

Choroby alergiczne a ryzyko choroby nowotworowej

Allergic diseases and the risk of cancer

S U M M A R Y

Even every fourth case of cancer may be initiated by chronic inflammation. In this context, it is worth paying attention to allergic diseases, which are one of the most common chronic diseases accompanied by inflammation (1). In addition, both in the process of carcinogenesis and in the processes of allergic diseases, the role of the immune system seems to be crucial. Numerous cellular elements, such as mast cells or eosinophils, and mediators (interleukins, cytokines, IgE) may be involved in both of these processes (10). Currently, epidemiological studies show both positive and negative associations between the occurrence of allergic diseases and cancer (3).

Nawet co czwarty przypadek choroby nowotworowej może być zainicjowany występowaniem przewlekłego stanu zapalnego. W tym kontekście warto zwrócić uwagę na choroby alergiczne stanowiące jedne z najczęstszych chorób przewlekłych, którym współtowarzyszy stan zapalny (1). Ponadto zarówno w procesie kancerogenezy jak i procesach chorób alergicznych kluczowa wydaje się być rola układu immunologicznego. Liczne elementy komórkowe takie jak komórki tuczne czy eozynofile oraz mediatory (interleukiny, cytokiny, IgE) mogą być zaangażowane w oba te procesy (10). Aktualnie badania epidemiologiczne wykazują zarówno pozytywne oraz negatywne związki pomiędzy występowaniem chorób alergicznych i nowotworowych (3).

Bielawski K.: Choroby alergiczne a ryzyko choroby nowotworowej. *Alergia*, 2023, 2; 25-28

Wstęp

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na całym świecie. Liczne badania analizujące czynniki biorące udział w inicjacji, promocji oraz progresji kancerogenezy wskazują na istotny udział procesów zapalnych. Nawet 25% przypadków może być zależnych od przewlekłego stanu zapalnego (1). Może on stanowić nie tylko czynnik inicjujący całą kaskadę zdarzeń, ale także promuje powstawanie, rozwój i migracje komórek nowotworowych w organizmie (2). W tym kontekście istotny wydaje się fakt, że według Światowej Organizacji Zdrowia jednymi z najczęstszych chorób przewlekłych są choroby alergiczne, w których przebiegu występuje długotrwały proces zapalny. Dlatego też związek pomiędzy tymi jednostkami chorobowymi jest szczegółowo badany już od lat pięćdziesiątych XX wieku (3).

Wykazano, że układ immunologiczny pełni kluczową rolę w patofizjologii zarówno chorób alergicznych jak i nowotworowych. W obu tych procesach docho-

dzi do zaburzenia tzw. homeostazy immunologicznej. Jednak pod względem tolerancji immunologicznej te dwa procesy chorobowe charakteryzują się przeciwnym wzorcem.

Wśród pacjentów z chorobami nowotworowymi układ immunologiczny wykazuje tolerancję wobec szkodliwych, patologicznie zmienionych komórek. Natomiast w przypadku chorób alergicznych występuje brak tolerancji dla obcych lecz nieszkodliwych białek (alergenów) takich jak pyłki drzew lub traw (3) (4).

Ponadto cząsteczki i komórki związane z alergiami mogą mieć wiele efektów pro- lub przeciwnowotworowych, o charakterze bezpośrednim lub pośrednim. Ich wystąpienie może zależeć m.in. od rodzaju choroby nowotworu. Warto zwrócić uwagę również na to, że czynniki biorące udział w przebiegu choroby alergicznej mogą wieloetapowo wpływać także na przebieg procesu nowotworowego (3).



Dr n. med.
Kornel Bielawski

Katedra Patofizjologii,
Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Mikołaja
Kopernika w Toruniu,
Collegium Medicum,
Bydgoszcz

Słowa kluczowe:
alergia, choroby nowotworowe, biomarkery, IgE.

