16	0.06-0.41	<0.001		
CYP1B1 Leu432Val	LeuLeu	1	-	-	21.8	<0.001
	LeuVal	1.66	1.07-2.59	0.006		
	ValVal	3.99	2.18-7.33	<0.001		
CYP2E1 Ile462Val	IleIle	1	-	-	0.12	0.73
	IleVal	1.18	0.45-3.08	ns		
CYP2E1 T6235C 3'-UTR	TT	1	-	-	2.12	0.35
	TC	0.65	0.34-1.24	ns		
EPHX1 activity *	Low	1	-	-	2.24	0.32
	Medium	0.84	0.63-1.12	ns		
	High	0.77	0.51-1.16	ns		

* Deduced from combinations of *EPHX1* Tyr113His and His139Arg genotypes

Distribuce variantních alel u exponovaných a kontrolních osob

(vyjádřeno jako OR s CI 95% a chi-kvadrát test)

Biotransformační enzymy: 2

Polymorphism	Genotype	OR	CI 95%	P	χ^2	P
GSTM1 deletion	Positive	1	-	-	0.73	0.39
	Null	1.13	0.85-1.49	ns		
GSTT1 deletion	Positive	1	-	-	3.35	0.067
	Null	0.71	0.49-1.03	ns		
GSTP1 Ile105Val	IleIle	1	-	-	2.13	0.34
	IleVal	0.88	0.65-1.20	ns		
	ValVal	1.27	0.74-2.17	ns		
NQO1 Pro187Ser	ProPro	1	-	-	1.47	0.23
	ProSer	1.26	0.87-1.82	ns		
	SerSer	1.14	0.51-2.52	ns		

Distribuce variantních alel u exponovaných a kontrolních osob

(vyjádřeno jako OR s CI 95% a chi-kvadrát test)

Oprava DNA 1: dráha nukleotidní excizní opravy (NER)

Polymorphism	Genotype	OR	CI 95%	P	χ^2	P
XPD Lys751Gln					2.42	0.29
	LysLys	1	-	-		
	LysGln	1.07	0.82-1.39	0.65		
	GlnGln	0.80	0.55-1.17	0.25		
XPG Asn1104His					3.52	0.17
	AsnAsn	1	-	-		
	AsnHis	1.12	0.87-1.45	0.38		
	HisHis	0.63	0.34-1.15	0.13		
XPC Lys939Gln					6.21	0.045
	LysLys	1	-	-		
	LysGln	1.33	1.02-1.75	0.04		
	GlnGln	1.48	1.03-2.13	0.03		

Distribuce variantních alel u exponovaných a kontrolních osob

(vyjádřeno jako OR s CI 95% a chi-kvadrát test)

Oprava DNA 2: dráha bazově excizní opravy (BER)

Polymorphism	Genotype	OR	CI 95%	P	χ^2	P
<i>hOGG1</i> Ser326Cys					16.38	<0.001
	SerSer	1	-	-		
	SerCys	0.88	0.68-1.14	0.33		
	CysCys	0.18	0.07-0.45	<0.001		
<i>APE1</i> Asn148Glu					0.06	0.97
	AsnAsn	1	-	-		
	AsnGlu	0.99	0.74-1.33	0.99		
	GluGlu	1.03	0.72-1.47	0.86		
<i>XRCC1</i> Arg399Gln					10.04	0.006
	ArgArg	1	-	-		
	ArgGln	1.00	0.77-1.29	1.00		
	GlnGln	0.52	0.34-0.80	0.003		
<i>XRCC1</i> Arg194Trp					2.69	0.26
	ArgArg	1	-	-		
	ArgTrp	1.18	0.78-1.78	0.45		
	TrpTrp	3.57	0.59-21.52	0.26		
<i>XRCC1</i> Arg280His					1.73	0.42
	ArgArg	1	-	-		
	ArgHis	1.51	0.53-4.35	0.44		
	HisHis	4.86	0.27-86.1	nd		

Distribuce variantních alel u exponovaných a kontrolních osob

(vyjádřeno jako OR s CI 95% a chi-kvadrát test)

Oprava DNA 3: dráha opravy dvouřetězcových zlomů
(DSB repair pathway)

