



**doc. dr. Alenka Franko, dr. med.**

3.08 Javno zdravstvo (varstvo pri delu) – L3-3648



Hindawi

Hindawi Publishing Corporation

Vir: Biomed Res Int. 2013;2013:405743. (IF 2.880)

BioMed Research International

*Research Article*

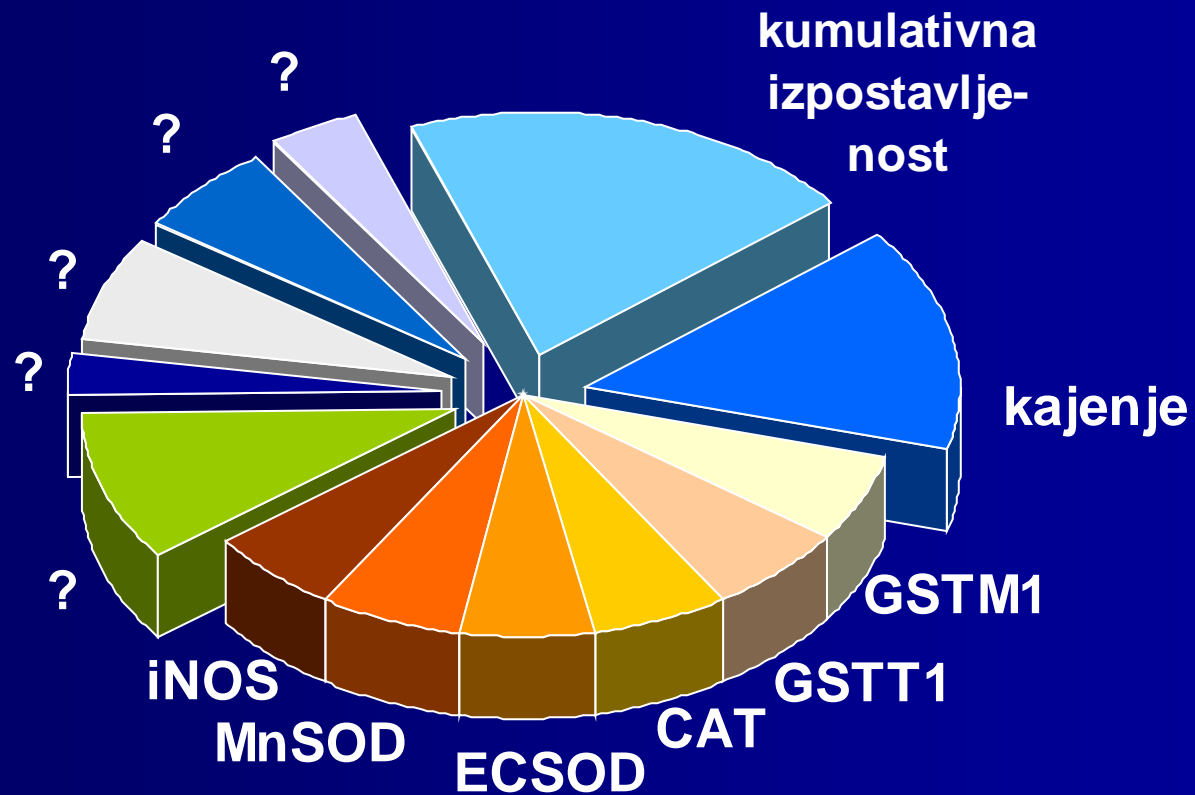
## **The Influence of Gene-Gene and Gene-Environment Interactions on the Risk of Asbestosis**

**A. Franko,<sup>1</sup> V. Dolžan,<sup>2</sup> N. Arnerić,<sup>1</sup> and M. Dodič-Fikfak<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Clinical Institute of Occupational Medicine, University Medical Centre, Ljubljana, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana, Slovenia

<sup>2</sup> Pharmacogenetics Laboratory, Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenia

# AZBESTOZA



# PATOGENEZA AZBESTOZE

reaktivne  
kisikove spojine  
(ROS)

reaktivne  
dušikove spojine  
(RNS)

## ENCIMI

- glutation S-transferaze (GSTs)
- superoksid dismutaze
- katalaza

# POLIMORFIZMI METABOLNIH GENOV

Geni, ki nosijo zapis za  
GSTM1, GSTT1, GSTP1,  
MnSOD, ECSOD, CAT ter iNOS  
so polimorfni.

