NOWOTWORY 2000 / tom 50
Zeszyt 2 / 192–193

Odkrycie genów predyspozycji do zachorowań na raka żołądka w następstwie zakażenia *Helicobacter pylori*

The role of interleukin-1 polymorphism in the pathogenesis of gastric cancer

W dniu 23 marca br. w czasopiśmie *Nature* ukazała się praca E. M. El-Omara i współpracowników [1] z Narodowego Instytutu Raka w Bethesda (USA), z Uniwersytetu w Aberdeen (Szkocja), Szpitala Zachodniego w Glasgow i z Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (dr Jolanta Lissowska – z Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów), w której zidentyfikowano dziedziczną predyspozycję, warunkującą wysokie prawdopodobieństwo zachorowania na raka żołądka u ludzi zakażonych *Helicobacter pylori*. Badania przedstawione w tej pracy tworzą podstawy do identyfikacji nosicieli wysokiego ryzyka zachorowania na ten nowotwór, drugi co do częstości w skali globalnej i jeden z najczęstszych w populacji Polski (6000-6500 zachorowań rocznie). Mają one ponadto szerokie implikacje dla poznania mechanizmów powstawania niektórych innych nowotworów, zwłaszcza rozwijających się na podłożu przewlekłych procesów zapalnych.

Rola *Helicobacter pylori* jako czynnika przyczynowego choroby wrzodowej, a także jako czynnika zwiększonego ryzyka zachorowania na raka żołądka jest znana od wielu lat. Zakażenie *Helicobacter pylori* występuje jednak w wielu krajach – w tym w Polsce – u większości ludzi dorosłych; jest więc oczywiste, że rozwój tego nowotworu musi być współuwarunkowany przez dodatkowe, nieznane wcześniej czynniki. W roku 1991 W. Blot, W-H Chow i J. Lissowska przygotowali projekt badań epidemiologiczno-rodzinnych i molekularnych, których celem była identyfikacja dodatkowych egzo- i endogennych czynników ryzyka zachorowania na raka żołądka – metodami epidemiologii analitycznej (badanie *„case-control”*) i biologii molekularnej (poszukiwanie genów predyspozycji). Wyniki badań populacji polskiej, które stanowią jedną z podstaw odkrycia przedstawionego w pracy opublikowanej ostatnio w *Nature*, zostały wcześniej przedstawione w dwóch artykułach [2, 3]. Analizy DNA od chorych na raka żołądka i ludzi zdrowych z grupy kontrolnej z Polski oraz od krewnych chorych na raka żołądka i populacji kontrolnej ze Szkocji zostały wykonane w Narodowym Instytucie Raka w Bethesda w USA.

Na rolę polimorfizmu dwóch genów kontrolujących syntezę interleukiny-1, jako czynnika predyspozycji do rozwoju raka żołądka, naprowadziło autorów pracy w *Nature* ich wcześniejsze spostrzeżenie, że aż u połowy krewnych chorych na raka żołądka zakażonych *Helicobacter pylori* występuje hipochlorhydria, co mogło sugerować jej uwarunkowanie przez jeden lub kilka genów dominujących. W następstwie zakażenia *Helicobacter* występuje zawsze odczyn zapalny w śluzówce żołądka, który może być jednak różnie nasilony i umiejscowiony. Interleukina-1 jest głównym mediatorem procesów zapalenych, lecz jej dodatkowe działanie w śluzówce żołądka polega także na bardzo silnym hamowaniu wydzielania kwasu solnego. Przedłużone działanie interleukiny-1 prowadzi ponadto do zaniku gruczołów żołądkowych. Zanikowe zapalenie żołądka jest znanym od wielu lat stanem przedrakowym, *nota bene* – silnie dziedzicznie uwarunkowanym [4].

Dalsze badania, których wyniki przedstawiono w Nature, skoncentrowały się na analizie kilku znanych wcześniej polimorfizmów (tj. występowania kilku wariantowanych form danego genu w populacji) w blisko zlokalizowanych genach *IL-1B* i *IL-1RN*, umiejscowionych w ramieniu długim chromosomu 2, warunkujących intensywność uwalniania interleukiny-1 (pod wpływem antygenów bakteryjnych).

Genami predysponującymi do hipochlorhydrii i rozwoju raka żołądka w następstwie zakażenia *Helicobacter pylori* okazały się dwa allele (polimorficzne warianty) genów, warunkujące silną i przedłużoną reakcję zapalną na zakażenie bakteryjne: allel *31T* genu *IL-1B* (w którym w miejsce cytozyny w pozycji 31 promotora tego genu występuje tymina) i allel 2 genu *IL-1RN* (który różni się od częstszego w populacji allelu 1 liczbą powtórzeń 86 nukleotydowej sekwencji regulacyjnej typu „tandem repeat”). Allel *IL-1B – 31T* występował około 10-krotnie częściej u krewnych chorych na raka żołądka zakażonych *Helicobacter pylori,* u których stwierdzono hiporchlorhydrię, niż w populacji kontrolnej. Ryzyko zachorowania na raka żołądka było ok. 5 razy zwiększone, zarówno u nosicieli łącznie alleli *IL-1B 31 T* i *IL-1 RN 2,* jak i u homozygotycznych nosicieli allelu *IL-1RN 2*, u których nie występował allel *IL-1B 31T*. Łącznie, według wyliczeń autorów omawianej pracy, nosicielstwo wymienionych alleli genów *IL-1B* i *IL-1RN*, warunkujących zwiększone uwalnianie interleukiny-1 w odpowiedzi na antygeny bakteryjne, występuje u ok. 38% chorych na raka żołądka; odsetek ten może być jednak wyższy w populacjach, w których rak żołądka jest szczególnie częstym nowotwo-

rem. Identyfikacja nosicieli omawianych genów jest możliwa za pomocą standardowych, obecnie już szeroko upowszechnionych metod biologii molekularnej.

