

**Ewa Jassem**

Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Jassem

## POChP, rak płuca — wspólna molekularna ścieżka?

### COPD, lung cancer — a common molecular pathway?

Praca nie była finansowana.

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 283–284**

U 30–40% chorych na raka płuca stwierdza się przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) [1, 2]. Jednocześnie chorzy na POChP są narażeni na kilkakrotnie większe ryzyko zachorowania na raka płuca [3]. Zarówno rozedma płuc, jak i nasilona obturacja stanowią samodzielne czynniki ryzyka rozwoju tego nowotworu [4, 5], przy czym w przypadku rozedmy największe ryzyko odnosi się do histologicznego utkania raka płaskonabłonkowego [6].

Związek pomiędzy POChP i rakiem płuca nie został dotychczas jednoznacznie określony i nie może być tłumaczony jedynie wspólnym czynnikiem narażenia, jakim jest palenie tytoniu. Obecnie prowadzone badania obejmują: 1) szczegółową ocenę epidemiologiczną obu chorób; 2) określenie wspólnych genetycznych i epigenetycznych czynników ryzyka zachorowania obu chorób; 3) identyfikację wspólnych i rozdzielnych mechanizmów obu chorób oraz 4) określenie roli biomarkerów i genetycznych profilów dla obu chorób. Wiele odpowiedzi na pytania dotyczące wymienionych zagadnień udało się uzyskać w trakcie realizacji szeroko zakrojonego badania *Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints* (ECLIPSE). Między innymi ostatnio ukazało się badanie, którego wynik wskazuje na to, że polimorfizmy pojedynczego nukleotydu w genach *CHRNA3*, *IREB2*, *FAM13A* i *HHIP* wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju POChP [7]. Podobne wyniki uzyskano u polskich chorych na ciężką i bardzo ciężką postać tej choroby [8]. Gen

*CHRNA* (*neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-3*) koduje białko (podjednostkę alfa), które pełni rolę neurotransmitera. Wcześniej wykazano, że polimorficzne warianty tego genu predysponują do uzależnienia od palenia tytoniu. Natomiast ostatnie wyniki badań potwierdzają, że *CHRNA3* i 5 mają także związek z ryzykiem zachorowania na raka płuca [9]. Wydaje się, że warianty całego regionu 15q25, gdzie znajduje się klaster *CHRNA*, mogą mieć związek z POChP i rakiem płuca. Zidentyfikowano kilkanaście polimorfizmów w *CHRNA 3–5*. Być może indywidualne ryzyko wiąże się z określonymi polimorfizmami. Ponadto, jest prawdopodobne, że poznane już wcześniej warianty polimorficzne zwiększające ryzyko raka płuca, a także zaburzenia epigenetyczne metylacji DNA i deacetylacji histonów mogą mieć wpływ na rozwój POChP, wymaga to jednak dalszych badań [10].

Z drugiej strony, w przebiegu POChP dochodzi do zwiększonej apoptozy, procesów reparacyjnych i degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej, przy ograniczonej angiogenezie, podczas gdy w raku płuca procesy te przebiegają w odmienny sposób. Najpewniej, rosnąca wiedza dotycząca występowania somatycznych mutacji i zaburzeń w szlakach przekazu sygnałów pomoże zrozumieć uwarunkowania współwystępowania obu chorób, z uwzględnieniem fenotypów POChP i podtypów histologicznych raka płuca [11].

Dwa patofizjologiczne mechanizmy łączą POChP i raka płuca — zapalenie i tak zwany stres oksydacyjny. W efekcie dochodzi do zwiększenia

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem, Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 7, Gdańsk 80–211, tel./faks: 58 349 16 25, e-mail: klinika.alergologi@gumed.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.05.2013 r.  
Copyright © 2013 PTChP  
ISSN 0867–7077

uszkodzeń DNA i powstawania mutacji somatycznych, które w przypadku nowotworu prowadzą do powstawania pól rakowacenia. Z kolei zaburzenie równowagi proteinaz w wyniku przewlekłego zapalenia może prowadzić zarówno do uszkodzenia miąższu płuca, jak i rozwoju nowotworu. Ważnym elementem fizjologicznej obrony przed uszkodzeniami DNA jest sprawne działanie komórkowych systemów naprawczych. Polimorfizm genów kodujących enzymy zaangażowane w naprawę DNA może wpływać na ich aktywność. W bieżącym numerze „Pneumonologii i Alergologii Polskiej” Grudny i wsp. [12] porównali występowanie wariantów polimorficznych w genach naprawczych systemu BER (*base excision repair*) w dwóch grupach chorych: z rozpoznaniem wyłącznie POChP oraz z POChP współwystępującym z rakiem niedrobnokomórkowym płuca. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w tym zakresie. Autorzy dokonali dodatkowej analizy obejmującej geny związane z metabolizmem żelaza, które mogą indukować mechanizmy stresu oksydacyjnego. Wykazano znamienne częstsze występowanie wariantu HP1/1 genu hemoglobiny u chorych na POChP w porównaniu z grupą chorych na POChP i raka płuca. Te wyniki mogłyby sugerować ochronne znaczenie homozygoty 1/1 najpewniej związane z większą zdolnością antyoksydacyjną w osoczu tej formy haptoglobiny.

Badania genetycznych i biochemicznych markerów ryzyka i niekorzystnego przebiegu raka płuca oraz POChP wydają się szczególnie istotne w obliczu populacyjnego charakteru tych chorób oraz związanego z nimi niepomyślnego rokowania. Być może wiedza dotycząca molekularnych mechanizmów tych dwóch chorób pozwoli na

wyodrębnienie „nowotworowego fenotypu” POChP, a także określenie molekularnych celów dla terapii.

### Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo:

1. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A., Zvarich M., Wise R.A. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411–415.
2. Jassem J.M., Bobowicz M., Słomiński J.M., Jassem E. The incidence of chronic obstructive pulmonary disease in advanced non-small cell lung cancer patients. *Adv. Palliat. Med.* 2007; 6: 99–102.
3. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.
4. Wilson D.O., Wiessfeld J.L., Balkan A. i wsp. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 738–744.
5. Kishi K., Gurney J.W., Schroeder D.R. i wsp. The correlation of emphysema and airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched-controlled study. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 1093–1098.
6. Smith B.M., Schwartzman K., Kovacina B. i wsp. Lung cancer histologies associated with emphysema on computed tomography. *Lung Cancer* 2012; 76: 61–66.
7. Siedliński M., Tingley D., Lipman P.J. i wsp. Dissecting direct and indirect genetic effects on obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility. *Hum. Genet.* 2013; 132: 431–441.
8. Hardin M., Zielinski J., Wan E.S. i wsp. CHRNA3/5, IREB2, and ADCY2 are associated with severe chronic obstructive pulmonary disease in Poland. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 47: 203–208.
9. Shen B., Shi M.Q., Zheng M.Q. i wsp. Correlation between polymorphisms of nicotine acetylcholine receptor subunit CHRNA3 and lung cancer susceptibility. *Mol. Med. Rep.* 2012; 6: 1389–1392.
10. Schwartz A.G., Ruckdeschel J.C. Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 16–22.
11. Sabroe I., Parker L.C., Calverley P.M. i wsp. Pathological networking: a new approach to understanding COPD. *Thorax* 2007; 62: 733–738.
12. Grudny J., Kołakowski J., Kruszewski M. i wsp. Uwarunkowania genetyczne koincydencji raka płuca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2013; 81: 308–318.