

Patofyziologie refluxní choroby a Barrettova jícnu

L. Izakovičová Hollá

Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta MU

Gastroezofageální refluxní choroba (GERD) je jednou z nejčastějších chorob trávicího traktu, jejíž incidence trvale roste. Charakteristické příznaky, kterými jsou pyróza a regurgitace alespoň jednou týdně udává více než 20% obyvatel vyspělých zemí, přibližně 7% osob trpí denními potížemi [Locke et al. 1997]. **Symptomy** u GERD můžeme rozdělit na typické (pyróza a regurgitace, zejména vleže, v předklonu a/nebo při zvedání těžkých břemem) a atypické, převážně respirační (kašel, astmatické projevy, tlak na hrudníku, nauzea apod.). GERD je častější u bělochů ve srovnání s jinými etnickými skupinami, prevalence se však v poslední době zvyšuje např. u Asiatů [Fennerty 2003]. Jisté diference jsou pozorovány i mezi oběma pohlavími; GERD je běžnější u žen, avšak u mužů a starších osob se vyskytuje více komplikací.

Zdá se, že GERD není homogenní nemocí, vhodnější je na něj pohlížet jako na heterogenní skupinu chorob, které mohou mít různé příčiny a vyžadovat odlišné terapeutické přístupy. Za podskupinu GERD může být považována **neerozivní refluxní choroba jícnu** (neboli **NERD**), u níž je přítomna pouze minimální nebo žádná ezofagitida, pacienti však udávají typické příznaky gastroezofageální refluxní choroby. Naproti tomu **erozivní GERD (refluxní ezofagitida)** vede k zánětlivým změnám jícnové sliznice. Dlouhodobé dráždění sliznice může vést k dysplazii (Barrettův jícen, BE) až adenokarcinomu jícnu (EAC). Dosud však není známo, u kterých nemocných s refluxní chorobou se vyvine BE a u kterých z nich dojde až ke vzniku adenokarcinomu.

Pozorování, že **záněť** může být příčinou nádorové transformace je znám již z práce Virchowa v roce 1850 [Balkwill & Mantovani 2001]. Při zánětlivé odpovědi dochází k uvolnění řady cytokinů i chemokinů a k aktivaci buněk imunitního systému, které se kumulují v místě zánětu. Aktivované buňky vytvářejí reaktivní kyslíkové radikály (ROS), které mohou vést k aktivaci protoonkogenů na onkogeny a/nebo inaktivaci tumor

supresorových genů (příp. i k dalším mutacím v DNA). Také *epigenetické změny*, jakými jsou např. metylace DNA nebo modifikace histonů, se mohou podílet na karcinogeneze spojené s chronickým zánětem. Původní pozorování, že k zánětlivému poškození ezofageální sliznice může dojít při kyselém refluxu, které bylo publikováno již na konci 19. století a později potvrzeno Winkelsteinem (1935), se přidalo i zjištění, že kyselina chlorovodíková není jediným možným původcem erozí jícnu, protože k uvedeným změnám docházelo i po totálních gastrektomiích (Helsingen et al. 1960). Gillison et al. [Gillison et al. 1972] poukázali na důležitou roli žlučových kyselin, které jsou i dnes považovány za velmi významné při rozvoji Barrettova jícnu a adenokarcinomu esofagu [Kauer et al. 1995, Stamp et al. 2006].

