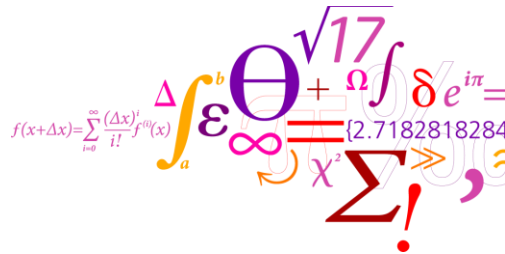


Er vedvarende inflammation kræftfremkaldende?

Betydningen af det inflammatoriske respons for cancerudvikling

Ulla Vogel, MSc, PhD
 Professor
 DTU Fødevarerinstitutionen
 ulbvo@food.dtu.dk

DTU Food
 National Food Institute



Velkendt sammenhæng mellem inflammation og kræft

- Allerede i 1863 foreslog Virchow at de fleste kræfttilfælde udvikles på steder med kronisk inflammation
- Kronisk inflammation prædisponerer for kræft i det påvirkede organ
- Men er det inflammationen eller er det den inflammationsfremkaldende faktor ?



Inflammation som risikofaktor for kræft



- Inflammationsfremmer:
 - Tuberkulose
 - Heliobakter infektion
 - Inflammatorisk tarmsygdome
 - Indånding af asbest i lunger
- Kræftform:
 - Lungekræft
 - Mavekræft
 - Tyktarmskræft
 - Lungekræft og lungehindekræft

Hvad er inflammation ?

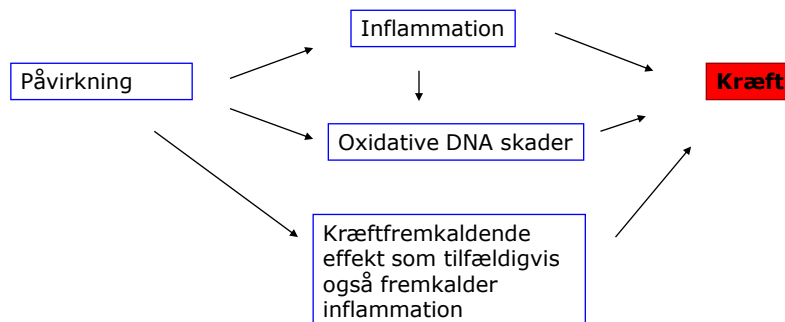


- De klassiske symptomer er:
 - Rødme - også kaldet *Rubor*. Er fremkaldt af den øgede blodgennemstrømning i området.
 - Varme - også kaldet *Calor*. Er ligeledes fremkaldt af den øgede blodgennemstrømning.
 - Hævelse - også kaldet *Tumor*. Smerte - også kaldet *Dolor*. Er en reaktion på at cellerne omkring det skade område udskiller signalstoffer som cytokiner, prostaglandiner m.m., der irriterer de smertefølsomme nerveender i området.
 - Funktionsnedsættelse - også kaldet *Functio lesa*.
 - (fx. ansigtsslammelse ved borrelia infektion).

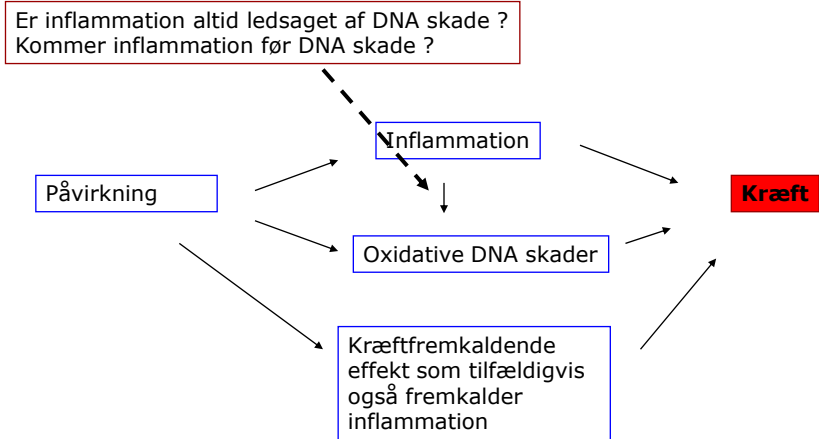
Hvad er inflammation ?

