

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce



**Genetický polymorfismus biotransformačních enzymů a riziko vzniku karcinomu
pankreatu v České republice**

MUDr. David Vrána

1.2.2011

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie

Předseda oborové rady: Prof. RNDr. Stanislav Zadražil, DrSc.

Školící pracoviště: Onkologická klinika VFN a 1.LF UK

Školitel: Doc. MUDr. Jan Novotný, PhD.

Dizertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Abstrakt

Genetický polymorfismus biotransformačních enzymů a riziko vzniku karcinomu pankreatu v České republice

Úvod: Karcinom pankreatu patří díky své prognóze k jednomu z největších problémů současné onkologie. Postihuje nejčastěji pacienty v šesté a vyšší dekádě a díky minimálním příznakům v časných stádiích je diagnostikován většinou ve fázi lokálně pokročilého či metastatického onemocnění. Jedinou modalitou představující pro pacienta šanci na dlouhodobé přežívání je radikální chirurgická resekce. Chemoterapie i možná cílená léčba má pouze paliativní charakter. Vzhledem k tomuto by bylo nanejvýš užitečné identifikovat takové genetické faktory, predisponující ke vzniku karcinomu pankreatu a vytvořit jakýsi skrínigový program s cílem záchytu časných stádií. V naší práci jsme se zaměřili na polymorfizmy v biotransformačních enzimech, které ovlivňují metabolismus karcinogenů a prokarcinogenů a mohly představovat riziko karcinomu pankreatu.

Metodika: Do naší studie bylo zařazeno 278 pacientů s karcinomem pankreatu. Jako kontrolní skupinu jsme použili skupinu zdravých dobrovolníků z ambulancí praktických lékařů a transfuzních stanic. Zaměřili jsme se na studium polymorfizmů biotransformačních enzymů CYP1B1, EPHX, NQO1, GSTP1, GSTT1, GSTM1. DNA byla amplifikována PCR, následně štěpena restrikčními enzymy a velikost restrikčních produktů stanovena horizontální elektroforézou na agarózovém gelu. Statistická analýza byla zpracována pomocí statistického softwaru CRAN 2.4.0. Celkové přežívání daných skupin a podskupin bylo stanoveno pomocí Kaplan-Maierovy distribuční funkce. Pro hodnocení rozdílu přežívání mezi jednotlivými studovanými skupinami byl použit log-rank test. Odds ratio (odhad relativního rizika) a konfidenční intervaly pro stanovení vztahu mezi polymorfizmy a rizikem karcinomu pankreatu byly stanoveny logistickou regresí.

Výsledky: Hodnocení distribuce alel mezi případy a kontrolami ukázalo, že nosiči genotypu Val/Val v kodonu 432 genu CYP 1B1 mají nižší riziko než nosiči divoké alely (OR 0,59, 95%CI 36-0,96, $p=0,035$). Heterozygoti měli rovněž riziko nižší (OR 0,69, 95%CI 0,49-0,97, $p=0,033$). V případě analýzy histologicky verifikovaných případů byl nalezen ještě signifikantnější vztah. Variantní alela v GSTP1 kodonu 105 byla spojena se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu pankreatu (OR 1,38, 95%CI 0,96-1,97), stejně tak delece v GSTT1 představovala zvýšené riziko (OR 1,56, 95%CI 0,93-2,61), kombinace null genotypu v GSTT1 a variantní alely v kodonu 105 GSTP1 dále riziko zvyšovalo (OR 2,5, 95% CI 1,20-5,20). V ostatních polymorfizmech nebyl nalezen statisticky signifikantní vztah. Stejně tak nebyl nalezen signifikantní vztah studovaných polymorfizmů a délkou přežívání pacientů s karcinomem pankreatu.

Závěr: Naše studie byla první takovou studií v České republice, je třeba dalších dat a větších souborů pacientů k potvrzení nalezených asociací polymorfizmů v biotransformačních enzimech a rizikem karcinomu pankreatu.

Abstract

Genetic polymorphism of biotransforming enzymes and risk of pancreatic cancer development in Czech Republic

Objective: Pancreatic cancer represents one of the biggest challenges of present-day oncology. It affects mainly elderly patients in sixth or higher decade of life and due to minimal symptoms in early stages, it is usually diagnosed in locally advanced or metastatic stage of the disease. The only modality which represents a possible chance for long term survival is radical surgical resection. Chemotherapy and possible targeted therapy have only a palliative role. Due to the above mentioned facts, it would be highly useful to identify genetic factors, which could play a role in pancreatic cancer development and create specific screening program which could identify early stages of the disease. We have focused our study on gene polymorphisms in biotransforming enzymes, which modify carcinogen and procarcinogen metabolism and may represent risk factors for pancreatic cancer.