Při **Barrettově jícnu** dochází k metaplasii původně dlaždicového epitelu, který je nahrazen intestinálním cylindrickým epitelem. První zprávu o jícnech s aborálně přítomným cylindrickým epitelem publikoval hrudní chirurg Norman Barrett již v roce 1950, proto nese onemocnění jeho jméno. Makroskopicky se jeví v endoskopickém obraze jako plamenové výběžky cylindrického epitelu do jícnu, v histologickém obraze nalezneme v místě postižení cylindrický epitel se střevními pohárkovými buňkami v různém rozsahu. Původně se BE dělí na 2 podskupiny podle délky segmentu cylindrického epitelu: s krátkým (méně než 3 cm) a dlouhým (více než 3 cm) segmentem, který se považoval za malignější. V současné době se na délku BE pohlíží identicky a závažnost se hodnotí dle tzv. „Pražských kritérií“ jako obvod (circumference – C) a maximum postižení (M) endoskopicky vizualizovaného BE a jeho hranice. Barrettův jícen se vyskytuje zhruba u 10% pacientů vyšetřovaných pro refluxní potíže [Westhoff et al. 2005] a bývá náhodným nálezem také u cca 1% osob při endoskopickém vyšetření jícnu. Bohužel, symptomy GERD jsou špatným prediktorem přítomnosti BE [Eloubeidi et al. 2001, Conio et al. 2002]. Naproti tomu, četnost symptomů a jejich chronicita (počet let s refluxem) koreluje s rizikem rozvoje dysplastických změn [Eisen et al. 1997]. BE je 3krát častější, trvá-li reflux 1-5 let, 5krát častější, trvá-li reflux 5-10 let a 6,5krát častější, trvá-li reflux 10 a více let. Jedním z významných faktorů pro rozvoj Barrettova jícnu i EAC je centrální obezita [Edelstein et al. 2007, Corley et al. 2007], dalšími rizikovými faktory jsou věk, pohlaví a etnický původ; bílí muži staršího věku mají vyšší riziko rozvoje BE, předpokládá se vliv genetických faktorů. Dalšími vyvolávajícími faktory mohou být kouření a výživa [Gerson et al. 2002]. Také hiátová hernie je asociována s rozvojem nejenom GERD, ale i BE. Dalším uvažovaným faktorem je infekce *Helicobacter*

pylori, která může snižovat aciditu žaludeční šťávy. Zejména ve východní Asii, ale i v USA a Evropě koexistující infekce *H. pylori* zabraňuje rozvoji erozivní gastritidy a dokonce BE [Vaezi et al. 2000]. Klesající prevalence infekce touto bakterií ve vyspělých zemích je časově asociována se zvyšující se incidencí komplikací GERD, včetně BE. Nezanedbatelnou roli při rozvoji BE však bude hrát genetická dispozice jedince, protože u mnoha pacientů se při refluxu rozvíjí závažná erozivní ezofagitida, ale ne Barrettův jícn. Přesný mechanismus původu buněk cylindrického epitelu u BE je dosud neznámý. Předpokládají se minimálně 2 možné zdroje buněk pro intestinální metaplazii: jednou z možností je, že se diferencované buňky dlaždicového epitelu přímo přemění na cylindrický epitel. Paradigmatem pro „přímou konverzi“ jsou poznatky získané při pozorování normálního vývoje myšího jícnu, kdy při embryogenezi část primitivních cylindrických buněk exprimuje markery jak pro dlaždicový (cytokeratin 14), tak i cylindrický (cytokeratin 8) epitel. Opačná transformace diferencovaných buněk dlaždicového epitelu na buňky epitelu cylindrického by mohla vysvětlit změnu pozorovanou u BE, i když se zdá nepravděpodobné, že by diferencované buňky jícnu získaly fenotyp kmenových buněk střeva. Další možností je přeměna kmenových buněk jícnu na střevní kmenové buňky. Jejich následná diferenciací a proliferací do buněk progenitorových vede ke tvorbě typické tkáně v jícnu u pacientů s BE. Existují minimálně 3 uvažované zdroje těchto kmenových buněk: vlastní kmenové buňky dlaždicového epitelu lokalizované v interpapilární bazální zóně epitelu [Seery 2002], kmenové buňky vývodů submukózních žlázek [Glickman et al. 2001] a kmenové buňky žaludku migrující do oblasti gastroesofageální junkce, které však opět nevysvětlují „intestinální“ typ metaplazie sliznice.

Pacienti s Barrettovým jícnem mají mnohonásobně vyšší riziko rozvoje **adenokarcinomu jícnu** (EAC). Původní údaje o incidenci rozvoje adenokarcinomu jícnu (EAC) na podkladě BE byl 1% a více/rok, současné odhady jsou nižší (cca 0,5%/pacienta/rok) [Drewitz et al. 1997]. I přes to se incidence AEC v posledních desetiletích v západních zemích zhruba zčtyřnásobila. Rizikovými faktory jsou věk, etnický původ a obezita (vyskytuje se častěji u obézních bělošských mužů nad 65 let), dále přítomnost těžkého a dlouhotrvajícího refluxu. Přibližně 40% nemocných s adenokarcinomem jícnu však nemá anamnézu refluxu. K dalším faktorům, které jsou obecně spojovány se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu, patří kouření a požívání alkoholu [Avidan et al. 2002].