- Betændelsesreaktion som opstår når cellerne i et væv udsættes for f.eks. iltmangel, infektion, traumer eller kemisk påvirkning.
- Når cellerne i vævet udsættes for en sådan påvirkning, ødelægges mastceller i vævet, og derved startes en degranulering.
- Ved degranuleringen udskiller mastcellerne histamin og forskellige kemotaktiske stoffer. **Histamin** binder sig til blodkarrets endotelceller, hvilket medfører at blodkarret udvider sig, så der kommer mere blod til det skadede væv og at endotelcellerne trækker sig sammen, så karvæggen bliver mere gennemtrængelig for væske og celler bl.a. **hvide blodlegemer**. Denne udsivning kaldes for *eksudation* og er grunden til hævelsen og rødmen.
- Den sidste del af inflammationen kaldes *migration*. Her vandrer celler fra blodet og ud i det skadede væv. Det er specielt den type hvide blodlegemer, som kaldes **neutrofile granulocytter** som migrerer. Granulocytterne er *fagocytter*, som 'æder' andre celler eller celledele. Granulocytterne tiltrækker makrofager, som har sammen funktion, men er større og lever længere.
- Granulocytterne og makrofagerne producerer cytokiner
- Inflammation påvises ved at måle infiltration af makrofager eller neutrofile granulocytter, eller ved at påvise produktion af cytokiner
- Cytokiner aktiverer sekundære messengers, hvilket resulterer i dannelsen af ROS og RNS.
- ROS og RNS kan give oxidative skader i DNA, hvilket kan føre til mutationer.

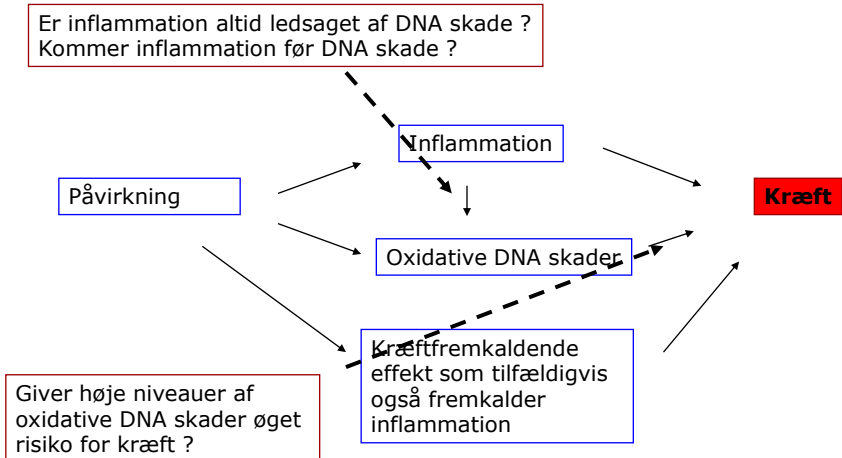
Er inflammation i sig selv kræftfremkaldende ?