Key words:
allergy, cancers, biomarkers, IgE

Typ komórki	Makrofagi	Komórki Treg	Komórki Breg	Komórki tuczne	Eozynofile
Rola w chorobach alergicznych	Makrofagi M2a wspierają rozwój choroby alergicznej; makrofagi M2b pełnią funkcje immunoregulacyjne	Źródło IL-10; sprzyjają produkcji IgG4	Źródło IL-10; biorą udział w wywoływaniu i utrzymaniu tolerancji wobec alergenów	Główne komórki efektorowe; źródło IL-4	Uczestniczą w przewlekłym stanie alergicznym;
Rola w chorobach nowotworowych	Makrofagi M1 hamują rozwój nowotworu; niski stosunek M1/M2 jest związany ze słabą przeżywalnością;	Naciekają tkankę nowotworową; działanie pronowotworowe - korelują z postępem choroby	Źródło i biorca IL-10; źródło IgG4 w tkankach nowotworowych, koreluje z ciężkością choroby i gorszymi rokowaniami	Działanie przeciwnowotworowe komórek MC-1; działanie pronowotworowe komórek MC-2; zależy od lokalizacji i rodzaju nowotworu;	Mogą wykazywać działanie pro- lub przeciwnowotworowe; mogą indukować komórki Treg

Komórki układu immunologicznego w chorobach alergicznych i nowotworowych

Komórki układu immunologicznego odgrywają kluczową rolę w procesie alergicznym oraz biorą udział w powstawaniu nowotworów. Regulacja tolerancji immunologicznej zarówno w chorobach alergicznych jak i nowotworowych może pomóc w opracowaniu nowych terapii (5). Wśród komórek układu immunologicznego biorących udział w tych dwóch procesach chorobowych można wymienić: makrofagi, komórki dendrytyczne, wrodzone komórki limfoidalne, komórki NK, limfocyty T, limfocyty B, wrodzone komórki limfoidalne, komórki tuczne, eozynofile, komórki nabłonkowe (5) (6).

Mediatory w chorobach alergicznych i nowotworowych

Wśród mediatorów mogących uczestniczyć w procesie alergicznym możemy wymienić m.in. histaminę, IL-4, IL-10, IL-33, TGF- β , cytokiny regulatorowe (tj. lipokalina-2 oraz chemokiny), IgE. Czynniki te mogą modulować także proces kancerogenezy zarówno poprzez jego promowanie jak i supresję – Rycina 1 (3) (5).

W patogenezie chorób alergicznych kluczową rolę odgrywa histamina poprzez wpływ na zwiększanie wydzielania cytokin przez komórki Th2 (m.in. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) oraz zmniejszenie produkcji cytokin przez komórki Th1 (m.in. IFN- γ , IL-2) (3). Dodatkowo reguluje dojrzewanie, aktywację i migrację leukocytów do miejsc docelowych, w których powodują przewlekły stan zapalny oraz sprzyja dojrzewaniu komórek dendrytycznych i hamuje wzrost nowotworu (3) (5).

- W działaniu histaminy pośredniczą cztery receptory histaminowe, które zostały zidentyfikowane w komórkach ludzkich nowotworów tj. rak okrężnicy, rak piersi, rak trzustki oraz czerniak.
- Dodatkowo wykazano promującą rolę receptora 1 dla histaminy (H1R) w patogenezie raka piersi, raka wątrobowokomórkowego oraz raka płuc. Dlatego antagoniści receptora histaminowego stanowią interesujący cel terapii przeciwnowotworowej (3).

IgE a choroby nowotworowe

Wkrótce po odkryciu w 1968 r. immunoglobuliny E stwierdzono, że wśród pacjentów z chorobami alergicznymi występuje podwyższone stężenie swoistych lub całkowitego IgE we krwi. W kolejnych latach wykazano podwyższone stężenia IgE także w innych jednostkach chorobowych tj. zakażenia pasożytnicze, bakteryjne, wirusowe i grzybicze, niedobory immunologiczne oraz choroby zapalne (5) (8) (9).

Natomiast niedobór IgE, na podstawie badań prospektywnych i retrospektywnych, może mieć związek z podwyższonym ryzykiem zachorowania na nowotwór dowolnego typu.

- W licznych badaniach *in vivo* oraz *in vitro* wykazano udział IgE w mechanizmach chroniących przed rozwojem choroby nowotworowej poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał oraz fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (5) (9).
- Ze względu na istotną rolę przeciwnowotworową przeciwciał IgE skierowanych przeciwko anty-

genom związanym z nowotworem, stworzono rekombinowane przeciwciała przeciwnowotworowe IgE. Aktualnie ich skuteczność jest oceniana w ramach badań klinicznych (NCT02546921) wśród pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym guzem litym znanego typu wykazującym ekspresję FRa (5).