GERD (i jeho komplikace jakými jsou BE a EAC) patří k onemocněním, které označujeme jako multifaktoriální, neboli komplexní. Jsou to choroby, na jejichž patogenezi

se podílí více genů v kombinaci s faktory zevního prostředí. Jejich **dědičnost** tudíž není mendelovská, přesto však lze sledovat zvýšený výskyt onemocnění v určitých rodinách (familiární agregace), což poukazuje na podíl genetických faktorů v patogenezi. Prokáže-li se, že u onemocnění s vlastnostmi komplexního znaku hraje dědičnost podstatnou roli, pak dalším krokem je mapování a identifikace účastnících se genů. Zásadními otázkami genetiky komplexních nemocí jsou tedy otázky: a) které geny se účastní na vzniku/rozvoji dané nemoci, b) které jejich varianty mají nejdůležitější roli. Pro lokalizování a určení genů predisponujících ke komplexním onemocněním existuje celá řada metod, z nichž každá má určité výhody a nevýhody. V zásadě lze metodologicky vyjít ze dvou přístupů: z *vazebných* nebo *asociačních studií*; dle rozsahu lze sledovat buď jeden nebo více kandidátních genů (tzv. „*candidate gene approach*“) nebo pracovat s celým genomem (tzv. „*genome-wide approach*“). Principiálně se asociační a vazebný přístup zásadně liší; zatímco první srovnává výskyt příslušného genetického znaku mezi fenotypicky odlišnými nepříbuznými osobami (tzv. studie případy-kontroly, „*case-control*“), druhá sleduje přenos genetického a fenotypového znaku v postižených rodinách. Vazebné („*linkage*“) studie lze dále dělit na parametrické a neparametrické („*allele sharing methods*“), asociační studie mohou být retrospektivní, prospektivní nebo ve formě tzv. testu nerovnováhy přenosu („*transmission disequilibrium test*“, TDT). Cílem genetického výzkumu komplexních, multifaktoriálně podmíněných nemocí, je prostřednictvím průkazu pozitivní vazby nebo asociace určitého parametru s nemocí nalézt rizikové, příp. protektivní varianty zvyšující nebo naopak snižující náchylnost ke vzniku, příp. rozvoji studované nemoci. Pro vazebnou analýzu je nutné předem znát (nebo odhadnout) typ dědičnosti a potom spočítat rekombinantní a nerekombinantní potomky. Pak je možné: a) zjistit, zda existuje genetický lokus, který s nemocí rekombinuje s frekvencí θ nižší než je 50%, což je frekvence očekávaná u lokusů, které nejsou ve vazbě a b) odhadnout hodnotu θ , která dává nejvyšší **lod skóre** (tzv. θ_{max}). Tento přístup je tedy založen na předpokladu určitého typu dědičnosti, což při aplikaci na analýzu komplexních nemocí (resp. znaků) naráží na celou řadu problémů. Síla asociace u asociačních studií je vyjadřována podílem nadějí („*odds ratio*“) vypočítaným z frekvence dané alely u pacientů a kontrol ($OR = ad/bc$, kde a = počet pacientů s danou alelou, c = počet kontrol s danou alelou, b = počet pacientů bez dané alely a d = počet kontrol bez dané alely). Je-li frekvence studované alely shodná u pacientů i kontrol, je podíl nadějí roven 1. Varianty asociační studie označované jako přímé studují konkrétní substituce, u nichž se předpokládá přímý, kauzální efekt na fenotyp. Naproti tomu, tzv. nepřímé asociační studie využívají představu, že alely