Methods: We have included 278 pancreatic cancer patients into this study. As a control group we have chosen healthy volunteers from general practitioner clinics and healthy blood donors. We have focused on gene polymorphisms in biotransforming enzymes CYP1B1, EPHX, NQO1, GSTP1, GSTT1, GSTM1. DNA was amplified by PCR, consequently split by restriction enzymes and the restriction fragment size was identified by horizontal electrophoresis. Statistical analyses were processed by the statistical software CRAN 2.4.0. The overall survival of given groups was determined using Kaplan-Meier's survival distribution functions. The Log-rank test was used for evaluation of different survivals among investigated groups and subgroups. Odds ratios (OR) and confidence intervals for examining the association between genetic factors and cancer risk were estimated by logistic regression.

Results: Allele distribution assessment between cases and controls showed, that Val/Val genotype carriers in codon 432 CYP1B1 have lower risk of pancreatic cancer development than wild type carriers (OR 0,59, 95%CI 0,36-0,96, $p=0,035$). Heterozygotes have also lower risk (OR 0,69, 95%CI 0,49-0,97, $p=0,033$). There was an even more significant relation in the case of histologically verified patients. Variant allele in GSTP1 codone 105 was associated with higher pancreatic cancer risk (OR 1,38, 95%CI 0,96-1,97), the same was found for GSTT1 deletion (OR 1,56, 95%CI 0,93-2,61). The combination of GSTT1 and GSTP1 had a multiplicative effect on the risk for pancreatic cancer (OR 2,5, 95% CI 1,20-5,20). There was no statistically significant relation in other gene polymorphisms. Also there was no association found between studied gene polymorphisms and pancreatic cancer survival.

Conclusion: Our study was the first of its kind in The Czech Republic and further research is needed to confirm the above mentioned gene polymorphisms associations with pancreatic cancer risk and survival.

1. Úvod

Karcinom pankreatu představuje díky své prognóze jeden z největších problémů současné onkologie. Ačkoliv incidence tohoto onemocnění v České republice kontinuálně roste je známo velice málo o rizikových faktorech predisponujících pro vznik karcinomu pankreatu, stejně tak o faktorech ovlivňujících prognózu tohoto onemocnění. Dle údajů Národního onkologického registru činila incidence karcinomu pankreatu v České republice v roce 1980 6,6 na 100 000 obyvatel, avšak v roce 2005 již 9,6 na 100 000 [1]. Po nádorech plic a tlustého střeva je karcinom pankreatu třetím v příčinách úmrtí na nádorová onemocnění mužů mezi 35 až 54 roky. Postihuje nejčastěji generaci páté a vyšší dekády. Jedinou terapeutickou možností, která pacientovi přináší šanci na dlouhodobé přežití je radikální chirurgická resekce, která však již často není možná, jelikož většina pacientů je diagnostikována v lokálně pokročilém či metastatickém stádiu onemocnění.

2. Hypotézy a cíle práce

Vzhledem ke skutečnosti, že většina nemocných je diagnostikována v pokročilém stádiu, bylo by vysoce efektivní najít takový predisponující genetický faktor, který by vyčlenil skupinu zdravých lidí s vysokým rizikem a umožnil je zařadit do skriningového programu s účelem časného záchytu onemocnění. Zaměřili jsme se na studium polymorfizmů biotransformačních enzymů CYP1B1, EPHX, NQO1 GSTP1, GSTT1, GSTM1. Primárním cílem mé práce bylo zjistit, zda vybrané polymorfizmy biotransformačních enzymů modifikují riziko vzniku karcinomu pankreatu v české populaci, sekundárním cílem bylo studovat prognostický význam vybraných polymorfizmů u nemocných s karcinomem slinivky břišní, posledním cílem bylo vyhodnotit relativní váhu jednotlivých epidemiologických faktorů, které jsou považovány za rizikové ve vztahu ke vzniku karcinomu pankreatu.

3. Materiál a metodika

Vztah polymorfizmů k riziku vzniku karcinomu pankreatu byl zkoumán na studii případů a kontrol. Nábor subjektů hodnocení začal v září 2004 a trvá nepřetržitě dodnes. Celkově bylo k výše uvedenému datu do studie zařazeno 754 subjektů zahrnujících případy i kontroly. Případy byly rekrutovány z pěti klinických pracovišť lokalizovaných v Praze, Příbrami, Liberci, Rakovníku a Zlíně. Pro izolaci DNA byly použity dvě metody, a to fenol chloroformová extrakce a izolace magnetickou separací. Vzorky z transfuzních stanic byly zpracovány fenol chloroformovou extrakcí, vzorky karcinomu pankreatu a vzorky kontrol z ambulance praktického lékaře pomocí magnetických partikulí přístrojem KingFisher. Genotypování obou skupin subjektů bylo provedeno pomocí metody polymerázové řetězové reakce (PCR – „Polymerase Chain Reaction“) s následnou restriční analýzou délky fragmentů (RFLP – „Restriction Fragment Length Polymorphism“). Statistická analýza byla zpracována pomocí statistického softwaru CRAN 2.4.0. Celkové přežívání daných

skupin a podskupin bylo stanoveno pomocí Kaplan-Maierovy distribuční funkce. Pro hodnocení rozdílu přežívání mezi jednotlivými studovanými skupinami byl použit log-rank test. Odds ratio (odhad relativního rizika) a konfidenční intervaly pro stanovení vztahu mezi polymorfizmy a rizikem karcinomu pankreatu byly stanoveny logistickou regresí.

4. Výsledky

První předběžné statistické hodnocení souboru bylo provedeno v prosinci 2007 a uveřejněno v časopise Praktický lékař v roce 2008. Z výsledku vyplývá, že hrubý odhad relativního rizika (crude odds ratios) se neliší mezi skupinami kontrolních subjektů a klinicky potvrzených případů pro polymorfismus v genech *CYP1B1*, *NQO1*, *GSTP1*, *EPHX* (předběžné výsledky polymorfizmu *EPHX* byly následně vyvráceny při analýze většího souboru pacientů) a *GSTT1*. Hodnocení epidemiologických dat, týkajících se především životního stylu, nepřineslo statisticky významné výsledky. Statisticky stoupá riziko onemocnění s věkem a současně jsme zaznamenali mírný rozdíl ve výskytu nádoru z hlediska věku a pohlaví. U mužů vzestup začíná již ve středním věku (od cca 40 let). U žen jsme vzestup zaznamenali až po 50. roce života. Samotný vliv pohlaví nebyl statisticky signifikantní. V další publikaci jsme se zaměřili na vztah mezi polymorfizmy v *CYP1B1* a rizikem vzniku karcinomu pankreatu. Hodnocení distribuce alel mezi případy a kontrolami ukázalo, že nosiči genotypu Val/Val v kodonu 432 mají nižší riziko než nosiči divoké alely (OR 0,59, 95%CI 36-0,96, p=0,035). Heterozygoti měli rovněž riziko nižší (OR 0,69, 95%CI 0,49-0,97, p=0,033). V případě analýzy histologicky verifikovaných případů byl nalezen ještě signifikantnější vztah. Na druhou stranu jsme nenalezli žádný vztah mezi polymorfizmy v kodonu 453 a rizikem vzniku karcinomu pankreatu. Celkové přežívání pacientů s wild-type genotypem v kodonu 453 i 432 bylo delší, ale výsledek nebyl statisticky signifikantní. V následující publikaci jsme sledovali asociaci mezi rizikem vzniku karcinomu pankreatu a polymorfizmy v genech *GSTP1*, *GSTT1*, *GSTM1*. Zjistili jsme, že variantní alela v *GSTP1* kodonu 105 byla spojena se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu pankreatu (OR 1,38, 95%CI 0,96-1,97), stejně tak delece v *GSTT1* představovala zvýšené riziko (OR 1,56, 95%CI 0,93-2,61), kombinace null genotypu v *GSTT1* a variantní alely v kodonu 105 *GSTP1* dále riziko zvyšovalo (OR 2,5, 95% CI 1,20-5,20). Dále jsme studovali, zda polymorfizmy v genech podílejících se na metabolismu karcinogenů, vznikajících při hoření tabáku a polymorfizmy v genech metabolizující alkohol mají vztah k riziku karcinomu pankreatu. Konkrétně jsme studovali CYP 2A13 (Arg101Stop) a dále ADH1B (Arg48His) a ADH1C (Ile350Val). Z výsledků plyne, že studované polymorfizmy v ADH1B ani ADH 1C nepředstavovaly zvýšené riziko vzniku karcinomu pankreatu. Stejně tak jsme nenalezli signifikantní vztah polymorfizmu CYP 2A13 ke karcinomu pankreatu (variantní alela kódující inaktivní enzym byla přítomna pouze v 7 případech pacientů a u žádné kontroly). V poslední publikaci bylo studováno riziko vzniku karcinomu pankreatu a genu TP 53 jako základního regulačního prvku buněčného cyklu. Mutace v TP53 jsou nalézány v řadě tumorů, v nichž mutace způsobí inaktivaci genu a tím umožní spuštění karcinogeneze. Zaměřili jsme se na 4 polymorfizmy a to

