

TÜTÜN VE AKCİĞER HASTALIKLARI GENETİĞİ

5. BÖLÜM

Bilge SARIKEPE¹

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tütün kullanımı her yıl 8 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır (1). Tütün ürünleri kullanımı vücutta tüm organ sistemlerini etkilemekle birlikte en sık ölüm nedeni akciğer ve kardiyovasküler sistem hastalıklardan dolayıdır (2).

Akciğer hastalıkları etiyojisinde, genellikle multifaktöriyel kalıtım paternine uyan çok sayıda genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi yer alır. Son yıllarda hızla gelişen yüksek hacimli dizileme teknolojileri sayesinde yapılan; özellikle bağlantı analizleri, genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) sayesinde yeni lokuslar, genler ve genetik varyasyonlar tanımlanmış ve yatkınlığın genetik etiyojisinin aydınlatılmasında önemli ölçüde yol alınabilmiştir. Kromozom, gen ve protein düzeyindeki değişimlerin belirlenmesi ise daha çok hastalığın oluşum mekanizmalarının ve yollarının ortaya konulmasında etkili olmuştur.

Bu bölümde güncel bilgiler ışığında; tütün ve ürünlerinin maruziyetinde ortaya çıkan akciğer hastalıklarında kişilerarası farklılıklara neden olan genetik özellikler ve tütün ürünlerinin neden olduğu genetik değişiklikler ele alınacaktır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yaygın görülen, tekrarlayıcı karakterde solunum yolu semptomları ile giden ve önlenabilir bir hastalıktır. Dünyadaki ölümlerin en sık 3. sebebidir. Biyokütle yakıt maruziyeti ve hava kirliliğinin katkısı olsa da, ana risk faktörü tütün kullanımınıdır (3, 4).

Yoğun tütün kullananların neredeyse tamamında ölçülebilir düzeyde azalmış akciğer kapasitesi bulunmakla birlikte, yaklaşık % 15'i KOAH tanısı almaktadır. Ayrıca etkilenen bireylerin maruziyetle orantılı olmayan klinik tabloları; akciğer hasarının gelişmesinde yatkınlığın etken olabileceğini düşündürmüştür (5). Bu yatkınlık; hastalığın ağırlığını veya ortaya çıkış riskini belirler, çok sayıdaki gende bulunan varyasyonlar veya polimorfizmlerle ya da genin ekspresyonundaki değişimlerle ilişkilidir. Bu nedenle KOAH kompleks genetik hastalıklar grubunda değerlendirilir.

İnsan genomunun dizilenmesi ilk kez 2001'de başlamış ve HapMap projesinin 2005'te bitişinden sonra yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmalarıyla (GWAS) birlikte çok sayıda bireyin genetik çeşitliliği değerlendirilebilmiştir. KOAH'ın ileri yaş hastalığı olması nedeniyle aday gen çalışmaları ve GWAS daha fazla kullanılmıştır. Elde edilen bu veriler; hastalık riski tahmininde, has-

¹ Uzm. Dr. Bilge SARIKEPE, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik, bsarikepe@gmail.com

(ortalama, 0.98/Mb) sahiptir. Sigara içen grupta SHK (ortalama, 8.75/Mb) en düşük ortalama sahiptir (52). Artmış tümör mutasyon yükü; hastalara immünoterapi (immün checkpoint inhibitör) şansı vermektedir. İmmünoterapi KHAK ve KHDAK'ta progresyonsuz sağkalım ve tedaviye yanıtı artırmaktadır (61, 62). Somatik tek nükleotid değişimleri (SNV) ise sırayla en sık sigara ile ilişkili SHK (154/tümör) ve AK (75.5/tümör) ve sigarayla ilişkili olmayan AK (13.5)'de saptanmıştır. G>T transversiyonu ise sigara içimiyle direkt ilişkilidir, sigara içenlerde içmeyenlere göre (ortalama %36,48'e karşın % 16,53) ve histolojik tip olarak SHK' da (%28) AK'ye (% 24,3) göre daha sık görülür. Bu durumun nedeni G>T transversiyonunun etiyojisinin temel olarak karsinojen maruziyetine bağlı olması ve histolojik tipler arasında sigara kullanım sıklığının farklı olmasıdır (52).