# NAMEN DELA

- Ugotoviti ali polimorfizmi metabolnih genov *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *MnSOD*, *ECSOD*, *CAT* in *iNOS* predstavljajo dejavnike tveganja za razvoj azbestoze
- proučiti sočasni vpliv genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja (izpostavljenost azbestu in kajenje)

# RAZISKAVA PRIMEROV S KONTROLAMI

262 primerov z azbestozo

265 kontrol

kajenje

kumulativna  
izpostavljenost

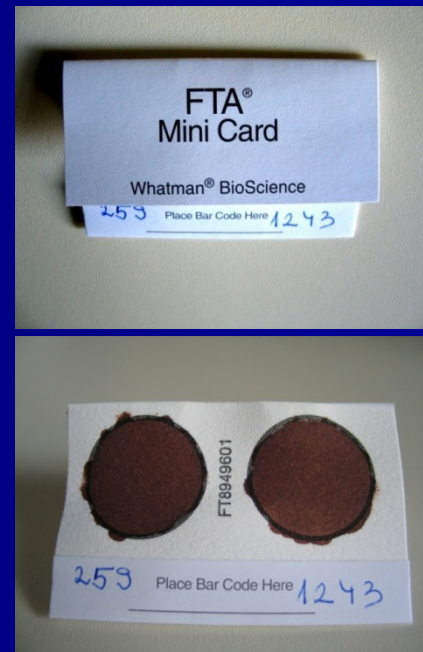
$$D = \sum c_i \cdot t_i$$



# ANALIZA

kapilarna kri na FTA

metode , ki temeljijo na PCR



Statistika: metoda logistične regresije

# AZBESTOZA

Sprejemljivke	RO	95% IZ
kajenje	0.98	0.69–1.39
kumulativna doza	3.21	2.4–4.23
MnSOD –9Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	1.50	1.01–2.24
ECSOD Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.63	0.62–4.27
CAT –262 TT vs. CT+CC	1.36	0.70–2.62
GSTM1-nični vs. prisoten	1.01	0.71–1.43
GSTT1-nični vs. prisoten	0.61	0.40–0.94
GSTP1 105Ile/Ile vs. Ile/Val+Val/Val	1.52	1.08–2.15
GSTP1 114Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	0.97	0.64–1.48
GSTP1 visoka vs. srednja + nizka konjugacijska kapaciteta	1.49	1.06–2.10
iNOS LL vs. SL+SS	1.20	0.85–1.69



# AZBESTOZA

Sprejemljivke	RO	95% IZ
kajenje	0.98	0.69–1.39
kumulativna doza	3.21	2.4–4.23
MnSOD –9Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	1.50	1.01–2.24
ECSOD Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.63	0.62–4.27
CAT –262 TT vs. CT+CC	1.36	0.70–2.62
GSTM1-nični vs. prisoten	1.01	0.71–1.43
GSTT1-nični vs. prisoten	0.61	0.40–0.94
GSTP1 105Ile/Ile vs. Ile/Val+Val/Val	1.52	1.08–2.15
GSTP1 114Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	0.97	0.64–1.48
GSTP1 visoka vs. srednja + nizka konjugacijska kapaciteta	1.49	1.06–2.10
iNOS LL vs. SL+SS	1.20	0.85–1.69

# AZBESTOZA

Sprejemljivke	RO	95% IZ
kajenje	0.98	0.69–1.39
kumulativna doza	3.21	2.4–4.23
MnSOD –9Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	1.50	1.01–2.24
ECSOD Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.63	0.62–4.27
CAT –262 TT vs. CT+CC	1.36	0.70–2.62
GSTM1-nični vs. prisoten	1.01	0.71–1.43
GSTT1-nični vs. prisoten	0.61	0.40–0.94
GSTP1 105Ile/Ile vs. Ile/Val+Val/Val	1.52	1.08–2.15
GSTP1 114Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	0.97	0.64–1.48
GSTP1 visoka vs. srednja + nizka konjugacijska kapaciteta	1.49	1.06–2.10
iNOS LL vs. SL+SS	1.20	0.85–1.69

# AZBESTOZA

Sprejemljivke	RO	95% IZ
kajenje	0.98	0.69–1.39
kumulativna doza	3.21	2.4–4.23
MnSOD –9Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	1.50	1.01–2.24
ECSOD Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.63	0.62–4.27
CAT –262 TT vs. CT+CC	1.36	0.70–2.62
GSTM1-nični vs. prisoten	1.01	0.71–1.43
GSTT1-nični vs. prisoten	0.61	0.40–0.94
GSTP1 105Ile/Ile vs. Ile/Val+Val/Val	1.52	1.08–2.15
GSTP1 114Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	0.97	0.64–1.48
GSTP1 visoka vs. srednja + nizka konjugacijska kapaciteta	1.49	1.06–2.10
iNOS LL vs. SL+SS	1.20	0.85–1.69

# AZBESTOZA

Sprejemljivke	RO	95% IZ
kajenje	0.98	0.69–1.39
kumulativna doza	3.21	2.4–4.23
MnSOD –9Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	1.50	1.01–2.24
ECSOD Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.63	0.62–4.27
CAT –262 TT vs. CT+CC	1.36	0.70–2.62
GSTM1-nični vs. prisoten	1.01	0.71–1.43
GSTT1-nični vs. prisoten	0.61	0.40–0.94
GSTP1 105Ile/Ile vs. Ile/Val+Val/Val	1.52	1.08–2.15
GSTP1 114Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	0.97	0.64–1.48
GSTP1 visoka vs. srednja + nizka konjugacijska kapaciteta	1.49	1.06–2.10
iNOS LL vs. SL+SS	1.20	0.85–1.69

# AZBESTOZA

Sprejemljivke	RO	95% IZ
kajenje	0.98	0.69–1.39
kumulativna doza	3.21	2.4–4.23
MnSOD –9Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	1.50	1.01–2.24
ECSOD Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.63	0.62–4.27
CAT –262 TT vs. CT+CC	1.36	0.70–2.62
GSTM1-nični vs. prisoten	1.01	0.71–1.43
GSTT1-nični vs. prisoten	0.61	0.40–0.94
GSTP1 105Ile/Ile vs. Ile/Val+Val/Val	1.52	1.08–2.15
GSTP1 114Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	0.97	0.64–1.48
GSTP1 visoka vs. srednja + nizka konjugacijska kapaciteta	1.49	1.06–2.10
iNOS LL vs. SL+SS	1.20	0.85–1.69

# AZBESTOZA

Sprejemljivke	RO	95% IZ
kajenje	0.98	0.69–1.39
kumulativna doza	3.21	2.4–4.23
MnSOD –9Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	1.50	1.01–2.24
ECSOD Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.63	0.62–4.27
CAT –262 TT vs. CT+CC	1.36	0.70–2.62
GSTM1-nični vs. prisoten	1.01	0.71–1.43
GSTT1-nični vs. prisoten	0.61	0.40–0.94
GSTP1 105Ile/Ile vs. Ile/Val+Val/Val	1.52	1.08–2.15
GSTP1 114Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	0.97	0.64–1.48
GSTP1 visoka vs. srednja + nizka konjugacijska kapaciteta	1.49	1.06–2.10
iNOS LL vs. SL+SS	1.20	0.85–1.69

# AZBESTOZA

Sprejemljivke	RO	95% IZ
kajenje	0.98	0.69–1.39
kumulativna doza	3.21	2.4–4.23
MnSOD –9Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	1.50	1.01–2.24
ECSOD Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.63	0.62–4.27
CAT –262 TT vs. CT+CC	1.36	0.70–2.62
GSTM1-nični vs. prisoten	1.01	0.71–1.43
GSTT1-nični vs. prisoten	0.61	0.40–0.94
GSTP1 105Ile/Ile vs. Ile/Val+Val/Val	1.52	1.08–2.15
GSTP1 114Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	0.97	0.64–1.48
GSTP1 visoka vs. srednja + nizka konjugacijska kapaciteta	1.49	1.06–2.10
iNOS LL vs. SL+SS	1.20	0.85–1.69


