

Novosti/ News

GENETIČKA OSNOVA KARCINOMA PLUĆA  
KOD NEPUŠAČA

Correspondence to:

Dr sc. med. Zorica Lepšanović,  
Molekularni biolog Vojnomedicinske  
akademije, Viši naučni saradnik  
Vojnomedicinske akademije i  
Medicinskog fakulteta u Beogradu

e-mail: zorilep@eunet.rs

THE GENETIC BASIS OF LUNG CANCER IN  
NEVER SMOKERS

Zorica Lepšanović

Vojnomedicinska akademija, Beograd

Ključne reči

Apstrakt

U novom broju *Lancet Oncology*, grupa autora objavila je nove faktore rizika od raka. Oni su tragali za genetskim varijacijama koje povećavaju rizik od raka pluća kod nepušača i identifikovali genetske varijante u hromozoma 13q31.3 koji menjaju izraz *GPC5*. Transkripcije nivoa *GPC5* u normalnom tkivu pluća je dva puta da se otkrivena u uparen tkiva pluća adenokarcinoma. Autori su zaključili da dovneregulation od *GPC5* može doprineti razvoju raka pluća kod nepušača.

Key words

Dim duvana je najveći faktor rizika za oboljevanje od karcinoma pluća. Međutim, karcinom pluća kod osoba koje nisu nikada pušile predstavlja sve veći zdravstveni problem. U Evropi i Severnoj Americi 10% do 15% slučajeva svih karcinoma pluća odnosi se na nepušače, u Aziji 30% do 40%, a kod žena čak 53% svih slučajeva <sup>(1)</sup>. Zbog toga raste i interesovanje istraživačkih timova za rad na ovoj problematiki.

Prva ispitivanja su pokazala da su karcinomi pluća kod pušača i nepušača biološki različiti. Nađeno je da su genetičke mutacije u *KRAS* i *P53* bile češće kod obolelih pušača nego kod nepušača sa karcinomom pluća <sup>(2)</sup>. Oboleli nepušači imali su veću verovatnoću da sadrže mutacije na receptoru epidermalnog faktora rasta sa aktivnošću tirozin kinaze i oni su bolje reagovali na njegove inhibitore nego oboleli pušači.

U aprilu ove godine u časopisu *The Lancet Oncology* objavljen je rad čiji je cilj bio da se ispita genetička osnova karcinoma pluća kod nepušača <sup>(3)</sup>. Ispitivanjima koja su obavljena u više institucija, rukovodio je dr Ping Yang sa Mayo Clinic College of Medicine iz Rochester-a. Analizirali su genome čak 2272 nepušača, od kojih je skoro 900 bilo obolelih od karcinoma pluća. Nepušačima su smatrali osobe koje su tokom života popušile manje od 100 cigareta. Uzorke DNK ispitivanih osoba analizirali su na prisustvo polimorfizma pojedinačnih nukleotida (SNP, "Single-nucleotide polymorphism"), da bi našli genetičke varijacije koje imaju najveću verovatnoću da utiču na rizik za oboljevanje od karcinoma pluća kod nepušača. Analizirali su delove genoma kako unutar gena, tako i u njihovom okruženju, u kodirajućim i nekodirajućim regionima.

Identifikovali su 44 SNP kao potencijalne kandidate. Validaciju ovih rezultata uradili su u dve institucije: University of Texas i Harvard University. Sva 44 SNP procenili su sa 2 nove grupe od nekoliko stotina nepušača među kojima su bili i oboleli od karcinoma pluća i zdrave kontrole. Izdvojena su 2 SNP kao značajna, a njihove oznake su bile rs2352028 i rs235209. Nalazila su se na hromozomu 13.

U sledećem koraku ispitali su razlike u ekspresiji gena i pokazali da su ova dva SNP povezana sa karcinomom pluća kod nepušača tako što regulišu ekspresiju *GPC5*. Nivo transkripcije *GPC5* bio je dva puta niži kod adenokarcinoma nego u normalnom tkivu pluća. U *in vitro* eksperimentu redukovana ekspresija *GPC5* je isto dovela do nastanka tumora, što po mišljenju autora ukazuje da je ovaj gen u normalnim uslovima tumor supresor i da on učestvuje u kontroli ćelijske proliferacije i deobe. Ipak, autori smatraju da funkciju ovog gena moraju potvrditi na animalnim modelima.

U ovom ispitivanju oko jedna trećina nepušača obolelih od karcinoma pluća je imala istu varijantu *GPC5* gena. Kod ostale dve trećine za sada nije poznato koje genetičke varijante utiču na pojavu karcinoma pluća.

Iako su autori pokazali da je ekspresija *GPC5* dva puta niža u tkivu adenokarcinoma nego u normalnom kontrolnom tkivu, dr Ramaswamy Govindan, profesor onkologije na Medicinskom fakultetu u Vašingtonu smatra da nije još potpuno jasno kako ova smanjena ekspresija dovodi do predispozicije za oboljevanje od karcinoma pluća. On smatra da su potrebna dodatna ispitivanja koja bi potvrdila preliminarne nalaze ovog rada.

### *Abstract*

In the April issue of *The Lancet Oncology*, a group of authors reported the new cancer risk factor. They searched for genetic variations that increase lung cancer risk in never smokers and identified genetic variants at chromosome 13q31.3 that alter the expression of *GPC5*. The transcription level of *GPC5* in normal lung tissue was twice that detected in matched lung adenocarcinoma tissue. Authors concluded that downregulation of *GPC5* might contribute to the development of lung cancer in never smokers.

---

### *LITERATURA:*

1. Govindan R. Lung cancer in never smokers: a new hot area of research. *Lancet Oncol* 2010; 11: 304-305.

2. Subramanian J, Govindan R. Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked. *Lancet Oncol* 2008; 9: 676-682.

3. Li Y, Sheu C-C, Ye Y, de Andrade M, Wang L, Chang S-C, Aubry MC et al. Genetic variants and risk of lung cancer in never smokers: a genome-wide association study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 321-330.