v okolí kauzální alely segregují společně (v tzv. haplotypovém bloku) a markery v dané oblasti jsou v kompletní vazebné nerovnováze („linkage disequilibriu“, LD) s kauzální záměnou; pro průkaz asociace tedy není rozhodující samotný efekt záměny, ale její blízkost s příčinnou variantou. Otázka stanovení kauzality nalezeného vztahu je však mnohem složitější; žádná z uvedených metod ji není schopna přímo potvrdit. Při analýze komplexních chorob je v současné době dávána přednost studiím asociačním (i přes nevýhodu problematického výběru kontrolní skupiny), což souvisí s charakterem těchto nemocí (hlavně s polygenním typem dědičnosti, účastí alel s převážně „malým“ efektem, pozdní klinickou manifestací, která omezuje dostupnost analýzy postižených příbuzných), ale zejména s důležitou rolí faktorů zevního prostředí, které lze vazebnými studii jen velmi obtížně studovat. Z toho, co již bylo řečeno o etiopatogenezi multifaktoriálně podmíněných nemocí je zřejmé, že genetická predispozice je ovlivňována řadou lokusů, které mohou navíc navzájem složitě interagovat. Z toho je zřejmé, že izolovaně studovaná genetická varianta nemusí být sama o sobě asociována s daným fenotypem, příp. danou chorobou, což může být důvodem, proč nalzáme řadu inkonzistentních výsledků analýz jednotlivých SNPs v různých studiích. Tendence zcela jednoznačně směřují ke studiím komplexnějším – haplotypovým, příp. celogenomovým, které jsou schopny analyzovat současně tisíce až desetitisíce markerů pro daný fenotyp. Tato strategie obchází jednu z nevýhod asociačních studií kandidátních genů, protože nepracuje s předpokladem vztahu toho kterého genu k nemoci. Její nevýhodou je však analýza velkého množství genových variant na souborech čítajících relativně málo osob, což vede ke zvýšení pravděpodobnosti falešně pozitivních výsledků. Běžně používané metody pro korekci mnohonásobných srovnání (např. Bonferoniho korekce, Holmova metoda apod.) jsou v této situaci při interakci závislých proměnných hodně konzervativní a nepřesné. Z výše uvedeného vyplývá, že ačkoliv jsou již dostupné molekulárně-genetické metody, které jsou schopny kapacitně analyzovat obrovské množství markerů v krátkém čase, „ideální“ statistické programy k hodnocení takto získaných dat dosud nejsou k dispozici (problematika minimalizace pravděpodobnosti falešně pozitivních výsledků při vysokém počtu analyzovaných variant na malém počtu osob, hodnocení interakčních efektů mezi jednotlivými geny a genovými variantami a prostředím). Z novějších metod je možno zmínit tzv. metody multilokusové, které jsou používány relativně krátce a na jejichž hodnocení je příliš brzy.

Přesné **molekulární změny**, ke kterým dochází při přechodu GERD k refluxní ezofagitidě, BE a EAC nejsou dosud známy, předpokládá se důležitá úloha genů podílejících se na metabolizaci xenobiotik [Bull et al. 2009]. Primární ochranu proti tkáňovému poškození xenobiotiky zajišťují enzymy I. a II. fáze detoxifikace. Enzymy I. fáze zahrnující cytochrom P450 (CYP) a mikrosomální epoxidové hydrolázy (mEH) jsou přítomny v celém organismu, ale primárně jsou exprimovány v gastrointestinálním traktu, játrech, ledvinách a plicích. Mezi konjugační enzymy II. fáze řadíme např. quinon oxidoreduktázu (NQO), N-acetyltransferázy (NAT) a glutation S-transferázy (GST).

CYP1A enzymy metabolizují aromatické uhlovodíky přítomné v polutantech (např. cigaretovém kouři). Nejvyšší exprese je nalézána v plicích a placentě. Gen pro CYP1A1 je lokalizován na chromozomu 15 v regionu q22-q24 a obsahuje řadu polymorfizmů. Dva z nich, které zvyšují expresi genu, leží v exonu 7 (Ile462Val, A/G) a v 3'oblasti (6235T/C). Obě varianty jsou v bělošské populaci relativně vzácné (0,6% a 1,2%), čtenější jsou u Asiatů (4,9% a 14%). Dosud 3 studie analyzovaly uvedené 2 varianty ve vztahu k EAC a pouze 1 práce se zabývala polymorfizmy v CYP1A genu ve spojitosti s BE. Získané výsledky byly velmi variabilní a pouze v jedné studii byla popsána signifikantní asociace s EAC [van Lieshout et al. 1999].