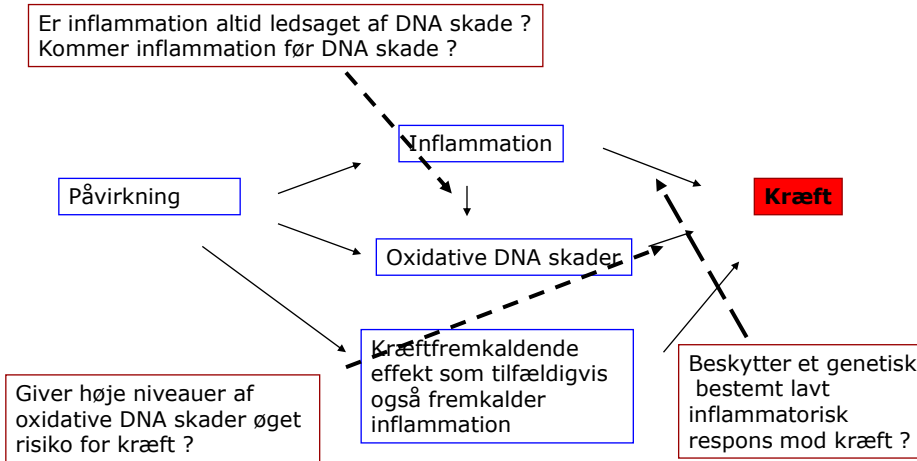
Er inflammation i sig selv kræftfremkaldende ? Svar afhænger af hvordan man stiller spørgsmålet



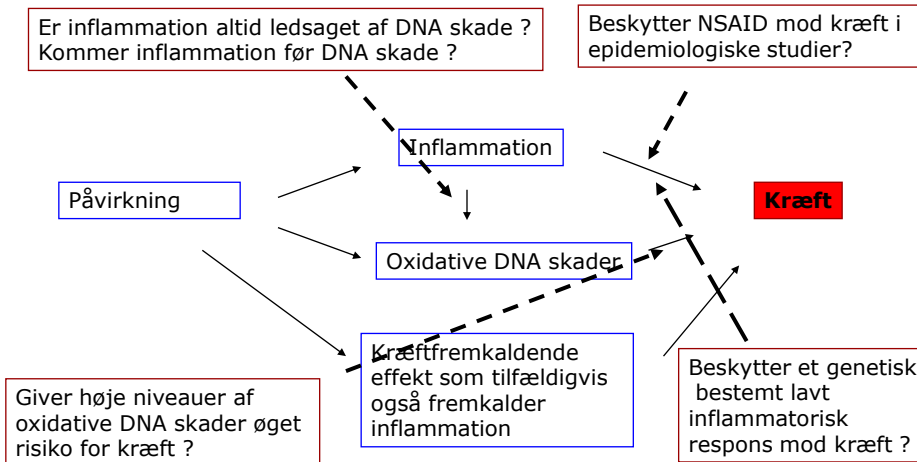
Er inflammation i sig selv kræftfremkaldende ? Svar afhænger af hvordan man stiller spørgsmålet



Er inflammation i sig selv kræftfremkaldende ? Svar afhænger af hvordan man stiller spørgsmålet



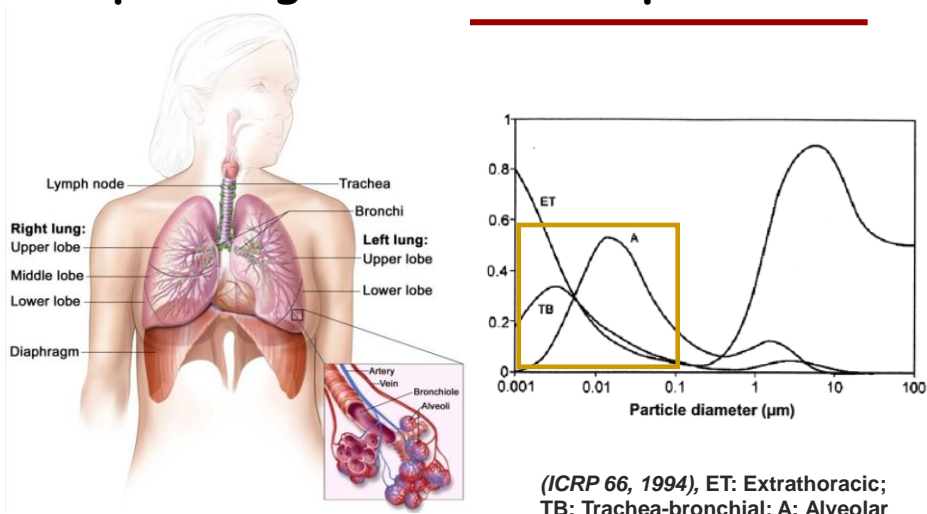
Er inflammation i sig selv kræftfremkaldende ? Svar afhænger af hvordan man stiller spørgsmålet