# AZBESTOZA

Sprejemljivke	RO	95% IZ
kajenje	0.98	0.69–1.39
kumulativna doza	3.21	2.4–4.23
MnSOD –9Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	1.50	1.01–2.24
ECSOD Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.63	0.62–4.27
CAT –262 TT vs. CT+CC	1.36	0.70–2.62
GSTM1-nični vs. prisoten	1.01	0.71–1.43
GSTT1-nični vs. prisoten	0.61	0.40–0.94
GSTP1 105Ile/Ile vs. Ile/Val+Val/Val	1.52	1.08–2.15
GSTP1 114Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	0.97	0.64–1.48
GSTP1 visoka vs. srednja + nizka konjugacijska kapaciteta	1.49	1.06–2.10
iNOS LL vs. SL+SS	1.20	0.85–1.69



# MnSOD in CAT

<i>MnSOD</i>	Primeri	Kontrolle
Ala/Val in Val/Val	183	205
Ala/Ala	75	56
<b>RO = 0,67 (95% IZ = 0,44–1,01)</b>		




<i>CAT TT</i>		
<i>MnSOD</i>	Primeri	Kontrolle
Ala/Val in Val/Val	16	8
Ala/Ala	6	8
<b>RO = 2,67 (95% IZ = 0,57–13,07)</b>		

<i>CAT CT in CC</i>		
<i>MnSOD</i>	Primeri	Kontrolle
Ala/Val in Val/Val	164	195
Ala/Ala	68	48
<b>RO = 0,59 (95% IZ = 0,38–0,93)</b>		

# MnSOD in CAT

MnSOD	Primeri	Kontrolle
Ala/Val in Val/Val	183	205
Ala/Ala	75	56
RO = <b>0,67</b> (95% IZ = 0,44-1,01)		




CAT TT		
MnSOD	Primeri	Kontrolle
Ala/Val in Val/Val	16	8
Ala/Ala	6	8
RO = <b>2,67</b> (95% IZ = 0,57-13,07)		

CAT CT in CC		
MnSOD	Primeri	Kontrolle
Ala/Val in Val/Val	164	195
Ala/Ala	68	48
RO = <b>0,59</b> (95% IZ = 0,38-0,93)		

# MnSOD in CAT

MnSOD	Primeri	Kontrole
Ala/Val in Val/Val	183	205
Ala/Ala	75	56
RO = 0,67 (95% IZ = 0,44-1,01)		



CAT TT		
MnSOD	Primeri	Kontrole
Ala/Val in Val/Val	16	8
Ala/Ala	6	8
RO = 2,67 (95% IZ = 0,57-13,07)		

CAT CT in CC		
MnSOD	Primeri	Kontrole
Ala/Val in Val/Val	164	195
Ala/Ala	68	48
RO = 0,59 (95% IZ = 0,38-0,93)		

# MnSOD in CAT

<i>MnSOD</i>	Primeri	Kontrole
Ala/Val in Val/Val	183	205
Ala/Ala	75	56
RO = 0,67 (95% IZ = 0,44–1,01)		



<i>CAT TT</i>		
<i>MnSOD</i>	Primeri	Kontrole
Ala/Val in Val/Val	16	8
Ala/Ala	6	8
RO = 2,67 (95% IZ = 0,57–13,07)		

<i>CAT CT in CC</i>		
<i>MnSOD</i>	Primeri	Kontrole
Ala/Val in Val/Val	164	195
Ala/Ala	68	48
RO = 0,59 (95% IZ = 0,38–0,93)		

Interakcija: OR = 4,49 (95% IZ = 1,08–18,61); p = 0,038

# MnSOD in CAT

MnSOD	Primeri	Kontrole
Ala/Val in Val/Val	183	205
Ala/Ala	75	56
RO = 0,67 (95% IZ = 0,44-1,01)		



CAT TT		
MnSOD	Primeri	Kontrole
Ala/Val in Val/Val	16	8
Ala/Ala	6	8
RO = 2,67 (95% IZ = 0,57-13,07)		

CAT CT in CC		
MnSOD	Primeri	Kontrole
Ala/Val in Val/Val	164	195
Ala/Ala	68	48
RO = 0,59 (95% IZ = 0,38-0,93)		

Interakcija: OR = 4,49 (95% IZ = 1,08-18,61); p = 0,038

# ***GSTM1*** in kajenje

<i>Kajenje</i>	<b>Primeri</b>	<b>Kontrole</b>
<b>kadar koli</b>	117	120
<b>nikoli</b>	145	145
<b>RO = 0,98 (95% IZ = 0,69–1,39)</b>		