Aktualnie brak jest jednoznacznych dowodów naukowych na to czy niskie stężenie całkowitego IgE we krwi jest skutkiem czy raczej przyczyną procesu nowotworowego. Niemniej wskazuje się, że stężenie całkowitego IgE wynoszące poniżej 2,5 kU/l może być potencjalnym nowym biomarkerem ryzyka rozwoju choroby nowotworowej (5) (9).

Występowanie chorób alergicznych a ryzyko rozwoju choroby nowotworowej

Liczne badania epidemiologiczne analizujące występowanie związku pomiędzy chorobami nowotworowymi a chorobami alergicznymi nie dają spójnych wyników

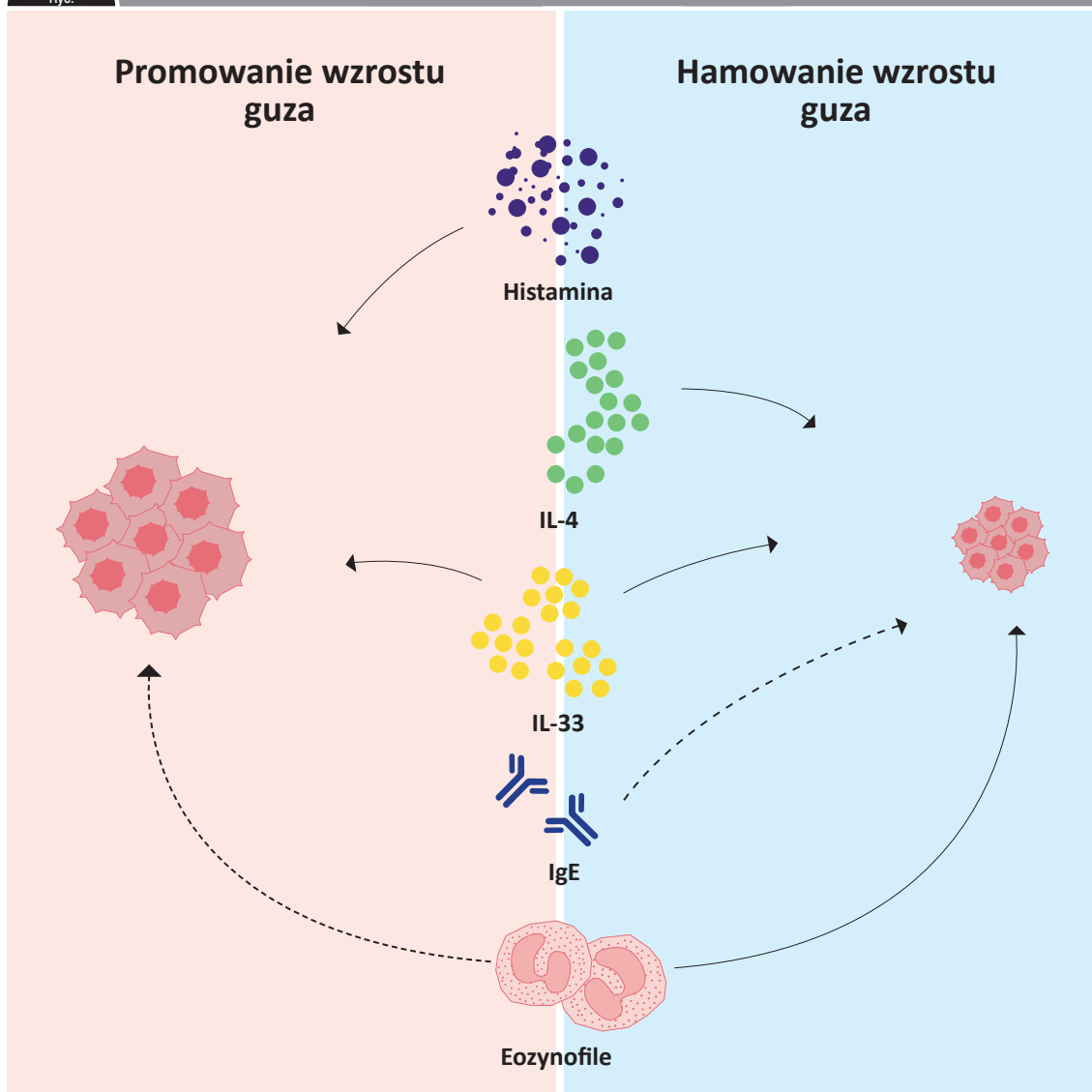
(10). Wykazują one zarówno pozytywne, jak i negatywne związki pomiędzy alergiami a chorobami nowotworowymi (3). Dodatkowo sugerują, że osoby, u których występowały choroby alergiczne mogą mieć zwiększoną zdolność do promowania nadzoru immunologicznego. Jednak należy również pamiętać o stanie zapalnym, który towarzyszy alergii i może promować rozwój nowotworu (3) (10).