Inflammation og DNA skader: indånding af partikler og andre reaktive forbindelser

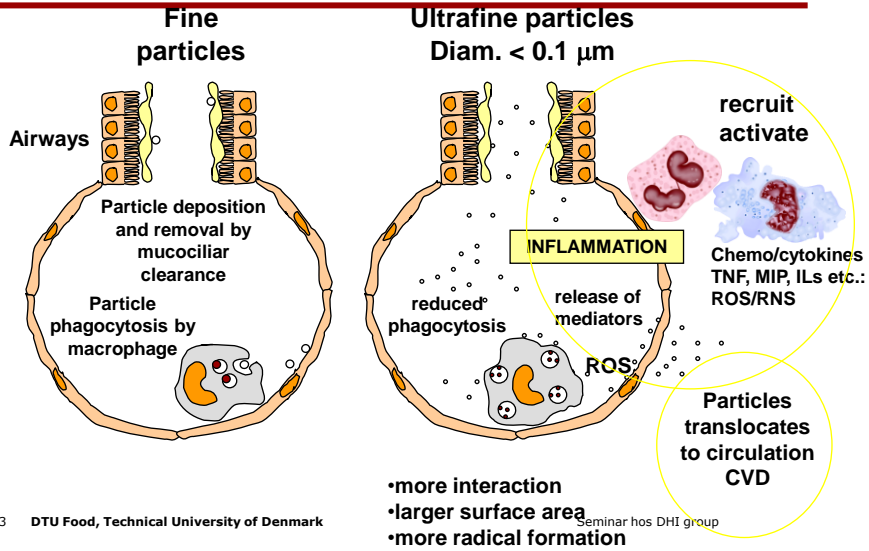


Deponering af indåandede partikler

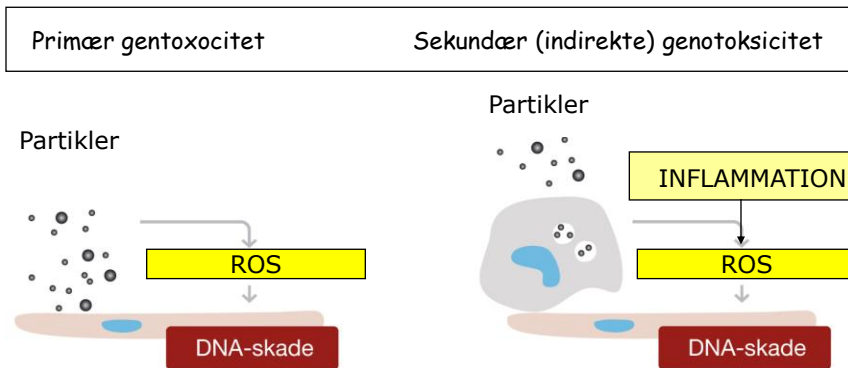


(ICRP 66, 1994), ET: Extrathoracic; TB: Trachea-bronchial; A: Alveolar

Indåndede partikler



Partikel-inducerede DNA-skader

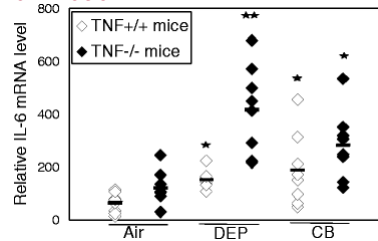


Indånding af diesel udstødnings-partikler eller kulstøv giver inflammation og DNA skader