<b><i>GSTM1</i> nični</b>		
<i>Kajenje</i>	<b>Primeri</b>	<b>Kontrole</b>
<b>kadar koli</b>	76	63
<b>nikoli</b>	75	92
<b>RO = 2,67 (95% IZ = 0,57–13,07)</b>		

<b><i>GSTM1</i> prisoten</b>		
<i>Kajenje</i>	<b>Primeri</b>	<b>Kontrole</b>
<b>kadar koli</b>	41	57
<b>nikoli</b>	61	47
<b>RO = 0,55 (95% IZ = 0,31–1,00)</b>		

# ***GSTM1*** in kajenje

<i>Kajenje</i>	<b>Primeri</b>	<b>Kontrole</b>
<b>kadar koli</b>	117	120
<b>nikoli</b>	145	145
<b>RO = 0,98 (95% IZ = 0,69–1,39)</b>		



<b><i>GSTM1</i> nični</b>		
<i>Kajenje</i>	<b>Primeri</b>	<b>Kontrole</b>
<b>kadar koli</b>	76	63
<b>nikoli</b>	75	92
<b>RO = 2,67 (95% IZ = 0,57–13,07)</b>		

<b><i>GSTM1</i> prisoten</b>		
<i>Kajenje</i>	<b>Primeri</b>	<b>Kontrole</b>
<b>kadar koli</b>	41	57
<b>nikoli</b>	61	47
<b>RO = 0,55 (95% IZ = 0,31–1,00)</b>		

# ***GSTM1*** in kajenje

<i>Kajenje</i>	<b>Primeri</b>	<b>Kontrole</b>
<b>kadar koli</b>	117	120
<b>nikoli</b>	145	145
<b>RO = 0,98 (95% IZ = 0,69–1,39)</b>		



<b><i>GSTM1</i> nični</b>		
<i>Kajenje</i>	<b>Primeri</b>	<b>Kontrole</b>
<b>kadar koli</b>	76	63
<b>nikoli</b>	75	92
<b>RO = 2,67 (95% IZ = 0,57–13,07)</b>		

<b><i>GSTM1</i> prisoten</b>		
<i>Kajenje</i>	<b>Primeri</b>	<b>Kontrole</b>
<b>kadar koli</b>	41	57
<b>nikoli</b>	61	47
<b>RO = 0,55 (95% IZ = 0,31–1,00)</b>		



# *GSTM1* in kajenje

<i>Kajenje</i>	Primeri	Kontrole
kadar koli	117	120
nikoli	145	145
RO = 0,98 (95% IZ = 0,69–1,39)		

<i>GSTM1</i> nični		
<i>Kajenje</i>	Primeri	Kontrole
kadar koli	76	63
nikoli	75	92
RO = 2,67 (95% IZ = 0,57–13,07)		

<i>GSTM1</i> prisoten		
<i>Kajenje</i>	Primeri	Kontrole
kadar koli	41	57
nikoli	61	47
RO = 0,55 (95% IZ = 0,31–1,00)		

Interakcija: OR = 2,67 (95% IZ = 1,31–5,46); p = 0,007

# *GSTM1* in kajenje

<i>Kajenje</i>	Primeri	Kontrole
kadar koli	117	120
nikoli	145	145
RO = 0,98 (95% IZ = 0,69–1,39)		

<i>GSTM1</i> nični		
<i>Kajenje</i>	Primeri	Kontrole
kadar koli	76	63
nikoli	75	92
RO = 2,67 (95% IZ = 0,57–13,07)		

<i>GSTM1</i> prisoten		
<i>Kajenje</i>	Primeri	Kontrole
kadar koli	41	57
nikoli	61	47
RO = 0,55 (95% IZ = 0,31–1,00)		

Interakcija: OR = 2,67 (95% IZ = 1,31–5,46); p = 0,007

# *iNOS* in kumulativna izpostavljenost ( $>11,23$ vs. $\leq 11,23$ $\mu\text{l}/\text{cm}^3\text{-let}$ )

<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	146	59
$\leq 11,23$	116	206
<b>RO = 4,40 (95% IZ = 3,01-6,46)</b>		



<i>iNOS LL</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	68	31
$\leq 11,23$	64	90
<b>RO = 3,09 (95% IZ = 1,81-5,25)</b>		