mEH kódovaná EPHX1 genem, hydrolyzuje polycyklické aromatické uhlovodíky, ale může také vytvářet toxicitější a mutagenní produkty. Expresa EPHX1 genu je nejvyšší v ledvinách, játrech, plicích a epiteliálních buňkách. Uvedený gen leží na chromozomu 1 v pozici q42.1. Polymorfismus Tyr113His v exonu 3 redukuje enzymatickou aktivitu o 40-50%, varianta His139Arg v exonu 4 naopak enzymatickou aktivitu o cca 25% zvyšuje. Oba SNPs byly asociovány s orofaryngeálním karcinomem, esofageálním dlaždicobuněčným karcinomem, nádory plic, kolorekta a jater. Frekvence minoritních alel je v bělošské populaci 34% a 19%, u Asiatů 51% a 14%. Dosud byly publikovány 2 studie analýzy EPHX1 variant s BE a EAC, které našly asociaci Tyr113His varianty se zvýšeným rizikem EAC a His139SArg polymorfizmu s nižším rizikem EAC [Casson et al. 2003, Casson et al. 2006].

NAD(P)H: quinone oxidoreduktáza (NQO1) detoxifikuje quinony při oxidaci benzenu a chrání buňky před poškozením volnými radikály. Je exprimována ve všech tkáních při působení oxidačního stresu a zejména v nádorových tkáních prsu, pankreatu, kolorekta a jícnu. Gen pro NQO1 leží na chromozomu 16q22.1 a obsahuje řadu polymorfizmů. Záměna

C za T v pozici -609 mění aminokyselinu prolin za serin a vzácní homozygoti (Ser/Ser) vykazují pouze 2-4% enzymatické aktivity běžného homozygota [Siegel et al. 1999]. Frekvence minoritní alely v bělošské populaci kolísá mezi 12-23%, u Asiatů je dvojnásobná (35-61%). Existuje několik studií, které poukazují na rizikovost/protektivitu uvedeného polymorfizmu u BE a EAC [Sarbia et al. 2003, von Rahden et al. 2005, di Martino et al. 2007].

NAT1 katalyzuje detoxifikaci xenobiotik pomocí N-acetylace. Snížená aktivita enzymu byla asociována s karcinomem močového měchýře, naopak „rychlá“ acetylace s nádory kolorekta, příp. karcinomem prsu a plic. Gen pro NAT1 leží na chromozomu 8p21.3-23 a obsahuje řadu inzercí a delecí, které spolu se substitučními variantami vytváří více než 24 různých alel, z nichž některé jsou spojeny se zvýšenou, jiné se sníženou aktivitou tohoto enzymu. Frekvence „běžné“ (wild) alely v bílé populaci kolísá mezi 44-62%, u Asiatů je přítomna ve 38%. Jedna z četnějších alel se sníženou aktivitou – NAD1*10 – se v bělošské populaci vyskytuje s frekvencí kolem 16-20%, u Asiatů mezi 30-35%. Dosud publikovaná práce nepotvrdila vztah NAT1 polymorfizmů k náchylnosti ke vzniku EAC [Wideroff et al. 2007].