Sigara kullanımı DNA metilasyonunu değiştirerek de karsinogenezde rol alır; örn. AK'de RAS ve WNT sinyal yolağında bir tümör süpresör gen olan LGALS4 geninin hipermetilasyonu (62). Genlerin metilasyon durumları sigara içen ve içmeyen hasta grupları arasında ve hastalığın evresine göre de farklı bulunabilmektedir. Tessema ve arkadaşları 170 AK tümör dokusundan yaptığı çalışmada CPEB1, EMILIN2 genlerinin sigara içenlerde, CST6, LAYN ve MARVELD3 genlerinin de hiç sigara içmeyen grupta hipermetile olduğu tespit etmiştir. Ayrıca EMILIN2, ROBO3 ve IGDCC4 metilasyonunun ileri evre hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (63). Bu değişimlerin tespit edilmesi, gelecekte prognostik ve terapötik marker olarak kullanılabilmesine olanak sağlayacaktır.

Akciğer Kanserine Yatkınlık

Yapılan çalışmalarda akciğer kanseri riskinin sigarayla 14 kat, aile öyküsü varlığında 2,5 kat arttığı saptanmıştır (48). Yatkınlıkla ilgili çok sayıda mekanizma rol oynayabilmektedir. Bazı GWAS çalışmalarında 15q25.1 lokusunun akciğer kanseriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bölgede nikotinik asetilkolin reseptör CHRNA3, CHRNA5, CHRNA4 gen kümesi bulunduğu tanımlanmıştır

(64, 65, 66). Thorgeirsson ve arkadaşları; kanser riskinin rs8034191 varyasyonunu heterozigot taşıyanlarda 1,29 kat; homozigotlarda 1,8 kat arttığını bildirmiştir (65). Saccone ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ise 15q25.1 bölgesinde bulunan rs16969968 varyasyonunun, hem kanser ile hem de sigara içme miktarıyla ilişkisi bildirilmiştir (67). Yine 5p15.33 bölgesinde bulunan, telomerin devamlılığının korunmasında görevli olan TERT genine ait rs2736100 varyasyonunun AK'da kötü prognozla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (68). Timofeeva ve arkadaşlarının Avrupa toplumunda yaptığı meta-analizde ise 5p15.33, 6p21, 15q25 kromozomal bölgeleri riskle ilişki bulunmuştur. Ayrıca, SHK ile ilişkilendirilen bölgeler de: 12p13 (*RAD52*), 9p21 (*CDKN1B/ANRIL*) ve 2q32'dir (69). Kalıtsal DNA tamir kapasitesi farklılıkları da tütüne bağlı hasar yanıtıyla kanser gelişiminde rol oynamaktadır. Yan ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde bazı ATM polimorfizmlerinin (rs189037, rs664677, rs664143) kanser riskini artırdığı bildirilmiştir (70). Liu ve arkadaşları da *ERCC2* (rs13181) ve *XRCC1* (rs25487) varyasyonlarını anlamlı düzeyde ilişkili bulmuşlardır (71).

Sonuç

Tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olan tütüne bağlı akciğer hastalıklarının, özellikle akciğer kanserinin genetik etiyojisinin anlaşılması ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları sayesinde; tedavi etkinliği artmış, tedaviye bağlı yan etki azalmış, dolayısıyla yaşam kalitesi artmıştır. Yakın gelecekte çoklu genetik özellikleri ortaya koyan testlerin rutin tanı hizmetlerinde yaygınlaşması; zaman, maliyet ve hastalık seyri açısından verimlilik ve yararlılık sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. WHO (2020). Dünya Sağlık Örgütü 2020. (27/05/2020 tarihinde <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/tobacco#:~:text=Tobacco%20kills%20more%20than%208,%2D%20and%20middle%2Dincome%20countries> adresinden ulaşılmıştır).
2. Benowitz NL, Brunetta PG. (2016). Smoking hazards

