

## BIOLOGIA I CHEMIA NOWOTWORU PŁUCA

## BIOLOGY AND CHEMISTRY OF LUNG CANCER

**Claudia Musiał<sup>1</sup>, Renata Zaucha<sup>2</sup>,  
Alicja Kuban-Jankowska<sup>1</sup>, Anna Kamm<sup>1</sup>,  
Magdalena Górską-Ponikowska\*<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Katedra i Zakład Chemii Medycznej Gdański Uniwersytet Medyczny*  
<sup>2</sup>*Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*  
*\*e-mail: magdalena.gorska-ponikowska@gumed.edu.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Korelacja nadużywania tytoniu i raka płuc
2. Wpływ suplementacji syntetycznego beta-karotenu na rozwój raka płuca
3. N-acetylocysteina w prewencji raka płuca
4. Aktywność tokoferoli i tokotrienoli w aspekcie prewencji raka płuca
5. Indukcja hormonalna raka płuca
6. 2-metoksyestradiol jako fizjologiczny związek przeciwnowotworowy

Uwagi końcowe


Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

---


**Mgr Claudia Musiał** – ukończyła studia magisterskie w Wyższej Szkole Inżynierii i Zdrowia w Warszawie. Praca magisterska poświęcona była ocenie skuteczności i zastosowaniu komórek macierzystych pochodzenia roślinnego i autologicznych komórek macierzystych. Obecnie współpracuje naukowo z Gdańskim z Katedrą i Zakładem Chemii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie badań nad szlakami sygnalizacji w komórkach nowotworowych.



 <https://orcid.org/0000-0001-9525-9952>


**Dr hab. n. med. Renata Zaucha, prof. nadzw.** – adiunkt w Klinice Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Klinikista, specjalizuje się w terapii nowotworów, włączając nowotwór płuc.



 <https://orcid.org/0000-0001-8503-1559>


**Mgr Anna Kamm** - doktorant w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Specjalizuje się w badaniach nad molekularnymi mechanizmami działania kwasu ferulowego w modelach komórek nowotworowych.



 <https://orcid.org/0000-0002-4560-7645>


**Dr hab. n. med. Alicja Kuban-Jankowska** - adiunkt w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Specjalizuje się w badaniach nad aktywnością i rolą białkowych fosfataz tyrozynowych w cukrzycy, nowotworach oraz neurodegeneracji.



 <https://orcid.org/0000-0003-3371-5013>

**Dr hab. n. med. Magdalena Górską-Ponikowska** - adiunkt w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Specjalizuje się w badaniach nad rolą stresu nitro-oksydacyjnego w patofizjologii nowotworów i neurodegeneracji.



 <https://orcid.org/0000-0002-7366-8429>

---

**ABSTRACT**

Lung cancer is the most common fatal cancer disease in the world. A characteristic feature of lung cancer is genetic diversity.

In the overwhelming majority of cases, smoking is the most important etiopathogenic factor. Lung cancer is a cancer with a very bad prognosis regarding long-term survival. The risk of lung cancer depends primarily on active or passive exposure to the carcinogenic components of tobacco smoke. According to available data, the development of lung cancer in addition to active and passive smoking is directly affected by environmental pollution such as smog and fumes, ionizing radiation, mycotoxins and long-term exposure to asbestos (occupational exposure).

Research on the pharmacoprevention of lung cancer began over 30 years ago. The first nutrient that the researchers said could inhibit the development of lung cancer was beta carotene. Unfortunately, long-term regular supplementation with high doses of antioxidant in the form of beta-carotene brought the opposite effect. An increase in the incidence of lung cancer was found in people who received beta carotene in the form of a synthetic food supplement.

The other component tested was N-acetylcysteine. It is a sulfur compound and a powerful antioxidant that supports the synthesis of glutathione and cysteine, with destructive effects on carcinogenic substances. N-acetyl-cysteine, used in the form of NAC adduct and epigallocatechin-3-gallate, showed efficacy in inhibiting the development of lung cancer only in animal models. In the pharmacoprevention of lung cancer, the use of vitamin E was also tested in the form of tocotrienol and tocopherol.

The following work also shows the existence of a high concentration correlation which belongs to the steroid hormone, mainly estrogen, in the blood and the development of lung cancer in women. An increased risk of lung cancer has been observed in women undergoing long-term hormone replacement therapy.

The results show that 2-methoxyestradiol, the endogenous metabolite of 17 $\beta$ -estradiol, shows positive results that inhibit the growth of lung cancer cell lines.

The aim of the work was to present the correlation between tobacco abuse and passive smoking and lung cancer, pharmacoprevention of lung cancer and the association of elevated estrogen concentration in women with an increased risk of lung cancer.