GST je skupinou enzymů, které byly u refluxní ezofagitidy, BE a EAC nejvíce studovány a asociovány také s nádory hlavy a krku, plic a močového měchýře. Ačkoliv jde o ubikvitárně exprimované enzymy, nejvyšší exprese byla pozorována v játrech, plicích a horních partiích trávicího traktu. Je známo 6 rodin GSTs, mezi nimi např. theta (GSTT1), mu (GSTM1 a GSTM3) a pi (GSTP1). Gen pro GSTP1 leží na chromozomu 11p12, dva polymorfizmy v tomto genu spojené se záměnou aminokyseliny (Ile105Val a Ala114Val) byly asociovány se sníženou enzymatickou aktivitou. Gen pro GSTT1 je lokalizován na chromozomu 22q11.2 a geny pro GSTM1 a GSTM3 na chromozomu 1p13.3. U obou GSTT1 a GSTM1 genů nalézáme deleční polymorfizmus, spojený u homozygotů se ztrátou enzymatické aktivity (GSTT1 null a GSTM1 null). GSTM3 gen je v těsné vazbě s GSTM1 a jeho 3 bp deleční mutace v 6. intronu také vede ke ztrátě funkce. Frekvence menšinových alel pro GSTP1 lokus je cca 31% u bělochů a 17% u Asiatů, frekvence GSTM1 (null) genotypu kolísá mezi 42-57% v bílé a 42-54% v asijské populaci, naproti tomu frekvence GSTT1 (null) genotypu je mezi 13-26% u bělochů a 35-53% u Asiatů. Minoritní alela varianty v genu pro GSTM3 se vyskytuje pouze u bílé rasy ve frekvenci kolem 16%.

GSTM1 a riziko rozvoje EAC/BE: Dosud bylo publikováno 6 studií (225 pacientů s EAC a 863 kontrol), u nichž se OR pro riziko EAC pohybovalo mezi 0,90-2,1, sumární OR=1,08 (95%CI: 0,79-1,48), což nenaznačuje podstatný podíl GSTM1 genu na etiopatogenezi EAC [Bull et al. 2009]. Ve třech těchto studiích [Casson et al. 2006, Kala et al. 2007, van Lieshout et al. 1999] byli analyzováni také pacienti s BE (245 pacientů s BE a 515 kontrol) a všechny práce prokázaly, že GSTM1 (null) varianta byla protektivní vůči BE (OR se pohybovalo mezi 0,51-0,97), sumární OR=0,77 (95%CI: 0,56-1,08), [Bull et al. 2009].

GSTT1 a riziko rozvoje EAC/BE: Ze 6 dosavadních studií (225 pacientů s EAC a 863 kontrol), u kterých se OR pohybovala mezi 0,59-1,78 bylo spočítáno celkové OR=0,84 (95%CI: 0,48-1,49), což nepotvrzuje rizikovost GSTT1 genu pro rozvoj EAC [Bull et al. 2009]. Také zde se 3 studie [Casson et al. 2006, Kala et al. 2007, van Lieshout et al. 1999] zabývaly GSTT1 variantou ve vztahu k BE a jejich OR se pohybovala mezi 1,31-1,50 (celkové OR=1,35, 95%CI: 0,91-2,02), což naznačuje rizikovost GSTT1 (null) genotypu pro vznik BE [Bull et al. 2009].

GSTP1 a riziko rozvoje EAC/BE: V metaanalýze dosud vyšetřených 432 pacientů s adenokarcinomem jícnu a 1086 kontrol (ze 7 publikovaných studií) se OR pohybovala v rozmezí 0,89-4,62, sumární OR=1,20 (95%CI: 0,94-1,54), což naznačuje jistý vztah minoritní alely GSTP1 genu k rozvoji EAC [Bull et al. 2009]. Riziko pro rozvoj Barrettova jícnu byl u GSTP1 analyzován ve 4 studiích (434 pacientů s BE a 738 kontrol), v nichž se OR pohybovala mezi 0,84-3,86 [Casson et al. 2006, Kala et al. 2007, Murphy et al. 2007, van Lieshout et al. 1999]. V rámci metaanalýzy bylo spočítáno celkové OR=1,50 (95%CI: 1,16-1,95), které představuje zvýšené riziko rozvoje BE [Bull et al. 2009]. Rozdíly ve velikosti efektu GSTP1 genu pro riziko vzniku EAC a BE naznačuje, že GST-pi může hrát větší roli v iniciálním stadiu rozvoje dysplastických změn u BE, než v přímém spuštění nádorové transformace. Proti tomuto tvrzení ovšem stojí nálezy zvýšené exprese GST-pi v nádorově změněné tkáni esofagu a žaludeční sliznice, což naznačuje biologickou pravděpodobnost uvedených asociací. GST-pi je hlavním GST enzymem exprimovaným ve sliznici jícnu a GSTP1 Val105 alela byla asociována kromě BE a EAC také se zvýšeným rizikem refluxní ezofagitidy [Liu et al. 2006, Kala et al. 2007] a dlaždícobuněčným karcinomem jícnu [Lee et al. 2000].