rs17878362:A1>A2, rs1042522:G>C, rs12947788:C>T a rs17884306:G>A. Z výsledků vyplývá, že přítomnost variantní alely v kodonu 1042522 představuje zvýšené riziko vzniku karcinomu pankreatu (OR 1,73, 95% CI 1,26-2,39, p=0,001). Analýza haplotypů prokázala, že přítomnost haplotypu A2CCG byla ve srovnání s nejčastějším haplotypem A1GCG asociována se zvýšeným rizikem (OR 1,39, 95%CI 1,02-1,88, p=0,034), naopak přítomnost haplotypu A1CCG se sníženým rizikem (OR 0,30, 95%CI 0,12-0,76, p=0,011) vzniku karcinomu pankreatu.

5. Diskuse

Epidemiologická data

V naší studii se nepodařilo potvrdit obecně uznávaná epidemiologická data. Kouření jako rizikový faktor [2], stejně jako konzumace alkoholu, diabetes mellitus [3] a nadváha nepředstavovaly statisticky významný rizikový faktor.

CYP1B1

Polymorfizmy v cytochromu P450 jsou dávány do souvislosti se zvýšeným rizikem řady nádorových onemocnění zahrnujících karcinom tlustého střeva [4], plic [5], prostaty [6], ledvin [7], hlavy a krku [8] a konečně i karcinom pankreatu [9]. V naší studii nebyl nalezen vztah mezi polymorfizmem v genu pro *CYP1B1* exonu 453 a rizikem vzniku karcinomu pankreatu. Podobně nebyla nalezena asociace mezi přežíváním pacientů s karcinomem pankreatu a oběma sledovanými polymorfizmy v *CYP1B1*. Studie vztahu polymorfizmu v *CYP1B1* k přežívání pacientů s karcinomem pankreatu nebyla dosud publikována. V naší studii jsme však našli signifikantní vztah mezi polymorfizmem v kodonu 432 genu *CYP1B1* a rizikem vzniku karcinomu pankreatu. U histologicky verifikovaných pacientů, byla nalezena ještě silnější asociace. Nosiči divokého genotypu mají vyšší riziko pro vznik onemocnění. Tento výsledek je v literatuře o karcinomu pankreatu zcela unikátní. Byla publikována studie, ve které byla nalezena zvýšená hladina aduktů hemoglobinu, odvozených od 4-aminobiphenylu, u nosičů divokého genotypu. Zvýšená aktivita enzymu divokého typu tudíž může predisponovat k poškozování biomakromolekul a představuje možný mechanismus účinku námi nalezeného vztahu polymorfizmu *CYP1B1* k riziku vzniku karcinomu pankreatu (vyšší aktivita enzymu aktivujícího prokarcinogeny = vyšší riziko vzniku nádoru).

GSTM1

I když *GSTM1-null* genotyp je předpokládaným rizikovým faktorem pro karcinom plic [10] dle našich zjištění není zřejmá souvislost s rizikem karcinomu pankreatu. Naše výsledky se shodují s dříve publikovanými pracemi. [11], [12], [13].

GSTP1

Z našich výsledků vyplývá, že přítomnost variantní alely v kodonu 105 byla asociována se zvýšeným rizikem karcinomu pankreatu u pacientů mladších 50 let. Naše studie podporuje dříve publikované výsledky o roli *GSTP1* v patogenezi karcinomu slinivky břišní [11].