- and cessation. In Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al, eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* (6th ed., pp.807-821). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
3. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). 2020 report. (22/04/2020 tarihinde <https://goldcopd.org/gold-reports/> adresinden ulaşılmıştır).
 4. WHO (2020). Dünya Sağlık Örgütü 2020. (23/04/2020 tarihinde [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(covid\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(covid)) adresinden ulaşılmıştır).
 5. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *The Lancet*, 2006, 367.9518: 1216-1219.
 6. Ortega VE, Bleecker ER. (2016). Genetics in Asthma and COPD, In Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al, eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* (6th ed., pp. 786-806). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 7. Felisbino MB, Fernandes FLA, Nucci, MCNMD et al. The patient profile of individuals with Alpha-1 antitrypsin gene mutations at a referral center in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2018, 44.5: 383-389.
 8. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A et al. (2019). VarSome: The human genomic variant search engine. *Bioinformatics*, 35(11), 1978–1980. doi: 10.1093/bioinformatics/bty897.
 9. Foil KE, Blanton MG, Sanders C et al. Sequencing alpha-1 mz individuals shows frequent biallelic mutations. *Pulmonary medicine*, 2018.
 10. Fekri S. (2016). Smoking history in AATD-associated COPD: differences in demographic and psychosocial features between never smokers and former smokers. University of Colorado at Denver.
 11. Stoller JK, Snider GL, Brantly ML et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 2005, 59.1: 36.
 12. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax*, 1994, 49.7: 695-698.
 13. Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax*, 1998, 53.4: 265-268.
 14. Al Ashry HS, Strange C. COPD in individuals with the PiMZ alpha-1 antitrypsin genotype. *European Respiratory Review*, 2017, 26.146.
 15. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361.27: 2599-2608.
 16. Minematsu N, Nakamura H, Tateno H et al. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. *Biochemical and biophysical research communications*, 2001, 289.1: 116-119.
 17. Joos L He JQ, Shepherdson MB et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Human molecular genetics*, 2002, 11.5: 569-576.
 18. El-Zaher AHA, Nagy H, Farouk G et al. Effect of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene polymorphisms and smoking in COPD. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2012, 61.4: 275-280.
 19. Sadeghnejad A, Ohar JA, Zheng SL et al. Adam33 polymorphisms are associated with COPD and lung function in long-term tobacco smokers. *Respiratory research*, 2009, 10.1: 21.
 20. Reséndiz-Hernández JM, Sansores RH de Jesus Hernandez-Zenteno R et al. Identification of genetic variants in the TNF promoter associated with COPD secondary to tobacco smoking and its severity. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2015, 10: 1241.
 21. Ponce-Gallegos MA, Pérez-Rubio G, Ambrocio-Ortiz E et al. Genetic variants in IL17A and serum levels of IL-17A are associated with COPD related to tobacco smoking and biomass burning. *Scientific reports*, 2020, 10.1: 1-11.
 22. Ambrocio-Ortiz E, Pérez-Rubio G, Abarca-Rojano E et al. Influence of proinflammatory cytokine gene polymorphisms on the risk of COPD and the levels of plasma protein. *Cytokine*, 2018, 111: 364-370.
 23. Pérez-Rubio G, Silva-Zolezzi I, Fernández-López JC et al. Genetic variants in IL6R and ADAM19 are associated with COPD severity in a Mexican Mestizo population. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2016, 13.5: 610-615.
 24. Ito M, Hanaoka M, Droma Y et al. The association of transforming growth factor beta 1 gene polymorphisms with the emphysema phenotype of COPD in Japanese. *Internal medicine*, 2008, 47.15: 1387-1394.
 25. Lakhdar R, Denden S, Mouhamed MH et al. Correlation of EPHX1, GSTP1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms with antioxidative stress markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental lung research*, 2011, 37.4: 195-204.
 26. Li, H, Fu WP, Hong ZH. Microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease: A comprehensive metaanalysis. *Oncology letters*, 2013, 5.3: 1022-1030.
 27. Ding Z, Wang K, Li J et al. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clinical genetics*, 2019, 95.1: 53-62.
 28. Kim WJ, Do Lee S. Candidate genes for COPD: current evidence and research. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2015, 10: 2249.
 29. Vibhuti A, Arif E, Mishra A et al. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD. *Clinica chimica acta*, 2010, 411.7-8: 474-480.
 30. Pérez-Rubio G, López-Flores LA, Ramírez-Venegas A et al. Genetic polymorphisms in CYP2A6 are associated with a risk of cigarette smoking and predispose to smoking at younger ages. *Gene*, 2017, 628: 205-210.
 31. Morales E, Duffy D. Genetics and gene-environment interactions in childhood and adult onset asthma. *Frontiers in Pediatrics*, 2019, 7: 499.
 32. Rhodes L, Moorman JE, Redd SC. Sex differences in asthma prevalence and other disease characteristics in

- eight states. *Journal of Asthma*, 2005, 42.9: 777-782.
33. Colilla S, Nicolae D, Pluzhnikov A et al. Evidence for gene-environment interactions in a linkage study of asthma and smoking exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 111.4: 840-846.
 34. Meyers DA, Postma DS, Stine OC et al. Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: interactions with passive smoke exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, 115.6: 1169-1175.
 35. Dizier MH, Bouzigon E, Guilloud-Bataille M et al. Evidence for gene× smoking exposure interactions in a genome-wide linkage screen of asthma and bronchial hyper-responsiveness in EGEA families. *European Journal of Human Genetics*, 2007, 15.7: 810-815.
 36. Bouzigon E, Corda E, Aschard H et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *New England journal of medicine*, 2008, 359.19: 1985-1994.
 37. Gilliland FD, Li YF, Dubeau L et al. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2002, 166.4: 457-463.
 38. Rogers AJ, Brasch-Andersen C, Ionita-Laza I et al. The interaction of glutathione S-transferase M1-null variants with tobacco smoke exposure and the development of childhood asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009, 39.11: 1721-1729.
 39. Kabesch M, Hoefler C, Carr D et al. Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax*, 2004, 59.7: 569-573.
 40. Li YF, Gauderman WJ, Conti DV et al. Glutathione S-transferase P1, maternal smoking, and asthma in children: a haplotype-based analysis. *Environmental Health Perspectives*, 2008, 116.3: 409-415.
 41. Panasevich S, Lindgren C, Kere J, Wickman M et al. Interaction between early maternal smoking and variants in TNF and GSTP1 in childhood wheezing. *Clinical & Experimental Allergy*, 2010, 40.3: 458-467.
 42. Ramadas RA, Sadeghnejad A, Karmaus W et al. Interleukin-1R antagonist gene and pre-natal smoke exposure are associated with childhood asthma. *European Respiratory Journal*, 2007, 29.3: 502-508.
 43. Salam MT, Gauderman WJ, McConnell R et al. Transforming growth factor-β1 C-509T polymorphism, oxidant stress, and early-onset childhood asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2007, 176.12: 1192-1199.
 44. Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonary medicine*, 2012, 2012.
 45. Checa M, Ruiz V, Montañó M et al. MMP-1 polymorphisms and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Human genetics*, 2008, 124.5: 465-472.
 46. Selman M, Lin HM, Montañó M et al. Surfactant protein A and B genetic variants predispose to idiopathic pulmonary fibrosis. *Human genetics*, 2003, 113.6: 542-550.
 47. Gao X, Zhang Y, Breitling LP et al. Tobacco smoking and methylation of genes related to lung cancer development. *Oncotarget*, 2016, 7.37: 59017.
 48. Massion PP, Sequist LV, Pao W. (2016). *Biology of Lung Cancer*. In Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al, eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* (6th ed., pp. 912-926). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 49. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL et al. Lung cancer incidence in never-smokers. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2007, 25.5: 472.
 50. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nature Reviews Cancer*, 2007, 7.10: 778-790.
 51. Wu YL, Zhong WZ, Li LY et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. *Journal of Thoracic Oncology*, 2007, 2.5: 430-439.
 52. Gou LY, Niu FY, Wu YL et al. Differences in driver genes between smoking-related and non-smoking-related lung cancer in the Chinese population. *Cancer*, 2015, 121.S17: 3069-3079.
 53. Takeuchi K. Discovery stories of RET fusions in lung cancer: a mini-review. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10.
 54. Alvarez JGB, Otterson GA. Agents to treat BRAF-mutant lung cancer. *Drugs in context*, 2019, 8.
 55. Chapman AM, Sun KY, Ruestow P et al. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer*, 2016, 102: 122-134.
 56. Wang L, Liu J, Wang M et al. FGFR1 amplification and FGFR gene fusion in resected squamous cell carcinoma of the lung. *Biomedical Research* 2018; 29 (5): 923-928.
 57. Tiseo M, Gelsomino F, Alfieri R et al. FGFR as potential target in the treatment of squamous non small cell lung cancer. *Cancer treatment reviews*, 2015, 41.6: 527-539.
 58. Ricordel C, Lespagnol A, Llamas-Gutierrez F et al. Mutational landscape of DDR2 gene in lung squamous cell carcinoma using next-generation sequencing. *Clinical lung cancer*, 2018, 19.2: 163-169. e4.
 59. Emerson JJ, Cardoso-Moreira M, Borevitz JO et al. Natural selection shapes genome-wide patterns of copy-number polymorphism in *Drosophila melanogaster*. *science*, 2008, 320.5883: 1629-1631.
 60. Huang YT, Lin X, Chirieac LR et al. Impact on disease development, genomic location and biological function of copy number alterations in non-small cell lung cancer. *PloS one*, 2011, 6.8.
 61. Hellmann MD, Callahan, MK, Awad MM et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer cell*, 2019, 35.2: 329.
 62. Selamat SA, Chung BS, Girard L et al. Genome-scale analysis of DNA methylation in lung adenocarcinoma and integration with mRNA expression. *Genome research*, 2012, 22.7: 1197-1211.
 63. Tessema M, Yingling CM, Liu Y et al. Genome-wide unmasking of epigenetically silenced genes in lung adenocarcinoma from smokers and never smokers. *Carcinogenesis*, 2014, 35.6: 1248-1257.
 64. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V et al. A susceptibility

- locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*, 2008, 452.7187: 633-637.
65. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*, 2008, 452.7187: 638-642.
 66. Amos CI, Wu X, Broderick P et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25. 1. *Nature genetics*, 2008, 40.5: 616-622.
 67. Saccone NL, Culverhouse RC, Schwantes-An TH et al. Multiple independent loci at chromosome 15q25. 1 affect smoking quantity: a meta-analysis and comparison with lung cancer and COPD. *PLoS genetics*, 2010, 6.8.
 68. Kachuri L, Helby J, Bojesen SE et al. Investigation of Leukocyte Telomere Length and Genetic Variants in Chromosome 5p15. 33 as Prognostic Markers in Lung Cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2019, 28.7: 1228-1237.
 69. Timofeeva MN, Hung RJ, Rafnar T et al. Influence of common genetic variation on lung cancer risk: meta-analysis of 14 900 cases and 29 485 controls. *Human molecular genetics*, 2012, 21.22: 4980-4995.
 70. Yan Z, Tong X, Ma Y et al. Association between ATM gene polymorphisms, lung cancer susceptibility and radiation-induced pneumonitis: a meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*, 2017, 17.1: 205.
 71. Liu HX, Li J, Ye BG. Correlation between gene polymorphisms of CYP1A1, GSTP1, ERCC2, XRCC1, and XRCC3 and susceptibility to lung cancer. *Genet Mol Res*, 2016, 15.4.