Polymorphism	Genotype	OR	CI 95%	P	χ^2	P
XRCC3 Thr241Met	ThrThr	1	-	-	3.65	0.16
	ThrMet	0.94	0.72-1.24	0.68		
	MetMet	0.65	0.41-1.02	0.06		
NBS1 Glu185Gln	GluGlu	1	-	-	0.14	0.93
	GluGln	0.95	0.73-1.24	0.71		
	GlnGln	0.98	0.64-1.49	0.92		

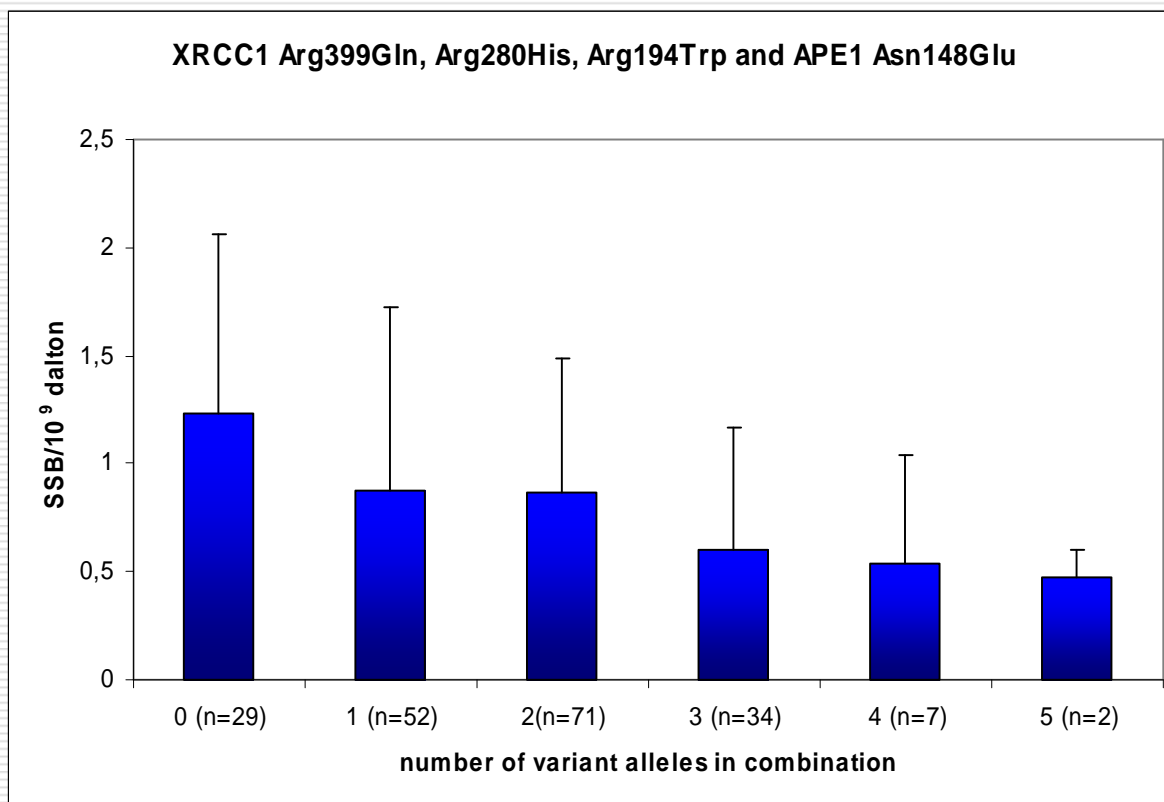
Distribuce variantních alel u exponovaných a kontrolních osob

(vyjádřeno jako OR s CI 95% a chi-kvadrát test)