<i>iNOS SL + SS</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	72	26
$\leq 11,23$	54	112
<b>RO = 5,74 (95% IZ = 3,30-9,99)</b>		

# *iNOS* in kumulativna izpostavljenost ( $>11,23$ vs. $\leq 11,23$ vl/cm<sup>3</sup>-let)

<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	146	59
$\leq 11,23$	116	206
<b>RO = 4,40 (95% IZ = 3,01-6,46)</b>		




<i>iNOS LL</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	68	31
$\leq 11,23$	64	90
<b>RO = 3,09 (95% IZ = 1,81-5,25)</b>		

<i>iNOS SL + SS</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	72	26
$\leq 11,23$	54	112
<b>RO = 5,74 (95% IZ = 3,30-9,99)</b>		

# *iNOS* in kumulativna izpostavljenost ( $>11,23$ vs. $\leq 11,23$ $\text{vl/cm}^3\text{-let}$ )

<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	146	59
$\leq 11,23$	116	206
RO = <b>4,40</b> (95% IZ = 3,01-6,46)		



<i>iNOS LL</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	68	31
$\leq 11,23$	64	90
RO = <b>3,09</b> (95% IZ = 1,81-5,25)		

<i>iNOS SL + SS</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	72	26
$\leq 11,23$	54	112
RO = <b>5,74</b> (95% IZ = 3,30-9,99)		

# *iNOS* in kumulativna izpostavljenost ( $>11,23$ vs. $\leq 11,23$ vl/cm<sup>3</sup>-let)

<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	146	59
$\leq 11,23$	116	206
RO = <b>4,40</b> (95% IZ = 3,01-6,46)		



<i>iNOS LL</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	68	31
$\leq 11,23$	64	90
RO = <b>3,09</b> (95% IZ = 1,81-5,25)		

<i>iNOS SL + SS</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	72	26
$\leq 11,23$	54	112
RO = <b>5,74</b> (95% IZ = 3,30-9,99)		

# *iNOS* in kumulativna izpostavljenost ( $>11,23$ vs. $\leq 11,23$ $\text{vl}/\text{cm}^3\text{-let}$ )

<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	146	59
$\leq 11,23$	116	206
<b>RO = 4,40 (95% IZ = 3,01-6,46)</b>		



<i>iNOS LL</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	68	31
$\leq 11,23$	64	90
<b>RO = 3,09 (95% IZ = 1,81-5,25)</b>		

<i>iNOS SL + SS</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	72	26
$\leq 11,23$	54	112
<b>RO = 5,74 (95% IZ = 3,30-9,99)</b>		

**RO = 0,55 (95% IZ = 0,31-0,97); p = 0,037**

# *iNOS* in kumulativna izpostavljenost ( $>11,23$ vs. $\leq 11,23$ $\text{vl}/\text{cm}^3\text{-let}$ )

<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	146	59
$\leq 11,23$	116	206
RO = <b>4,40</b> (95% IZ = 3,01-6,46)		



<i>iNOS LL</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	68	31
$\leq 11,23$	64	90
RO = <b>3,09</b> (95% IZ = 1,81-5,25)		

<i>iNOS SL + SS</i>		
<i>Kum. izpost.</i>	Primeri	Kontrole
$> 11,23$	72	26
$\leq 11,23$	54	112
RO = <b>5,74</b> (95% IZ = 3,30-9,99)		

RO = 0,55 (95% IZ = 0,31-0,97); **p = 0,037**



# AZBESTOZA

**GENI IMAJO POMEMBNO VLOGO**

## **Delujejo**

- neodvisno
- vplivajo drug na drugega
  - interakcije z dejavniki okolja



## **KIMDPŠ UKC Ljubljana:**

- **Prof. dr. Metoda Dodič Fikfak**
- **Mag. Niko Arnerić**

## **Medicinska fakulteta, UL:**

- **Prof. dr. Vita Dolžan**

## **KIMDPŠ UKC Ljubljana:**

- **Prof. dr. Metoda Dodič Fikfak**
- **Mag. Niko Arnerić**

## **Medicinska fakulteta, UL:**

- **Prof. dr. Vita Dolžan**

## **VIR FINANCIRANJA: ARRS**

L3-3648 (2010-2013)

## **SOFINANCER:**

SALONIT ANHOVO