Dalším kandidátním genem je *cyklin D1*, který se podílí na regulaci buněčného cyklu. Jeho exprese byla pozorována zvýšená u Barrettova jícnu [Arber et al. 1996], avšak výsledky novějších studií jsou kontroverzní [Bani-Hani et al. 2000, Murray et al. 2006]. Jednonukleotidový polymorfismus G/A870, u kterého byl prokázán vliv na zvýšenou aktivitu tohoto enzymu, byl asociován s rizikem rozvoje BE (OR=3,69, 95%CI: 1,46-9,29) a EAC (OR=5,99, 95%CI: 1,86-18,96) [Casson et al. 2005].

Také genetické varianty v genu pro **cyklooxygenázu-2 (COX-2)** byly studovány ve vztahu k rozvoji BE. Hladiny COX-2 byly zvýšené při refluxu v *ex vivo* modelu [Shirvani et al. 2000], naopak COX-2 inhibitory redukovaly riziko rozvoje EAC v rámci chirurgického modelu GERD [Buttar et al. 2002]. Haplotyp COX-2 CA spojený s vyšší aktivitou enzymu byl četnější u pacientů s esofagitidou, BE a zvyšoval i riziko vzniku EAC (OR=6,1, 95%CI: 1,6-24,2), [Moons et al. 2007]. Podobné, i když méně signifikantní výsledky byly nalezeny i pro další COX-2 polymorfismus (-8473C/T) [Ferguson et al. 2008].

Problémem studia genetického podkladu GERD a jeho komplikací, jako je Barrettův jícn a adenokarcinom jícnu je fakt, že v molekulárně genetickém výzkumu není těmto chorobám dosud věnována zdaleka taková pozornost jako například chorobám kardiovaskulárním či onkologické problematice. Studium etiopatogeneze těchto chorob je přesto, že obvykle nevedou (s výjimkou EAC) k předčasnému úmrtí postižených, velmi důležité, a to z několika důvodů. Jejich prevalence v populaci je velmi vysoká, což má velmi významné společenské i ekonomické důsledky. Navíc dosud nedokážeme předcházet vzniku těchto chorob u všech jedinců, protože primárně preventivní intervence je možná až při detailním objasnění etiopatogeneze (a tedy i genetické determinace těchto nemocí). O to naléhavěji vystupuje do popředí potřeba sekundárně preventivních zásahů. Týká se to především časnější diagnostiky, zejména v asymptomatických či incipientních stádiích, co nejefektivnější terapie a v neposlední řadě možnosti stanovení individuální míry rizika rozvoje závažnějších forem či rychleji progredujícího onemocnění. Zavedení nových experimentálních poznatků do praxe tak může vést k novým diagnostickým možnostem a přinést alternativní terapeutické postupy.

Literatura:

1. Arber N, Lightdale C, Rotterdam H, et al. Increased expression of the cyclin D1 gene in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5: 457-459.
2. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2002, 47: 256-264.
3. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001, 357: 539-545.
4. Bani-Hani K, Martin IG, Hardie LJ, et al. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: association with increased risk of adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1316-1321.
5. Bull LM, White DL, Bray M, et al. Phase I and II enzyme polymorphisms as risk factors for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophag* 2009, 22: 571-587.
6. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002, 122: 1101-1112.
7. Casson AG, Zheng Z, Chaisson D, et al. Associations between genetic polymorphisms of Phase I and II metabolizing enzymes, p53 and susceptibility to esophageal adenocarcinoma. *Cancer Detect Prev* 2003, 27: 139-146.
8. Casson AG, Zheng Z, Evans SC, et al. Cyclin D1 polymorphism (G870A) and risk for esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2005, 104:730-739.
9. Casson AG, Zheng Z, Porter GA, et al. Genetic polymorphisms of microsomal epoxide hydroxylase and glutathione S-transferase M1,T1 and PI, interactions with smoking, and risk for esophageal (Barrett) adenocarcinoma. *Cancer Detect Prev* 2006, 30: 423-431.
10. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, et al. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer* 2002, 97: 225-229.
11. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007, 133: 34-41.
12. Di Martino E, Hardie LJ, Wild CP, et al. The NAD(P)H:quinone oxidoreductase I C609T polymorphism modifies the risk of Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Genet Med* 2007, 9: 341-347.
13. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4-8 years. *Am J Gastroenterol* 1997, 92: 212-215.
14. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, et al. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007, 133:403-411,