Część autorów badań epidemiologicznych opublikowanych w czasopiśmie międzynarodowych wskazuje na istnienie, bądź możliwość istnienia, odwrotnej zależności pomiędzy występowaniem atopii a występowaniem nowotworów (5):

- trzustki,
- prostaty,
- jelita grubego,
- mózgu,
- piersi,
- czerniakiem,
- szpiczakiem mnogim,
- przewlekłą białaczką limfatyczną (5).

1
Ryc.

Wpływ wybranych mediatorów procesu alergicznego na wzrost guza (3)



Dotychczasowe wyniki badań sugerują, że alergie mogą mieć charakter protekcyjny w przypadku niektórych typów nowotworów, podczas gdy rozwój innych nowotworów mogą one promować. Związek występujący pomiędzy atopią a nowotworem złośliwym jest złożony i może wskazywać na co najmniej podwójną rolę procesu alergicznego w powstawaniu oraz progresji nowotworów. Wskazuje się, że rola ta może być zależna od typu guza jak również od charakterystyki grupy badanej (3) (5).

Astma a ryzyko choroby nowotworowej

Jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego jest astma, charakteryzująca się występowaniem przewlekłego oraz złożonego stanu zapalnego (11). Jej związek z chorobami nowotworowymi był wielokrotnie analizowany. W przypadku nowotworów innych niż rak płuc stwierdzono zarówno brak zależności jak również pozytywną i negatywną zależność (12), (13).

Ze względu na niespójne wyniki dotyczące związku pomiędzy astmą a występowaniem chorób nowotworowych Guo i wsp. w 2023 r. przeprowadzili retrospektywne badanie kohortowe, obejmujące kohortę dorosłych pacjentów z astmą ($n = 90\,021$) oraz dopasowaną kohortę dorosłych pacjentów bez astmy ($n = 270\,063$). W celu analizy związku pomiędzy rozpoznaniem astmy a późniejszym wystąpieniem choroby nowotworowej autorzy zastosowali modele proporcjonalnego hazardu Coxa. Warto również zauważyć, że jest to jedno z pierwszych badań obejmujących tak dużą grupę badanych pacjentów (1).

- W analizie wieloczynnikowej wykazano, że pacjenci z astmą byli bardziej narażeni na rozwój jakiegokolwiek raka w porównaniu z pacjentami bez astmy (współczynnik ryzyka [HR] = 1,36; 99% przedział ufności [CI] = 1,29–1,44).
- Podwyższone ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wśród pacjentów z astmą zaobserwowano również niezależnie od stosowania sterydów wziewnych (1).

- W kolejnym etapie analizy zgromadzonych danych, autorzy wykazali podwyższone ryzyko wystąpienia 9 z 13 typów nowotworów wśród pacjentów z astmą, którzy nie stosowali sterydów wziewnych.
- Natomiast w grupie pacjentów z astmą stosujących sterydy wziewne występowało tylko wyższe ryzyko raka płuc oraz czerniaka (1).

Obserwacja ta jest zgodna z wynikami badań, które wykazały ochronne działanie sterydów wziewnych w procesie kancerogenezy poprzez ich wpływ na zmniejszenie stanu zapalnego (14).

Podsumowanie

Prawidłowo funkcjonujący układ immunologiczny charakteryzuje się zdolnością utrzymania równowagi pomiędzy reakcjami prozapalnymi, umożliwiającymi skuteczne zwalczanie infekcji oraz apoptozę złośliwych komórek, a reakcjami przeciwzapalnymi, które zapobiegają przewlekłym stanom zapalnym (7). Natomiast brak równowagi w szlakach Th1/Th2 jest odpowiedzialny za wiele zaburzeń immunologicznych, m. in. choroby autoimmunologiczne i reakcje nadwrażliwości (15).

Według teorii nadzoru immunologicznego układ immunologiczny jest w stanie skuteczniej wykrywać i eliminować zmienione nowotworowo komórki w stanie nadwrażliwości, takim jak alergia (3) (15). Z drugiej strony przewlekły stan zapalny w przebiegu chorób alergicznych może prowadzić do rozwoju choroby nowotworowej ze względu na mutacje w genach supresorowych, potranslacyjną modyfikację białek biorących udział w naprawie DNA i/lub kontroli apoptozy (1) (3).

Obecnie nie uzyskano danych jednoznacznie wskazujących na to czy alergia zwiększa czy zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej. Sugeruje to potrzebę dalszych badań epidemiologicznych dotyczących występowania chorób nowotworowych, które będą uwzględniać liczne czynniki mogące modulować przebieg procesu nowotworowego takie jak czynniki środowiskowe, styl życia, wiek, płeć, wykonywany zawód, palenie tytoniu, rodzaj i czas trwania choroby alergicznej, a także stosowane leki (8). ■

Prace nadesłano
21.07.2023
Zaakceptowano do
druku 24.07.2023

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Guo Y, Bian J, Chen Z i wsp. Cancer incidence after asthma diagnosis: Evidence from a large clinical research network in the United States. *Cancer Med* 2023;12(10):11871-11877. doi:10.1002/cam4.5875. 2. Bielawski K. (2022). Ocena przydatności oznaczenia heparanazy, wybranych markerów angiogenezy, hemostazy oraz hormonów wydzielaných przez tkankę tłuszczową jako czynników prognostycznych w grupie pacjentek z rozpoznaniem pierwotnym nowotworem piersi. [Rozprawa doktorska, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu]. 3. Lorentz A, Bilotta S, Civelek M. Molecular links between allergy and cancer. *Trends Mol Med* 2022;28(12):1070-1081. doi:10.1016/j.molmed.2022.06.003. 4. Bergmann C. Allergo-oncology: what allergologists and oncologists can learn from each other: Regulatory T cells in allergy and cancer. *HNO* 2020;68(2):115-122. doi:10.1007/s00106-019-00810-2. 5. Di Gioacchino M, Della Valle L, Allegra A i wsp. AllergoOncology: Role of immune cells and immune proteins. *Clin Transl Allergy* 2022;12(3):e12133. doi:10.1002/ctlt.12133. 6. Jensen-Jarolim E, Bax HJ, Bianchini R i wsp. AllergoOncology: Opposite outcomes of immune tolerance in allergy and cancer. *Allergy* 2018;73(2):328-340. doi:10.1111/all.13311. 7. Jansen K, Cevhertas L, Ma S i wsp. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy* 2021;76(9):2699-2715. doi:10.1111/all.14763. 8. Majsiak E. Od odkrycia IgE, poprzez nanotechnologię do medycyny spersonalizowanej. *Alergia* 2019;4:41-46. 9. Ferastraoaru D, Jordakieva G, Jensen-Jarolim E. The other side of the coin: IgE deficiency, a susceptibility factor for malignancy occurrence. *World Allergy Organ J* 2021;14(1):100505. doi:10.1016/j.waojou.2020.100505. 10. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Ghadirian P. An overview of the association between allergy and cancer. *Int J Cancer* 2006;118(12):3124-3132. doi:10.1002/ijc.21752. 11. Dąbrowiecki P. Rozpoznawanie i leczenie astmy w czasie pandemii, czy można coś poprawić. *Alergia* 2021;1:40-42. 12. Liu X, Hemminki K, Försti A i wsp. Cancer risk and mortality in asthma patients: A Swedish national cohort study. *Acta Oncol* 2015;54(8):1120-1127. doi:10.3109/0284186X.2014.1001497. 13. Wang H, Rothenbacher D, Löw M, Stegmaier C, Brenner H, Diepgen TL. Atopic diseases, immunoglobulin E and risk of cancer of the prostate, breast, lung and colorectum. *Int J Rak* 2006;119(3):695-701. doi:10.1002/ijc.21883. 14. Wang JJ, Liang WM, Wu TN, Karmaus WJJ, Hsu JC. Inhaled corticosteroids may prevent lung cancer in asthma patients. *Ann Thorac Med* 2018;13(3):156-162. doi:10.4103/atm.ATM_367_17. 15. Fereidouni M, Ferns GA, Bahrami A. Current status and perspectives regarding the association between allergic disorders and cancer. *IUBMB Life* 2020;72(7):1322-1339. doi:10.1002/iub.2285.