GSTT1

GSTT1-null genotyp byl asociovaný se zvýšeným rizikem karcinomu pankreatu (1,56-krát vyšší riziko). Tento výsledek byl evidentní u subjektů starších 50 let (1,66-krát vyšší riziko), u mladších bylo riziko nevýznamné. První studie tohoto typu nenalezla asociaci *GSTT1-null* genotypu s karcinomem pankreatu. Duell et al. však udávají, že kombinace kouření a delece v polymorfizmu *GSTT1* je spojená se zvýšeným rizikem karcinomu pankreatu a toto riziko je vyšší u žen [12], [35]. V naší studii nebylo riziko ovlivněno kouřením ani pohlavím. Kombinace polymorfizmů v *GSTT1* a *GSTP1* měla multiplikativní efekt a zvyšovala riziko vzniku karcinomu pankreatu 2,5-krát.

EPHX

EPHX je jeden z mnoha enzymů, které se účastní metabolismu endogenních a exogenních látek. Některé studie našly vztah polymorfizmů v *EPHX* s rizikem karcinomu ovaria [14] a rizikem nádorů plic [15]. Nicméně většina dosavadních studií proběhla na poměrně malém souboru pacientů a kontrol a je tedy nutné je dále ověřit. V naší studii jsme nenašli jednoznačný vztah polymorfizmu v genu *EPHX* k riziku vzniku a přežíváním karcinomu pankreatu.

NQO1

Byla publikována řada prací dokazujících vztah polymorfizmů v *NQO1* s nádorovým onemocněním, např. s nádory plic [16], kolorektálním karcinomem [17], karcinomem močového měchýře [18]. V několika publikovaných studiích bylo prokázáno, že zvýšená aktivita enzymu je spojena se sníženým rizikem vzniku karcinomu pankreatu. Tento vztah platil ještě výrazněji u kuřáků, kde *NQO1* působil jako ochranný faktor [19]. Ve většině publikovaných studií však velikost souboru pacientů byla poměrně malá a z toho vyplývá i malá síla studií. V našem souboru se nepodařilo jednoznačně prokázat vztah polymorfizmu *NQO1* s rizikem vzniku karcinomu pankreatu a s celkovým přežíváním.

Vzhledem k malému množství pacientů se shodnou onkologickou terapií nebylo možno zhodnotit vztah polymorfizmů k různým chemoterapeutickým režimům a k potencionální odpovědi na ně.

6. Použitá literatura

- [1] Cancer Incidence 2005 in the Czech Republic, IHIS CR, NOR CR, Czech Republic 2008, p62.
- [2] BERRINGTON DG, A., SPENCERE A., BUENO DE MESQUITA HB., et al, Anthropometry , physical activity and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006, 15, 879-885.
- [3] SVACINA S., MATOULEK, M., SVOBODOVA, S., et al., Nádory trávicího traktu a diabetes mellitus, *Vnitřní lékařství*, 2004, 386-391.
- [4] BETHKE L, WEBB E, SELICK G, et al. Polymorphisms in the cytochrome P450

Genes CYP1A2, CYP1B1, CYP3A4, CYP3A5, CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1 and colorectal cancer risk. *BMC Cancer* 2007;7:123.

[5] WU MF, WU WJ, CHANG GC, et al. Increased Expression of cytochrome P4501B1 in peripheral leukocytes from lung cancer patients. *Toxicol Lett* 2004;150:211–9.

[6] CHANG BL, ZHENG SL, ISAACS SD, et al. Polymorphisms in the CYP1B1 gene are associated with increased risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1524–29.

[7] SASAKI M, MASAHIRO Y, OKINO, ST, et al. Polymorphisms of the CYP1B1 Gene as Risk Factors for Human Renal Cell Cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2015-19.

[8] KO Y, ABEI J, HARTH W, et al. Association of CYP1B1 Codon 432 Mutant Allele in Head and Neck Squamous Cell Cancer Is Reflected by Somatic Mutations of p53 in Tumor Tissue. *Cancer Res* 2001; 61: 4398 -4404.

[9] CROUS-BO M, DE VIVO I, PORTA M, et al. CYP1B1 Polymorphisms and K - ras Mutations in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Dig Di Sci* 2008;53:1417-21.

[10] CARLSTEN C, SAGOO GS, FRODSHAM AJ, et al. GlutathioneS-transferase M1 (GSTM1) polymorphisms and lung cancer: a literature- based systematic HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;167:759-74.

[11] JIAO L, BONDY ML, HASSAN MM, et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk and survival of pancreatic cancer. *Cancer* 2007;109:840-8.

[12] DUELL EJ, HOLLY EA, BRACCI PM, et al. A population-based study of the Arg399Gln polymorphism in X-ray repair cross- complementing group 1 (XRCC1) and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 2002;62:4630-6.

[13] LIU G, GHADIRIAN P, VESPRINI D, et al. Polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2000;82:1646.

[14] ALNCASTER JM, BROWNLEEHA., BELL DA et al. Microsomal epoxide hydrolase polymorphism as a risk factor for ovarian cancer, *Molecular Carcinogenesis*, Volume 17 Issue 3, Pages 160 – 162, Published Online: 7 Dec 1998.

[15] BENHAMOU S, REINIKAINEN M, BOUCHARDY CH, DAYER P, HIRVONEN A, Association between Lung Cancer and Microsomal Epoxide Hydrolase Genotypes, *CANCER RESEARCH* 58. 5291-5293, December 1, 1998.

[16] PINPIN L, YU-MEI H, JIUNN-LIANG K et al., Analysis of NQO1, GSTP1, and MnSOD genetic polymorphisms on lung cancer risk in Taiwan, *Lung cancer*, Volume 40, Issue 2, 2003, 123_129.

[17] LIFANG HOU, NILANJAN CH., WEN-YI H et al., CYP 1A1 Val and NQO1 Ser polymorphisms, cigarette use, and risk for colorectal adenoma, *Carcinogenesis*, 2005.

[18] PARK SJ, ZHAO H, SPITZ MR, GROSSMAN HB, WU X, Mutat , An association between NQO1 genetic polymorphism and a risk of bladder cancer. *Res*, 2003 Apr 20, 536 (1-2). 131-137.

[19] COOK BD, YAN-SANDERS Y, MOORE S et al., Increased levels of NADPH: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in pancreatic tissues from smokers and pancreatic adenocarcinomas: A potential biomarker of early damage in the pancreas, *Cell Biology and Toxicology*, Volume 22, Number 2, 2006, 73-80.

Publikace, které jsou podkladem dizertační práce

- 1] VRANA D, NOVOTNY J, HOLCATOVA I, HLAVATA I, SOUČEK P. CYP1B1 gene polymorphism modifies pancreatic cancer risk but not survival, *Neoplasma*. 2010;57(1):15-9. IF 1,192
- 2] VRANA D, PIKHART H, MOHELNIKOVA-DUCHONOVA B, HOLCATOVA I, STRNAD R, SLAMOVA A, SCHEJBALOVA M, RYSKA M, SUSOVA S, SOUCEK P. The association between glutathione S-transferase gene polymorphisms and pancreatic cancer in a central European Slavonic population. *Mutat Res-Gen Tox Environm Mutag* 2009;680:78–81. IF: 2.556
- 3] MOHELNIKOVA-DUCHONOVA B, VRANA D, HOLCATOVA I, RYSKA M, SMERHOVSKY Z, SOUCEK P. CYP2A13, ADH1B, and ADH1C Gene Polymorphisms and Pancreatic Cancer Risk, *Pancreas*. 2010;39(2):144-148. IF: 2.733
- 4] HOLCATOVA I, SOUCEK P, VRANA D, SLAMOVA A, SCHEJBALOVA M., STRNAD R, BRABEC M, RYSKA M. Nádory slinivky břišní II, *Praktický lékař*. 2008, 88, č. 8 IF: 0
- 5] NACCARATI A, PARDINI B, POLAKOVA V, SMERHOVSKY Z, VODICKOVA L, SOUCEK P, VRANA D, HOLCATOVA I, RYSKA M, VODICKA P. Genotype and haplotype analysis of TP53 gene and the risk of pancreatic cancer: an association study in the Czech Republic., *Carcinogenesis*. 2010;31(4):666-70. IF: 4,795

Publikace beze vztahu k tématu dizertace:

- 1] VACLAVIKOVA R, KUBALA E, KODET R, MRHALOVA M, NOVOTNY J, VRANA D, GUT I, SSOUCEK P. Úloha exprese genů chinonoxireduktázy 1 a 2 v rozvoji karcinomu prsu. *Klinická onkologie*, 20, 5/2007 IF: 0