**Keywords:** lung cancer pharmacoprevention, biology of lung cancer, chemistry of lung cancer, hormonal induction, 2-methoxyestradiol

**Słowa kluczowe:** farmakoprewencja raka płuca, biologia raka płuca, chemia raka płuca, indukcja hormonalna, 2-metoksyestradiol

---

**WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW**

SCLC	– rak drobnokomórkowy płuca
NSCLC	– rak niedrobnokomórkowy płuca
WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
DNA	– kwas deoksyrybonukleinowy
OGG1	– 8-oksoguanina
NAC	– N-acetylocysteina
EGCG	– galusan epigallokatechiny
EGCG-2'-NAC	– addukt N-acetylocysteiny i galusanu epigallokatechiny
ER, Er $\alpha$ , Er $\beta$	– receptory estrogenowe
E2	–17- $\beta$ -estradiol
$\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ - i $\delta$ -T	– tokoferole
$\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ - i $\delta$ -TT	– tokotrienole
2ME2	– 2-metoksyestradiol

## WPROWADZENIE

W krajach rozwiniętych rak płuca jest najczęstszą chorobą nowotworową, która jest powodem około 1 miliona zgonów rocznie. Ogólny wskaźnik przeżycia wynosi w tym nowotworze około 10%. Decydującym czynnikiem wywołującym jest wieloletnie palenie tytoniu. Dostępne dane literaturowe wskazują, że tylko u 20% pacjentów z rozpoznanym rakiem płuca, czynnikiem etiologicznym nie było palenie tytoniu. Do pozostałych czynników zalicza się zanieczyszczenia środowiska, spaliny, promieniowanie jonizujące, mykotoksyny, bierne palenie tytoniu, zawodowe narażenie na chemikalia takie jak chrom, nikiel, azbest, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, arsen, chlorek winylu oraz radioaktywny gaz - radon. Podatność na chorobę może być też uwarunkowana genetycznie. Klasyfikacja WHO wyróżnia dwa główne typy raka płuca: rak drobnokomórkowy (SCLC) i rak niedrobnokomórkowy (NSCLC). Niedrobnokomórkowy rak płuca dzieli się z kolei na podtypy: rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak oraz rak wielokomórkowy.

### 1. KORELACJA NADUŻYWANIA TYTONIU I RAKA PŁUCA

Palenie jest udokumentowanym czynnikiem wpływającym na rozwój raka płuca. Tlen wolnorodnikowy jest głównym składnikiem dymu tytoniowego. Substancja może spowodować utlenienie nukleozasady DNA guaniny z powstaniem 8-oksoguaniny (OGG1). Według dostępnych badań, ryzyko raka płuca może być zwiększone u palaczy przy niskiej aktywności OGG1 (Rys. 1). Dym tytoniowy zawiera ponad 60 czynników kancerogennych, wśród nich węglowodory aromatyczne takie jak nitrozaminy (Rys. 2) i benzopiren (Rys. 3), tlenek węgla (czad), smołę, fenol (Rys. 4), krezol (Rys. 5), formaldehyd (Rys. 6) i cyjanowodór [1-3].

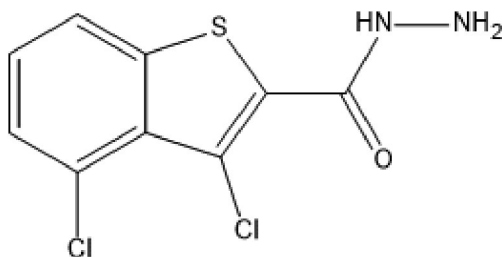
Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne aktywowane przez enzymy cytochromu P450, mogą wiązać się z DNA. Enzymy katalizujące reakcję glutationu-S chronią przed reakcją DNA powodującą indywidualnie chemiczne nazywane adduktem. Przewlekłe i zbyt częste powstawanie adduktów może powodować mutacje genów, które w następstwie mogą doprowadzić do rozwoju raka płuca. Według badań, nikotyna (Rys. 7) powoduje hamowanie apoptozy i może być promotorem rozwoju komórek nowotworowych w komórkach nabłonka płuc.

Dostępne dane wskazują, że palenie bierne ma znaczący wpływ na zachorowanie na raka płuc. Narażenie na styczność z dymem tytoniowym w najbliższym otoczeniu zwiększa ryzyko zachorowania na raka płuc aż o 10 do 15%. Dowodem na to jest wykrywanie w moczu biernych palaczy metabolitów specyficznych dla uzależnionych od tytoniu [1-4].

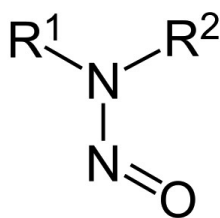
Obraz kliniczny raka płuca u pacjentów nigdy nie palących różni się znacząco w porównaniu z aktywnymi palaczami. Najczęstszym typem raka płuca u osób nigdy nie palących jest gruczolakorak, w przeciwieństwie do palaczy, u których rozwijają się wszystkie znane histologiczne typy raka płuca. Zauważono, że gruczolakorak u osób niepalących rozwija się zazwyczaj w obwodowych drogach oddechowych, natomiast u osób palących zarówno w obwodowych drogach oddechowych jak i centralnie [9,10].

Dostępne badania wskazują, że osoby niepalące mają większe szanse na przeżycie aniżeli palacze, niezależnie od pozostałych czynników prognostycznych.

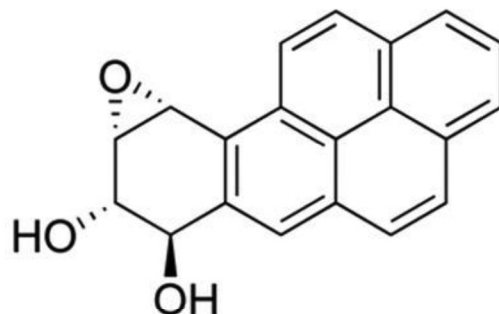
Rzucenie palenia ma bezpośredni wpływ na ryzyko zachorowania na raka płuca w przyszłości, z upływem czasu ryzyko ulega zmniejszeniu. Wareniklina (Rys. 8), agonista receptora nikotynowego i bupropion (Rys. 9) hamujący wychwyty zwrotny dopaminy i noradrenaliny są uznanymi, skutecznymi środkami farmakologicznymi wspierającymi zrywanie z nałogiem palenia tytoniu [5-9].



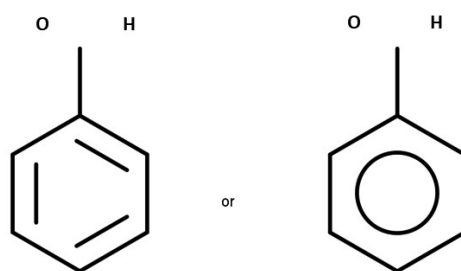
Rysunek 1. Selektywny inhibitor glikozylazy DNA 8-oksoguaniny 1 (OGG1) katynonu  
Figure 1. Selective inhibitor of 8-oxoguanine 1 DNA glycosylase (OGG1)



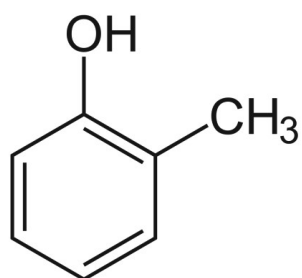
Rysunek 2. Struktura molekularna nitrozoaminy  
Figure 2. Molecular structure of nitrosoamine



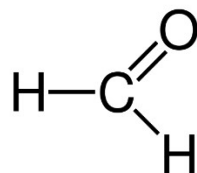
Rysunek 3. Struktura molekularna benzo(a)pirenu,  $C_{20}H_{12}$   
Figure 3. Molecular structure of benzo(a) pyrene,  $C_{20}H_{12}$



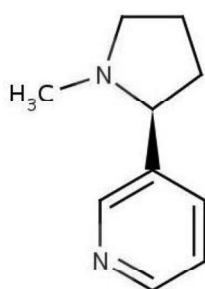
Rysunek 4. Struktura molekularna fenolu  
Figure 4. Molecular structure of phenol



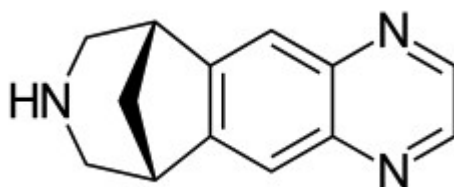
Rysunek 5. Struktura molekularna krezolu  
Figure 5. Molecular structure of cresol



Rysunek 6. Struktura molekularna formaldehydu  
Figure 6. Molecular structure of formaldehyde

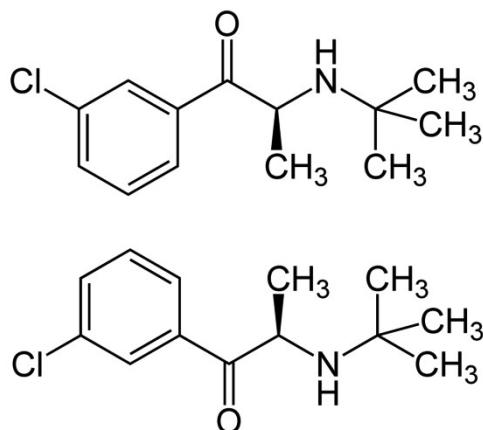


Rysunek 7. Struktura molekularna nikotyny  
Figure 7. Molecular structure of nicotine



Rysunek 8. Struktura molekularna warenikliny  
Figure 8. Molecular structure of varenicline





Rysunek 9. Struktura molekularna bupropionu  
Figure 9. Molecular structure of bupropion

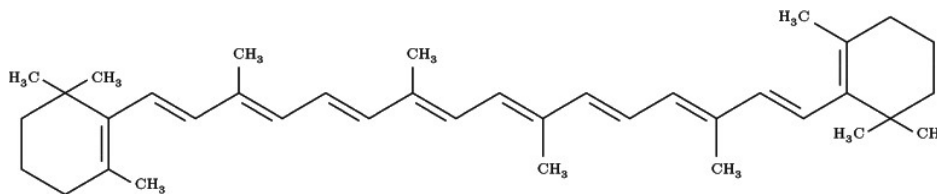
## 2. WPLYW SUPLEMENTACJI SYNTETYCZNEGO BETA-KAROTENU NA ROZWÓJ RAKA PŁUCA

Karoten jest dimerem witaminy A i występuje w dwóch formach jako alfa i beta-karoten. Beta-karoten, prekursor witaminy A to silny antyoksydant, zwalczający wolne rodniki, który chroni cząsteczki organiczne przed utlenianiem. Beta-karoten jest jednym z pięciuset karotenoidów. Pozostałe najczęściej wykorzystywane karotenoidy to kryptoksantyna, astaksantyna, zeaksantyna, luteina i likopen [11-13].

Antyoksydanty posiadają zdolność dezaktywacji wolnych rodników w próbówce, natomiast w organizmie człowieka mogą wywoływać odwrotny skutek i działać jako prooksydanty.

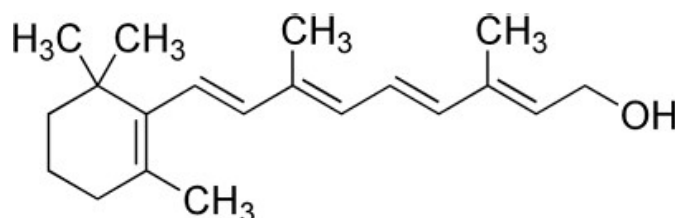
Przeprowadzono szereg badań epidemiologicznych sprawdzających zależność ryzyka raka płuca od stężenia beta-karotenu (Rys. 10) w osoczu. W większości przypadków wykazano niespodziewany wzrost zachorowalności u palaczy otrzymujących suplementację syntetycznego beta-karotenu. Dwa największe badania chemoprewencyjne potwierdzające tę teorię *in vivo*, zostały przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i w Finlandii [11, 12].

W obu badaniach wykazano wzrost wskaźnika zachorowalności na raka płuca o 16 do 28%, co spowodowało wydanie przez *National Cancer Institute* komunikatu dla osób palących i osób narażonych na działanie azbestu, przestrzegającego przed suplementacją syntetycznego beta-karotenu [11,12].



Rysunek 10. Wzór uproszczony  $\beta$ -karotenu  
Figure 10. Simplified chemical formula of  $\beta$ -carotene

W pierwszej połowie lat 90. przeprowadzono badanie oceniające profilaktyczną rolę skojarzenia beta-karotenu w dawce 30 mg dziennie i retinolu (Rys. 11) w dawce 25.000 jm dziennie [11]. Grupą docelową były osoby narażone na działanie azbestu, oraz aktywni i byli palacze. Wykazano znamienne wyższe ryzyko zachorowania na raka płuca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Stwierdzono także, że ryzyko zgonu z powodu raka płuca zmniejszyło się po 6 latach od momentu odstawienia suplementacji beta-karotenu i retinolu. Badanie zostało przerwane na początku roku 1996 po wykryciu nadmiernej śmiertelności wśród uczestników badania w analizie pośredniej [14].



Rysunek 11. Wzór uproszczony retinolu  
Figure 11. Simplified chemical formula of retinol

### 3. N-ACETYLOCYSTEINA W PREWENCJI RAKA PŁUCA

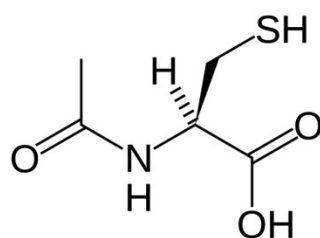
Opracowywanie nowych metod farmakoprewencyjnych w odniesieniu do raka płuca trwa niezmiennie od wielu lat. Jednym z badanych w latach 90. leków była N-acetylocysteina (NAC), stosowana w pulmonologii jako środek mukolityczny od ponad 40 lat.

N-acetylocysteina (Rys. 12) należy do związków siarki, jest jedną z pochodnych cysteiny, oraz posiada zdolność bycia prekursorem glutationu (Rys. 14). NAC po podaniu doustnym jest bardzo szybko wchłaniana. Włączana jest do

zewnątrz i wewnątrzkomórkowych magazynów glutationu. Glutation wykazuje zdolność do magazynowania cysteiny. Największym magazynem glutationu w organizmie jest wątroba, nerki oraz oczy. NAC redukuje wolne rodniki dzięki reakcji koniugacji. Jako, że jest deacetylowana w organizmie człowieka, naturalnie wytwarza cysteinę i wspiera syntezę glutationu, który jest bardzo silnym przeciwutleniaczem.

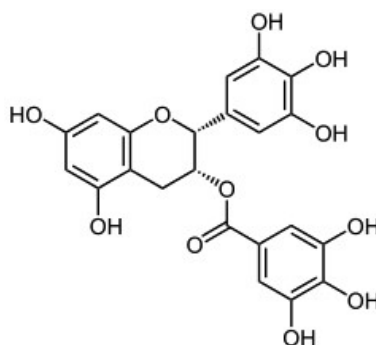
Wykazano destrukcyjny wpływ NAC na substancje rakotwórcze takie jak aflatoksyna, 2-aminofluorena czy benzo(a)piren. Wysokie dawki NAC hamują odpowiedź mutagenną [15,16].

Skojarzenie NAC i głównego polifenolu herbaty – galusanu epigallokatechiny (EGCG) (Rys. 13) zastosowane jako addukt EGCG-2'-NAC (Rys. 15) wobec mysich i ludzkich komórek raka płuc CL13 i H1299 spowodowało aż 8,8 krotny wzrost apoptozy w komórkach raka płuca. Galusan epigallokatechiny, to główny składnik katechinowy pochodzący z zielonej herbaty (*Theaceae*). Wykazano, że EGCG hamuje rozwój nowotworów w wielu modelach zwierzęcych [17-20].



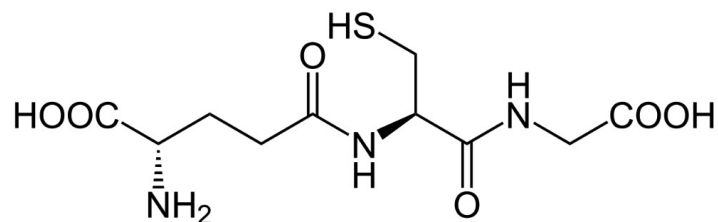
Rysunek 12. Struktura molekularna N-acetylocysteiny

Figure 12. Molecular structure of N-acetylcysteine

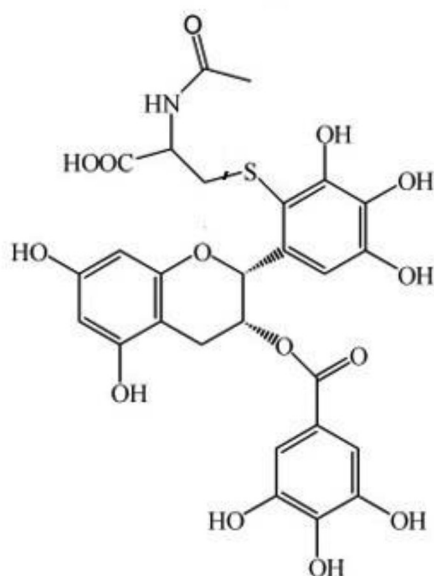


Rysunek 13. Struktura molekularna galusan epigallokatechiny (EGCG)

Figure 13. Molecular structure of epigallocatechin gallate (EGCG)



Rysunek 14. Struktura molekularna glutationu  
Figure 14. Molecular structure of glutathione



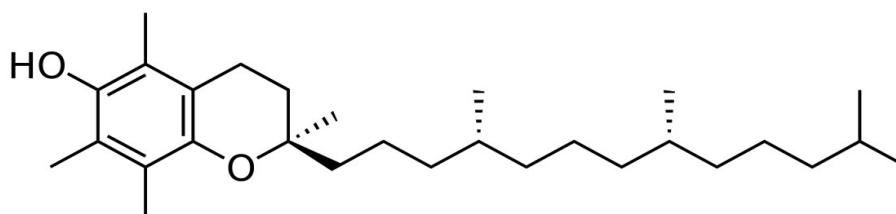
Rysunek 15. Addukt EGCG-2'-NAC  
Figure 15. Adduct EGCG-2'-NAC

#### 4. AKTYWNOŚĆ TOKOFEROLI I TOKOTRIENOLI W ASPEKTCIE PREWENCJI RAKA PŁUCA

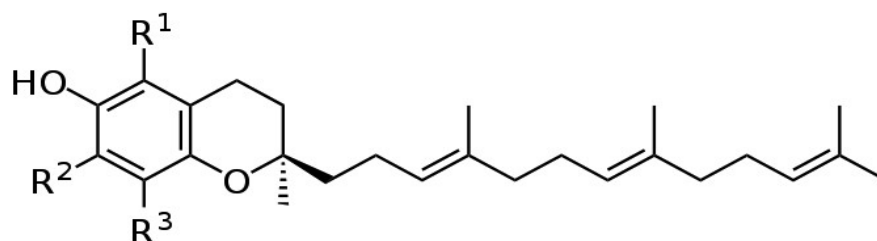
Witamina E złożona jest ze związków zbliżonych strukturalnie: tokoferoli (Rys. 16) i tokotrienoli (Rys. 17). Związki te dzieli się na osiem grup:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - i  $\delta$ -tokoferole (oznaczane jako  $\alpha$ -T,  $\beta$ -T,  $\gamma$ -T,  $\delta$ -T) złożone z pierścienia chromanolu oraz 16-węglowego łańcucha bocznego i -  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - i  $\delta$ - tokotrienole ( $\alpha$ -TT,  $\beta$ -TT,  $\gamma$ -TT,  $\delta$ -TT) złożone z pierścienia chromanolu o identycznym wzorcu jak w przypadku tokoferoli, natomiast nienasycony 16-węglowy łańcuch boczny posiada podwójne wiązania przy trzech pozycjach. Tokoferole nie są

syntetyzowane w organizmie człowieka, dlatego muszą być dostarczane ze źródeł zewnętrznych.

$\alpha$ -tokoferol uznawany jest za witaminę E. Jednym z powodów jest każdorazowe wykrywanie wyższego poziomu  $\alpha$ -T w próbkach krwi na tle pozostałych tokoferoli i tokotrienoli [30-33]. Tokoferole posiadają zbliżoną siłę przeciwutleniającą, jednak istnieją dane wskazujące że  $\gamma$ -tokoferol, w porównaniu do  $\alpha$ -tokoferolu hamuje proliferację komórek raka płuca. W celu potwierdzenia skuteczności przeprowadzono badania, w postaci wprowadzenia izomerów witaminy E do nanokompleksów, które na celu miały zwiększenie aktywności przeciwnowotworowych leków chemioterapeutycznych w liniach komórkowych opornych i wrażliwych raka płuca [34].



Rysunek 16. Wzór uproszczony tokoferolu  
Figure 16. Simplified chemical formula of tocopherol



Rysunek 17. Wzór uproszczony tokotrienolu  
Figure 17. Simplified chemical formula of tocotrienol

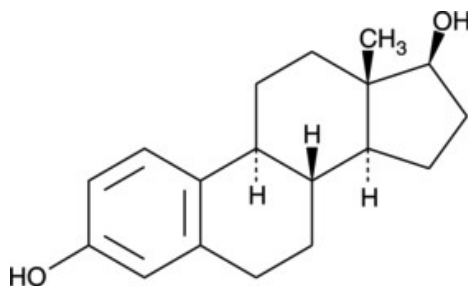
## 5. INDUKCJA HORMONALNA RAKA PŁUCA

Dostępne dane epidemiologiczne wskazują tendencję wzrostową w odniesieniu do zachorowalności na raka płuc u kobiet w przeciwieństwie do mężczyzn w ostatnich latach, pomimo o połowę mniejszego odsetka kobiet palących tytoń. Decydującą rolę przypisuje się żeńskim hormonom płciowym, głównie estrogenowi, który należy do hormonów steroidowych [23].

Głównym hormonem określanym jako hormon reprodukcyjny jest 17- $\beta$ -Estradiol - E2, którego synteza odbywa się w jajnikach (Rys. 18) pod wpływem hormonu luteinizującego i folikularnego. Wyróżnia się dwa typy receptora estrogenowego (ER) - ER alfa (ER $\alpha$ , znany również jako ESR1) oraz ER beta (ER $\beta$ , ESR2). W wielu badaniach wykazano korelację między hormonalną terapią zastępczą a ryzykiem śmiertelności z powodu chorób nowotworowych u kobiet, w tym raka piersi. Wykazano także obecność receptora ER $\beta$  w tkankach zdrowych płuc, gdzie jest on niezbędny do utrzymania prawidłowej macierzy zewnątrzkomórkowej. Receptor estrogenowy ER $\beta$  charakteryzuje się aktywnością genomową oraz niegenomową. Estrogeny mają znaczny wpływ na układ naczyniowy, w tym na rozszerzenie naczyń krwionośnych. Odpowiada za to efekt niegenomowy. Występuje on od 5 do 20 minut po ekspozycji na estrogen, oraz nie wymaga zmian w ekspresji genów. Natomiast wpływ genomowy estrogenów wpływa na ochronę przed miażdżycą i hamowanie reakcji na urazy [21-23].

Ponadto stwierdzono obecność receptorów estrogenowych ER $\beta$  w liniach komórkowych gruczolaka płuca. Przeprowadzono analizy mRNA polegające na porównaniu guzów zlokalizowanych w obrębie płuc o niskiej i wysokiej zawartości receptorów ER $\beta$ . Stwierdzono, że guzy nowotworowe o wysokim ER $\beta$  charakteryzuje sygnalizacja czynników wzrostu fibroblastów oraz pluripotentja komórek macierzystych embrionalnych pochodzenia ludzkiego. Dostępne badania *in vitro* wskazują, że w płucach receptory estrogenowe ER mogą współdziałać z receptorem czynników wzrostu EGF w procesie kancerogenezy [21-24].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym na 180 kobietach wykazano zwiększone ryzyko rozwoju gruczolaka u pacjentek przyjmujących hormonalną terapię zastępczą. Zauważono także, że kobiety przyjmujące HTZ przez długi okres czasu, są bardziej narażone na szkodliwość dymu tytoniowego [25].



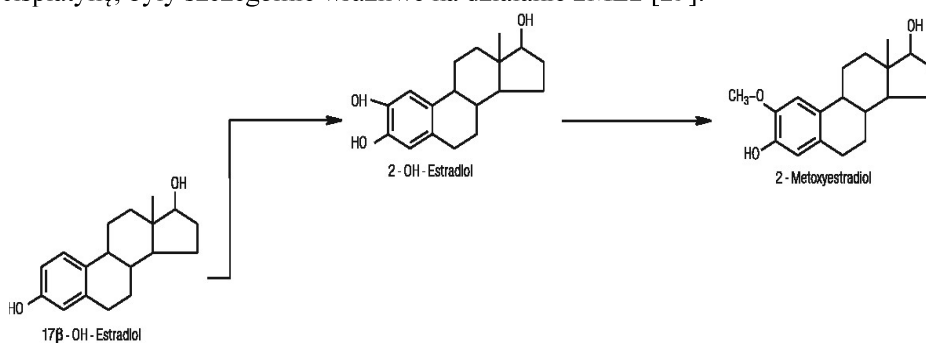
Rysunek 18. Struktura molekularna 17- $\beta$ -Estradiolu

Figure 18. Molecular structure of 17- $\beta$ -Estradiol

## 6. 2-METOKSYESTRADIOL JAKO FIZJOLOGICZNY ZWIĄZEK PRZECIWNOWOTWOROWY

Metabolitem endogennym  $17\beta$ -estradiolu (E2) powstałym na skutek hydroksylacji i metylacji pozycji 2 jest 2-metoksyestradiol (Rys. 19) (2ME2, (17beta)-2-methoxyestra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol). 2ME2 wpływa na zahamowanie procesu angiogenezy dzięki zmniejszeniu proliferacji komórek śródbłonna. 2ME2 dzięki wiązaniu z tubuliną, hamuje wzrost komórek nowotworowych. Przeprowadzone badania *in vitro* wskazują, że 2-metoksyestradiol hamuje szeroką gamę linii komórek nienowotworowych i nowotworowych. Badania *in vitro* wskazują, że 2ME(2) hamuje również kilka etapów kaskady andiogenicznej, ponadto hamuje proliferację i indukuje apoptozę komórek nowotworowych. Pożądane rezultaty w postaci zahamowania wzrostu linii komórkowych uzyskano na linii raka płuca pochodzenia ludzkiego A459 i H460 typu p53. Niewielkie zmiany po potraktowaniu 2ME2 zaszły w liniach komórkowych H322 typu p53 i H358 typu 53. Podczas badań przeprowadzono analizę Western Blot, z której wynikał znaczny wzrost białka p53 po potraktowaniu 2-metoksyestradiolem. Główną zmianą zaobserwowaną podczas badania polegającym na traktowaniu 2ME(2) jest ośmiokrotny wzrost endogennego białka p53. Poziom zmutowanego białka p53 pozostał niezmienny. Białko p53 jest odpowiedzialne za regulację cyklu życiowego komórek oraz apoptozę. Według dostępnych danych, białko p53 jest najczęstszym supresorem nowotworu [26-28].

Klinika Uniwersytecka Charité w Berlinie przeprowadziła badania, które miały na celu potwierdzenie zjawiska hamowania wzrostu różnych linii komórkowych za pomocą 2-metoksyestradiolu, w tym raka płuca. 2-metoksyestradiol podany doustnie połączony został z terapią genową i zastosowano adenowirus eksprymujący gen p53, który został podany dożylnie. Przeprowadzone badania wykazały, że komórki raka płuca, które były odporne na cisplatinę, były szczególnie wrażliwe na działanie 2ME2 [29].



Rysunek 19. Przekształcenie  $17\beta$ -estradiolu w 2-metoksyestradiol

Figure 19. Transformation of  $17\beta$ -estradiol into 2-methoxyestradiol

## UWAGI KOŃCOWE

Rak płuca jest najczęstszą śmiertelną chorobą nowotworową na świecie. Cechą charakterystyczną nowotworów płuca jest różnorodność genetyczna. W 80% przypadków najważniejszym czynnikiem etiopatogenetycznym jest palenie tytoniu. Według dostępnych danych, na rozwój raka płuca mają wpływ zarówno bierne palenie, jak i zanieczyszczenia środowiskowe takie jak smog i spaliny, promieniowanie jonizujące, mykotoksyny oraz długotrwała styczność z azbestem (narażenie zawodowe).

Z początkiem lat 90. rozpoczęto badania w zakresie farmakoprewencji raka płuca. Niestety długotrwała regularna suplementacja wysokimi dawkami antyoksydantu w postaci beta-karotenu przyniosła odwrotny skutek. Stwierdzono bowiem wzrost zachorowalności na raka płuca u osób otrzymujących suplementację.

N-acetylocysteina - związek siarki i silnym przeciwutleniacz, wspierający syntezę glutationu i cysteiny, o destrukcyjnym wpływie na substancje kancerogenne stosowana w formie adduktu NAC i galusanu epigallokatechiny wykazała skuteczność w zakresie hamowania rozwoju raka płuca jedynie w modelach zwierzęcych.

Jak dotąd wykazano korelację między wysokim stężeniem estrogenu we krwi a rozwojem raka płuca u kobiet. Zaobserwowano zwiększone ryzyko zachorowania na raka płuca u kobiet poddanych długotrwałej terapii hormonozastępczej.

Według przeprowadzonych badań 2-Metoksyestradiol, czyli metabolit endogenny 17 $\beta$ -estradiolu, wykazuje pozytywne rezultaty hamujące wzrost linii komórkowych raka płuc, w szczególności A459 i H460.

## PODZIĘKOWANIA

Badania nad przeciwnowotworowym mechanizmem działania 2-metoksyestradiolu zostały sfinansowane w ramach projektu Iuventus Plus nr IP 2015 022074 Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] H.H. Hansen, Lung cancer: European commission: series for general practitioners. Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- [2] H. Lemjabbar-Alaoui, O. UI Hassan, Y. Yang, P. Buchanan, Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, **2**, 189.
- [3] D.F. Church, W.A. Pryor, Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ. Health Perspect.*, 1985, **64**, 111.
- [4] D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.*, 2005, **55(2)**, 74.
- [5] R.A. Schnoll, E. Martinez, K. L. Tatum, D. M. Weber, N. Kuzla, M. Glass, J.A.A. Ridge, C. Langer, C. Miyamoto, E. P. Wileyto, F. Leone, A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients. *Cancer Causes Control*, 2010, **21(6)**, 811.