15. Eisen GM, Sandler RS, Murray S, et al. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997, 92: 27-31.
16. Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. *J Clin Gastroenterol* 2001, 33: 306-309.
17. Fennerty MB. The continuum of GERD complications. *Cleve Clin J Med* 2003, 70 Suppl 5.: S33-50.
18. Ferguson HR, Wild CP, Anderson LA, et al. Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17: 727-731.
19. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002, 123: 461-467.
20. Gillison EW, De Castro VA, Nyhus LM, et al. The significance of bile in reflux esophagitis. *Surg Gynecol Obstet* 1972, 134: 419-424.
21. Glickman JN et al. Phenotypic characteristics of a distinctive multilayered epithelium suggests that it is a precursor in the development of Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 2001, 25: 569-578.
22. Kala Z, Dolina J, Marek F, Izakovicova Holla L. Polymorphisms of glutathione S-transferase M1, T1, and P1 in patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *J Hum Genet* 2007, 52: 527-534.
23. Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, et al. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995, 222: 525-531.
24. Lee JM, Lee YC, Yang SY, et al. Genetic polymorphisms of p53 and GSTP1, but not NAT2, are associated with susceptibility to squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Int J Cancer* 2000, 89: 458-464.
25. Liu B, Fan YJ, Wang ML, et al. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferases T1, M1 and P1 and susceptibility to reflux esophagitis. *Dis Esophagus* 2006, 19: 477-481.
26. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997, 112:1448-1456.
27. Moons LM, Kuipers EJ, Rygiel AM, et al. COX-2 CA haplotype is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2007, 102: 2373-2379.
28. Murphy SJ, Hughes AE, Patterson CC, et al. A population-based association study of SNPs of GSTP1, MnSOD, GPX2 and Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2007, 28: 1323-1328.

29. Murray L, Sedo A, Scott M, et al. TP53 and progression from Barrett's metaplasma to oesophageal adenocarcinoma in a UK population cohort. *Gut* 2006, 55: 1390-1397.
30. Sarbia M, Bitzer M, Siegel D, et al. Association between NAD(P)H: linone oxidoreductase 1 (NQO1) inactivating C609T polymorphism and adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract. *Int J Cancer* 2003, 107: 381-386.
31. Seery JP. Stem cell of the oesophageal epithelium. *J Cell Sci* 2002, 115: 1783-1789.
32. Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, et al. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000, 118: 487-496.
33. Siegel D, McGuinness SM, Winski SL, et al. Genotype-phenotype relationships in studie of a polymorphism in NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1. *Pharmacogenetics* 1999, 9: 113-121.
34. Stamp DH. Bile acids aided by acid suppression therapy may be associated with the development of esophageal cancers in westernized societies. *Med Hypotheses* 2006, 66: 154-157.
35. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996, 111: 1192-1199.
36. van Lieshout EM, Roelofs HM, Dekker S, et al. Polymorphic expression of hte glutathione S-transferase P1 gene and its susceptibility to Barrett's esophagus nad esophageal carcinoma. *Cancer Res* 1999, 59: 586-589.
37. von Rahden BH, Stein HJ, Langer R, et al. C609T polymorphism of the NAD(P)H: linone oxidoreductase I gene does not significantly affect susceptibility for esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2005, 113: 506-508.
38. Westhoff B, Brotze S, Weston A, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc* 2005, 61: 226-231.
39. Wideroff L, Vaughan TL, Farin FM, et al. GST, NAT1, CYP1A1 polymorphisms and risk of esophageal and gastrin adenocarcinomas. *Cancer Detect Prev* 2007, 31: 233-236.