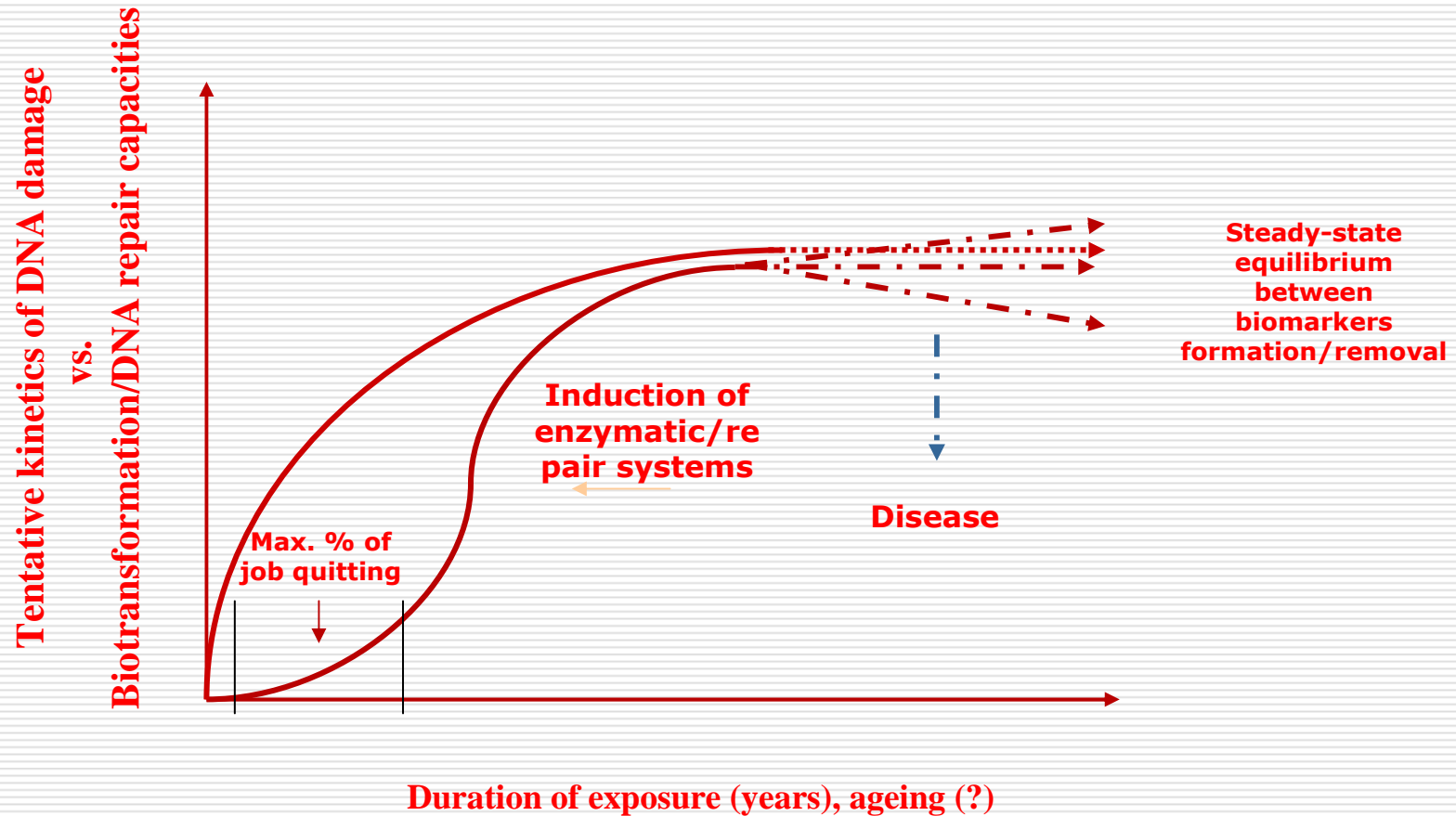
Geny v kontrole buněčného cyklu

Polymorphism	Genotype	OR	CI 95%	P	χ^2	P
CCND1 G870A					1.34	0.56
	GG	1	-	-		
	GA	0.82	0.59-1.15	0.25		
	AA	0.87	0.59-1.30	0.51		
TP53 Arg72Pro					0.14	0.93
	ArgArg	1	-	-		
	ArgPro	2.12	1.34-3.34	0.001		
	ProPro	1.07	0.45-2.51	0.89		

**Kombinace polymorfizmů bázově excizní opravy v souvislosti s
efektivitou (rychlostí) opravy DNA.
(Vodicka et al., Carcinogenesis 2007)**



Hypothetical factors affecting genotoxicity in case of exposure near to MAC



Závěr

- ❑ Existuje selekční tlak, který umožní, že lidé špatně vybavení pro chemickou zátěž v chem.průmyslu obvykle nepracují?
 - ❑ V životním prostředí se nelze příliš vyhnout –
 - ❑ nekuřáci citlivější než kuřáci → pasivní kouření dramatičtější efekt
-

□ Děkuji za pozornost

The levels of DNA damage (left) and NER capacity (right) in relation to XP polymorphisms