- [6] J. K. Cataldo, S. Dubey, J.J. Prochaska, Smoking cessation: An integral part of lung cancer treatment. *Oncology*, 2010, **78(5-6)**, 289.
- [7] S.S. Hecht, Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2003, **3(10)**, 733.
- [8] C.H. Chan, C.F. Hsiao, G.C. Chang, Interactive effect of cigarette smoking with human 8-oxoguanine DNA N-glycosylase 1 (hOGG1) polymorphisms on the risk of lung cancer: a case-control study in Taiwan. *Am. J. Epidemiol.*, 2009, **170**, 695.
- [9] J.M. Samet, E. Avila-Tong, P. Boffetta, Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin. Can. Res.*, 2009, **15**, 5626.
- [10] C.M. Tammemagi, C. Neslund-Dudas, M. Simoff, Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest*, 2004, **125**, 27.
- [11] R. Goralczyk, Beta-carotene and lung cancer in smokers: review of hypotheses and status of research. *Nutr. Cancer*, 2009, **61(6)**, 767.
- [12] D. Albanes, O.P. Heinonen, P.R. Taylor,  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of baseline characteristics and study compliance. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996, **88(21)**, 1560.
- [13] Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.*, 1994, **330(15)**, 1029.
- [14] G.E. Goodman, M.D. Thornquist, J. Balmes, The beta-carotene and retinol efficacy trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping  $\beta$ -carotene and retinol supplements. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004, **96(23)**, 1743.
- [15] W. MacNee, M.M.E. Bridgeman, M. Marsden, The effects of N-acetylcysteine and glutathione on smoke induced changes in lung phagocytes and epithelial cells. *Am. J. Med.* 1991, **91(3)**, 60.
- [16] S. De Flora, M. Astengo, D. Serra, Inhibition of urethan-induced lung tumors in mice by dietary N-acetylcysteine. *Cancer Lett.* 1986, **32(3)**, 235.
- [17] J.D. Lambert, C.S. Yang, Cancer chemopreventive activity and bioavailability of tea and tea polyphenols. *Mutat. Res.* 2003, **523-524**, 201-208.
- [18] J.V. Higdon, B. Frei, Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2003, **43(1)**, 89.
- [19] S. Sang, M.J. Lee, Z. Hou, C.T. Ho, C.S. Yang. Stability of tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate and formation of dimers and epimers under common experimental conditions. *J. Agric. Food Chem.* 2005; **53(24)**, 9478.
- [20] J.D. Lambert, S. Shengmin, S.Y. Chung, N-Acetylcysteine enhances the lung cancer inhibitory effect of epigallocatechin-3-gallate and forms a new adduct, *Free Radic. Biol. Med.*, 2008, **44(6)**, 1069.
- [21] M.B. Schabath, Wu X, R. Vassilopoulou-Sellin, A.A. Vaporciyan, M.R. Spitz, Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin. Cancer Res.* 2004, **1**, 113.
- [22] N. Ramnath, R.J. Menezes, G. Loewen, Hormone replacement therapy as a risk factor for non-small cell lung cancer: results of a case-control study. *Oncology.* 2007, **10**, 305.
- [23] B.J. Deroo, K.S. Korach, Estrogen receptors and human disease. *J. Clin. Invest*, 2006, **116(3)**, 561.
- [24] H.O. Adami, I. Persson, R. Hoover, C. Schairer, L. Bergkvist, Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int. J. Cancer.* 1989; **44(5)**, 833.
- [25] E. Taioli, E.L. Wynder, Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women, *J. Natl. Cancer Inst.* 1994, **86(11)**, 869.

- [26] T. Mukhopadhyay, J.A. Roth, Induction of apoptosis in human lung cancer cells after wild-type p53 activation by methoxyestradiol. *Oncogene*, 1997, **14(3)**, 379.
- [27] T. M. LaVallee, X. H. Zhan, C. J. Herbstitt, E. C. Kough, S. J. Green, V. S. Pribluda, 2-Methoxyestradiol inhibits proliferation and induces apoptosis independently of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ . *Cancer Research*, **62**, 2002, 3691.
- [28] [www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/2-methoxyestradiol](http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/2-methoxyestradiol) [dostęp: 2019-04-11]
- [29] G. Schumacher, 2-Methoxyestradiol als neue Substanz zur Behandlung solider Tumore, Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, 2004.
- [30] J. Jihyeung S. C. Picinich, Z. Yang, Y. Zhao, N. Suh, A.N. Kong S.C. Yang, Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols. *Carcinogenesis*, 2010, **31(4)**, 533.
- [31] Q. Jiang, S. Christen, M.K. Shigenaga, B.N. Ames,  $\gamma$ -tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, **74(6)**, 714.
- [32] Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.* 1994, **52(7)**, 1029.
- [33] F.E. Speizer, G.A. Colditz, D.J. Hunter, B. Rosner, C. Hennekens, Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control*, 1999, **10(5)**, 475.
- [34] G. Wang, B. Yu, Y. Wu, Controlled preparation and antitumor efficacy of vitamin E TPGS-functionalized PLGA nanoparticles for delivery of paclitaxel. *Int. J. Pharm.*, 2013, **446(1-2)**, 24.

Praca wpłynęła do Redakcji 29 kwietnia 2019 r.