Praca opublikowana w *Nature* dokumentuje jednoznacznie bezpośredni związek przyczynowy pomiędzy zakażeniem *Helicobacter pylori* a rozwojem raka żołądka, tłumacząc jednocześnie, dlaczego ten nowotwór rozwija się tylko u części zakażonych podczas gdy u większości rozwija się choroba wrzodowa. Odkrycie roli polimorfizmów genów, kontrolujących syntezę interleukiny-1 w rozwoju raka żołądka, uzupełnia brakujące dotychczas ogniwo w sekwencji znanych już procesów, prowadzących do powstania tego nowotworu. Warto podkreślić, że dane autorów tej pracy o krytycznie ważnej roli interleukiny-1 w patogenezie raka żołądka są też spójne z innymi, nie cytowanymi przez nich spostrzeżeniami; np. że IL-1 jest także autokrynnym czynnikiem wzrostu komórek tego nowotworu [5] oraz, że u znacznego odsetka chorych na niezróżnicowanego raka żołądka występuje bardzo silne zwłóknienie zrębu guza, które można również przypisać działaniu interleukiny-1 (stymulacja rozplemu fibroblastów). Badania E. M. El-Omara i współpracowników tłumaczą także mechanizm dziedzicznego uwarunkowania zanikowego zapalenia żołądka.

Dalsza sekwencja procesów prowadzących do rozwoju raka żołądka na podłożu jego zanikowego zapalenia została w ogólnych zarysach przedstawiona wcześniej przez innych autorów [6]. Zmniejszone uwalnianie kwasu solnego ułatwia m.in. zakażenie innymi bakteriami, które mogą zarówno uwalniać rakotwórcze toksyny, jak i stymulować procesy metaboliczne, zwiększające endogenną syntezę silnie rakotwórczych nitrozoamin w żołądku. El-Omar i współpracownicy postulują, w uzupełnieniu do tego, istotną rolę silnie rakotwórczych tlenków azotu i wolnych rodników tlenowych, powstających w procesach zapalnych, jako czynników indukujących mutacje prowadzące do rozwoju tego nowotworu.

Badania EL-Omara i współpracowników mają także szersze implikacje dla postępu wiedzy o mechanizmach rozwoju nowotworów. Mechanizm predyspozycji opisanej przez tych autorów jest inny niż mechanizm obecnie względnie dobrze poznanych predyspozycji dziedzicznych, uwarunkowanych polimorfizmem genów, wpływających na metabolizm i detoksyfikację karcynogenów, defektami genów zaangażowanych w reparację uszkodzonego DNA oraz dziedzicznie przekazywanymi defektami onkogenów i genów supresji wzrostu nowotworów. Typ predyspozycji dziedzicznych, związanych z polimorfizmem genów, kontrolujących syntezę mediatorów zapalenia, zdefiniowano wcześniej jako predyspozycje „promocyjne"; dotychczas jednak można było przedstawić jedynie pośrednie dowody, sugerujące ich rolę w dziedzicznie uwarunkowanym ryzyku zachorowania na nowotwory [7]. Praca El-Omara i współpracowników będzie niewątpliwie stymulowała dalsze badania nad predyspozycjami tego typu.

Szczególnie obiecującym obszarem takich badań mogą być poszukiwania mechanizmów rozwoju nowotworów na podłożu przewlekłych procesów zapalnych (na przykład: przewlekłe zapalenie trzustki – rak trzustki, wrzodziejące zapalenie jelit – rak jelita grubego), w tym także nowotworów rozwijających się na podłożu zakażeń „nieonkogennymi" wirusami (np. wirusami *hepatitis B* i *C* – rak wątroby) i pasożytami (np. *schistosomiaza* – rak pęcherza w krajach środkowo-wschodnich i afrykańskich).

Piśmiennictwo

1. El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H, El-McColl K, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan C-C, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JFJr, Rabkin CS. The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
2. Chow W-H, Swanson CA, Lissowska J, Groves F D, Sobin LH, Nasierowska-Guttmejer A, Radziszewski J, Reguła J, Hsing AW, Jagannatha S, Zatoński W, Blot WJ. Risk of stomach cancer in relation to consumption of cigarettes, alkohol, tea and coffee in Warsaw, Poland. *Int J Cancer* 1999; 81: 871-876.
3. Lissowska J, Groves FD, Sobin LH, Fraumeni JFJr, Nasierowska-Guttmejer A, Radziszewski J, Reguła J, Hsing AW, Zatoński W, Blot WJ, Chow W-H. Family history and risk of stomach cancer in Warsaw, Poland. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: 223-227.
4. Utsunomiya J, Tamura K, Shirakabe M i wsp. Hereditary gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Amer* 1994; 3: 545-562.
5. Ito R, Kitadai Y, Yokozaki H i wsp. Interleukin 1 (acts as an autocrine growth stimulator for human gastric carcinoma cells. *Cancer Res* 1993; 53: 4102-4106.
6. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740.
7. Steffen J. Postępy w badaniach nad dziedzicznymi predyspozycjami do rozwoju nowotworów złośliwych. *Nowotwory* 1993; 43: 279-297.

Prof. dr hab. med. Jan Steffen
Zakład Immunologii
Centrum Onkologii–Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa