



Dr n. med.
Kornel Bielawski

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

Nowotwory przewodu pokarmowego a choroby alergiczne

Gastrointestinal cancers and allergic diseases

S U M M A R Y

Cancers of the gastrointestinal tract constitute one of the most common causes of cancer-related morbidity and mortality. Therefore, there is a constant need for new predictive and prognostic factors that could enable the determination of the risk group. Hypersensitivity reactions, as well as cancer diseases, may lead to the activation of eosinophils, which, depending on the microenvironment, could play a pro-inflammatory or anti-inflammatory role. Hence, they could possibly inhibit the development of cancer due to their potential protective properties. However, the exact role of allergic diseases in cancer development remains unclear and requires further intensive research

Choroby nowotworowe przewodu pokarmowego stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zachorowalności i umieralności związanej z chorobami nowotworowymi. Dlatego też cały czas poszukiwane są nowe czynniki predykcyjne oraz prognostyczne pozwalające na jak najlepsze określenie grupy ryzyka. W przebiegu zarówno reakcji nadwrażliwości, jak i chorób nowotworowych może dochodzić do aktywacji eozynofili, które w zależności od mikrośrodowiska pełnią prozapalną lub przeciwzapalną rolę immunomodulującą. Stąd też wskazuje się na ich potencjalne właściwości protekcyjne mogące hamować rozwój nowotworów. Jednak dokładna rola chorób alergicznych w procesie nowotworzenia wciąż pozostaje niejasna a zagadnienie to wymaga prowadzenia dalszych, intensywnych badań.

Bielawski K.: Nowotwory przewodu pokarmowego a choroby alergiczne. *Alergia*, 2023, 4; 14-16

Wstęp

Nowotwory złośliwe, będące jedną z głównych przyczyn zgonów na całym świecie, stanowią obecnie istotny problem zdrowia publicznego. Na podstawie ogólnosięwiatowych danych epidemiologicznych szacuje się, że nowotwory przewodu pokarmowego mogą być przyczyną nawet jednej trzeciej całkowitej liczby zachorowalności oraz śmiertelności związanej z chorobami nowotworowymi (1). Do grupy tej zaliczamy nowotwory przełyku, żołądka, okrężnicy i odbytnicy (2). Najczęstszym nowotworem przewodu pokarmowego jest rak jelita grubego, który stanowi jedną z głównych przyczyn zachorowalności i umieralności na nowotwory nie tylko w Polsce i Europie ale również na całym świecie (2) (3). Wśród najistotniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka wyróżniamy spożywanie alkoholu, palenie papierosów, nadwagę lub otyłość oraz zanieczyszczenie powietrza (3). Jednak pomimo znajomości potencjalnych czynników ryzyka oraz licznych biomarkerów o charakterze predykcyjnym jak i prognostycznym, współczynnik umieralności pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym prze-

wodu pokarmowego nadal pozostaje na wysokim poziomie. Wskazuje to m.in. na potrzebę dalszego poszukiwania czynników bądź parametrów, które w istotny sposób odwrócą tę niekorzystną sytuację epidemiologiczną (2).

Rola reakcji nadwrażliwości w procesie rozwoju oraz progresji choroby nowotworowej nadal pozostaje niejasna.

Choroba alergiczna poprzez wzmocnienie odpowiedzi układu immunologicznego gospodarka może hamować nieprawidłowy wzrost komórek zmniejszając tym samym ryzyko powstania nowotworu (4). Dodatkowo histamina uwalniana w trakcie reakcji nadwrażliwości może hamować proliferację komórek nowotworowych (5). Jednak ze względu na przewlekły stan zapalny występujący w przebiegu chorób atopowych proces nowotworowy może być także dodatkowo promowany (6).

Układ immunologiczny przewodu pokarmowego

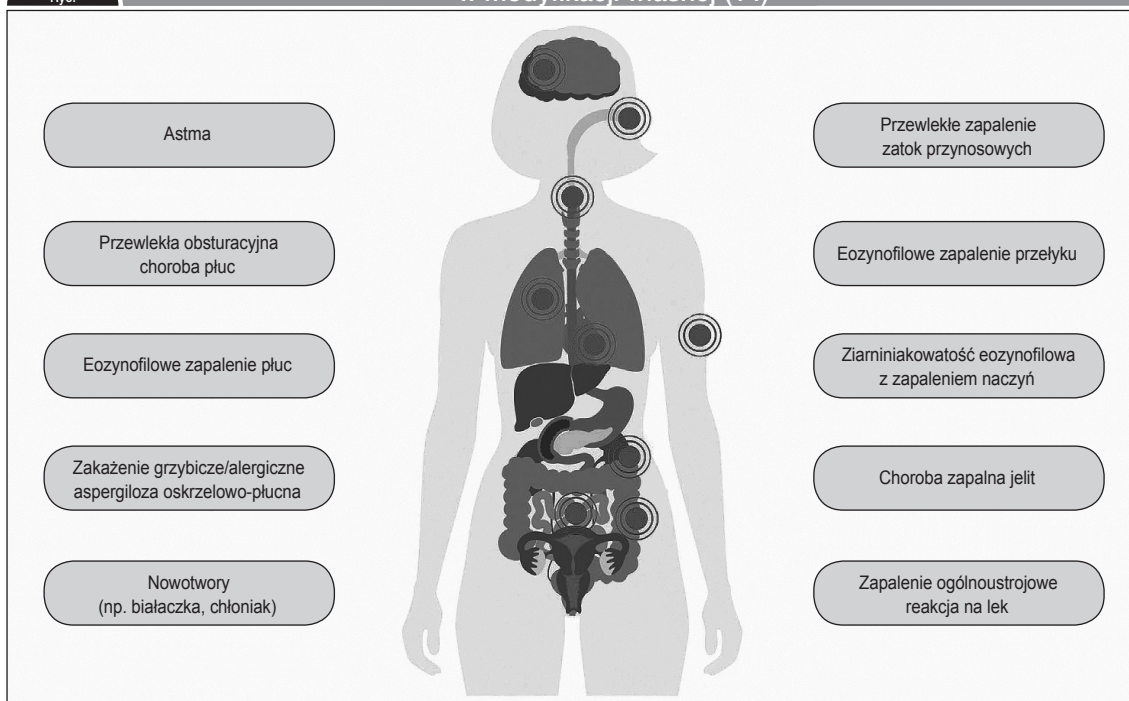
Bariera jelitowa jest heterogenną jednostką złożoną z zewnątrzkomórkowej warstwy śluzu, nabłonka jeli-

Słowa kluczowe:

alergia, choroby nowotworowe, rak jelita grubego, eozynofile

Key words:

allergy, cancers, colon cancer, eosinophils

1
Ryc.Procesy chorobowe, w które zaangażowane są eozynofile
- w modyfikacji własnej (14)

towego oraz blaszki właściwej. Jedną z funkcji nabłonka przewodu pokarmowego jest tworzenie fizycznej bariery pomiędzy środowiskiem zewnętrznym a układem immunologicznym gospodarza (7) (6). Dlatego prawidłowa funkcjonalność i integralność tej bariery jest kluczowa nie tylko w kontekście wspierania przepuszczalności składników odżywczych, ale także w procesie obrony przed niebezpiecznymi patogenami (7). Predyspozycje atopowe mogą wynikać z zaburzenia prawidłowego funkcjonowania bariery jelitowej ponieważ uszkodzona błona śluzowa jelit ma ograniczone zdolności ochronne. W efekcie może to skutkować nieprawidłową odpowiedzią układu immunologicznego (6).

Autorzy kilku badań epidemiologicznych zaobserwowali, że astma, choroby alergiczne lub podwyższony poziom IgE w surowicy wykazują odwrotną zależność z ryzykiem wystąpienia różnych nowotworów (8) (6). Jest to zgodne z zasadą inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, które wiążą się z komórek układu immunologicznego i wzmacniają w ten sposób mechanizmy obronne w celu wyeliminowania komórek nowotworowych (6).

Dodatkowo sugeruje się, że u osób z chorobami atopowymi następuje wzrost produkcji cytokin związanych z odpowiedzią Th2 i zwiększenie produkcji IgE przeciwko specyficznemu antygenowi nowotworowemu co może prowadzić do aktywacji komórek efektorowych i eliminacji komórek nowotworowych (8).

Rak jelita grubego a choroby alergiczne

Jedną z najczęściej badanych chorób nowotworowych pod kątem występowania wśród pacjentów z chorobami alergicznymi jest rak jelita grubego (6). Metaanaliza

9 badań kohortowych autorstwa Ye i wsp. z 2017 roku nie wykazała statystycznie istotnego wpływu występowania alergii na częstość zachorowalności na raka jelita grubego. Jednak autorzy wskazali na dalszą potrzebę przeprowadzenia prospektywnych badań kohortowych, które mogłyby przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów łączących te dwa stany chorobowe (9). Negatywny związek pomiędzy występowaniem chorób alergicznych a rozwinieniem się raka jelita grubego wykazał Ma i wsp., którzy wykonali metaanalizę obejmującą 515 379 pacjentów biorących udział w 12 badaniach prospektywnych. Badanie to wykazało negatywną zależność pomiędzy chorobami alergicznymi a występowaniem raka jelita grubego zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn (10). Dodatkowo w ramach tej metaanalizy określono również związek pomiędzy śmiertelnością związaną z procesem nowotworowym wśród pacjentów z chorobami alergicznymi. Na podstawie czterech badań prospektywnych, w których uwzględniono łącznie 1 484 741 pacjentów, przy czym liczba zgonów z powodu raka jelita grubego wynosiła 30 040 stwierdzono, że występowanie chorób alergicznych wiązało się z ok. 12% spadkiem śmiertelności z powodu tego nowotworu (10). W ramach analizy podgrup, odwrotną zależność ze stanami alergicznymi zaobserwowano zarówno w przypadku raka okrężnicy, jak i raka odbytnicy. Natomiast nie stwierdzono istotnego wpływu rodzaju manifestacji klinicznej alergii na ryzyko wystąpienia raka jelita grubego (10). Wnioski wynikające z tej metaanalizy są również zgodne z wynikami badań Choi i wsp., którzy w latach 2009-2017 obserwacją objęli prawie 10 mln dorosłych Koreańczyków. W badaniach wykazali istotny statystycznie negatywny związek pomiędzy występowaniem raka jelita grubego a współistnieniem chorób alergicznych tj. alergicznych

żyt nosa, atopowe zapalenie skóry czy astma. W badaniu tym nie analizowano wpływu alergii pokarmowej na ryzyko wystąpienia nowotworów przewodu pokarmowego (6).

Natomiast jednym z badań, które zaprzeczyło odwrotnej zależności pomiędzy występowaniem atopowego zapalenia skóry i raka jelita grubego jest badanie Chou i wsp. w którym stwierdzono, że atopowe zapalenie skóry wiązało się ze zwiększonym ryzykiem raka jelita grubego zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (11). Niespójność pomiędzy prezentowanymi wynikami badań może wynikać z odmiennych schematów badań, różnych sposobów określenia występowania choroby alergicznej, niejednorodnych profili chorób alergicznych występujących wśród badanych oraz braku kontroli licznych innych czynników mogących wpływać na wyniki analiz (9) (10) (11).

Eozynofile a nowotwory przewodu pokarmowego

W przebiegu zarówno reakcji nadwrażliwości, infekcji, chorób autoimmunologicznych oraz nowotworowych może dochodzić do aktywacji komórek tucznych, bazoili oraz eozynofili (12). W reakcjach późnych oraz w przypadku odpowiedzi przewlekłej, najistotniejszą populację komórek oddziałujących z komórkami tuczными stanowią eozynofile. W związku z tym zapalenie eozynofilowe oraz nadreaktywność zależna od IgE, często towarzyszące zapaleniu alergicznemu, są indukowane przez specyficzne dla alergenu limfocyty Th2 (12) (13). Eozynofile są powiązane z szeregiem stanów patologicznych – rycina 1. Jednak najnowsze badania wskazują, że biorą także udział w licznych fizjologicznych procesach, takich jak immunoregulacja, metabolizm, przebudowa i rozwój tkanek, neuronów, nabłonka czy mikrobiomu (14).

Udział eozynofili w procesie nowotworowym może mieć charakter wielokierunkowy. Wynika to m.in. z ekspresji na ich powierzchni receptorów dla licznych cytokin produkowanych przez komórki nowotworowe, jak i również z możliwości degranulacji w sposób bierny i bez określonego bodźca w mikrośrodku guza nowotworowego (15) (16).

W wielu nowotworach litych i hematologicznych obserwowano degranulację eozynofili i naciekanie guza nowotworowego, zarówno o korzystnym, jak i niekorzystnym znaczeniu prognostycznym. Badania potwierdzają pronowotworową rolę eozynofili.

Wśród pacjentów z chorobą nowotworową można zaobserwować wzrost liczby eozynofili w krwi obwodowej oraz naciekanie nowotworów (15). Natomiast w przypadku raka jelita grubego eozynofile mogą wykazywać przeciwnowotworowe działanie cytotoksyczne wobec komórek przedrakowych i tym samym hamować rozwój nowotworu (17).

Wśród pacjentów z chorobą nowotworową można zaobserwować wzrost liczby eozynofili w krwi obwodowej oraz naciekanie nowotworów (15). Natomiast w przypadku raka jelita grubego eozynofile mogą wykazywać przeciwnowotworowe działanie cytotoksyczne wobec komórek przedrakowych i tym samym hamować rozwój nowotworu (17).

Dodatkowo tzw. teoria profilaktyki sugeruje, że reakcje nadwrażliwości i stany zapalne na powierzchniach błon śluzowych mogą zapobiegać rozwojowi choroby nowotworowej poprzez usuwanie potencjalnie mutagennych i kancerogennych czynników. Hipoteza ta przewiduje rolę zapobiegawczą szczególnie w przypadku nowotworów tkanek mających kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, takich jak omawiane nowotwory przewodu pokarmowego (4) (17).

Podsumowanie

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa nie można jednoznacznie potwierdzić negatywnego bądź pozytywnego wpływu występowania chorób alergicznych na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego. Ewentualna protekcyjna rola procesów nadwrażliwości może być uzależniona od rodzaju, ciężkości oraz przewlekłości manifestacji klinicznej choroby alergicznej (6) (9) (11). W tym kontekście istotne wydają się dalsze badania dotyczące m.in. roli eozynofili w zróżnicowanych mikrośrodkach. Badania te mogą dostarczyć wielu istotnych informacji, które pozwolą udoskonalić strategię zarówno diagnostyki, jak i leczenia pacjentów z eozynofilowymi chorobami zapalnymi. Dodatkowo zdefiniowanie specyficznych homeostatycznych oraz patogennych podtypów i sygnałów eozynofili w lokalnych mikrośrodkach tkankowych, w połączeniu z markerami chorobowymi specyficznymi dla narządu, może prowadzić do stworzenia nowych terapii celowanych (12) (14).

Prace nadesłano

25.11.2023

Zaakceptowano do

druku 25.11.2023

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

Piśmiennictwo: 1. Lau HCH, Kranenburg O, Xiao H, Yu J. Organoid models of gastrointestinal cancers in basic and translational research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(4):203-222. doi:10.1038/s41575-019-0255-2. 2. Kuntz S, Kriehoff-Henning E, Kather JN, et al. Gastrointestinal cancer classification and prognostication from histology using deep learning: Systematic review. *Eur J Cancer*. 2021;155:200-215. doi:10.1016/j.ejca.2021.07.012. 3. OECD (2023), Krajowe profile dotyczące nowotworów: Polska 2023, EU Country Cancer Profiles, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/aab579a7-pl>. 4. Yuan S, Vithayathil M, Kar S, et al. Assessing the protective role of allergic disease in gastrointestinal tract cancers using Mendelian randomization analysis. *Allergy*. 2021;76(5):1559-1562. doi:10.1111/all.14616. 5. Tirado-Rodriguez B, Huerta-Yépez S. Allergies: diseases closely related to cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016;73(6):432-445. doi:10.1016/j.bmhmx.2016.11.006. 6. Choi YJ, Han K, Jin EH, Lim JH, Shin CM, Lee DH. Allergic Diseases and Risk of Malignancy of Gastrointestinal Cancers. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3219. Published 2023 Jun 16. doi:10.3390/cancers15123219. 7. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10(1):11-21. doi:10.1007/s12602-017-9322-6. 8. Jensen-Jarolim E, Bax HJ, Bianchini R, et al. AllergoOncology: Opposite outcomes of immune tolerance in allergy and cancer. *Allergy*. 2018;73(2):328-340. doi:10.1111/all.13311. 9. Ye J, Talaiti A, Ma Y, Zhang Q, Ma L, Zheng H. Allergies and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017;8(9):14646-14654. doi:10.18632/oncotarget.14599. 10. Ma W, Yang J, Li P, Lu X, Cai J. Association between allergic conditions and colorectal cancer risk/mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2017;7(1):5589. Published 2017 Jul 17. doi:10.1038/s41598-017-04772-9. 11. Chou WY, Lai PY, Hu JM, et al. Association between atopic dermatitis and colorectal cancer risk: A nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(1):e18530. doi:10.1097/MD.00000000000018530. 12. Rigoni A, Colombo MP, Pucillo C. Mast cells, basophils and eosinophils: From allergy to cancer. *Semin Immunol*. 2018;35:29-34. doi:10.1016/j.smim.2018.02.001. 13. Dunn JLM, Rothenberg ME. 2021 year in review: Spotlight on eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):517-524. doi:10.1016/j.jaci.2021.11.012. 14. Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(10):2694-2707. doi:10.1016/j.mayocp.2021.04.025. 15. Artham S, Chang CY, McDonnell DP. Eosinophilia in cancer and its regulation by sex hormones. *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34(1):5-20. doi:10.1016/j.tem.2022.11.002. 16. Chusid MJ. Eosinophils: Friends or Foes? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1439-1444. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.031. 17. Tambe NA, Wilkens LR, Wan P, et al. Atopic allergic conditions and colorectal cancer risk in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2015;181(11):889-897. doi:10.1093/aje/kwu361. 18. 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.