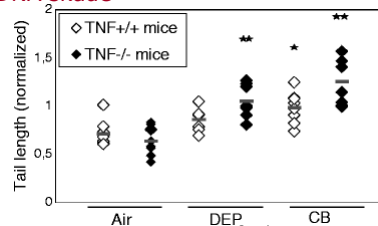
- Mus indåndede 20 mg/m³ dieseludstødningspartikler eller carbon black i 90 min hver dag i 4 dage.
- Inflammation og DNA skade blev målt 1 time efter sidste eksponering (dvs 4 dage efter den første eksponering og 1 time efter den sidste)
- Indånding af partiklerne giver både inflammation og DNA skader
- Saber et al, 2005, Archives of Toxicology

15 DTU Food, Technical University of Denmark

Inflammation



DNA skade

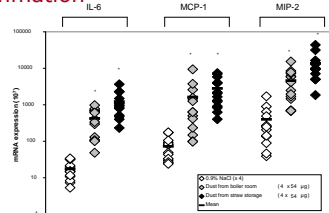


Indånding af partikler fra et biobrændselsanlæg giver inflammation men ingen DNA skader

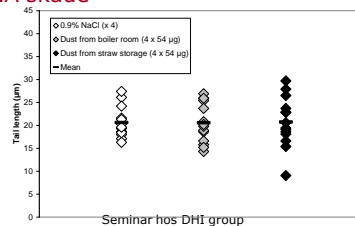
- Luftbårent respirabelt støv blev opsamlet på et halmlager og i et fyrrum på et biobrændselsanlæg der afbrænder halm
- DNA skade og inflammation blev målt ved at instillere støv opslemmet i saltvand eller rent saltvand i lungen på mus. Musene fik 4 doser af 54 ug/dyr 4 dage i træk.
- Her ses et meget stærkt inflammatorisk respons, men ingen DNA skade
- Madsen AM, 2008, Scand J Work Environ Health.

16 DTU Food, Technical University of Denmark

Inflammation



DNA skade

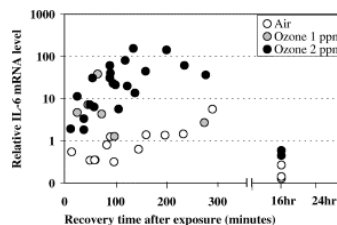


Indånding af Ozon giver først DNA skade, så inflammation

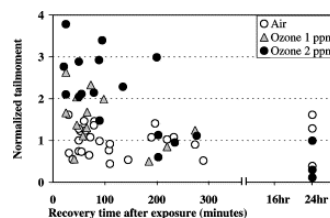


- Mus indåndede 1 eller 2 ppm i 90 min, og DNA skade og inflammation blev målt efter eksponering
- Der fandtes øget DNA skade 0-100 min efter endt eksponering
- Det inflammatoriske respons toppede efter DNA skaden var repareret
- Der var fandtes ikke forøget mutationsfrekvens
- Bornholdt et al, Mutation Res 2002

Inflammation

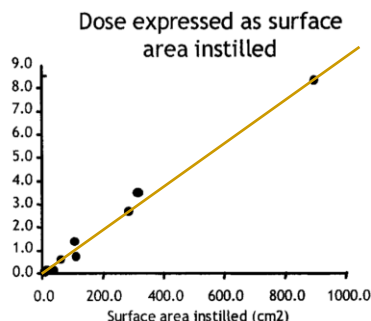
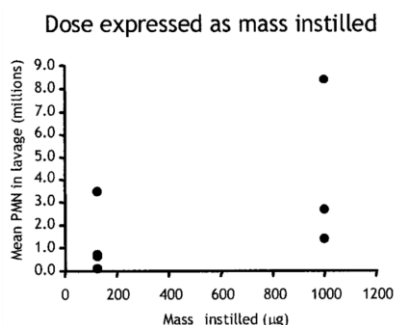


DNA skader



17 DTU Food, Technical University of Denmark

Det samlede overfladeareal bestemmer størrelsen af det inflammatoriske respons



Donaldson et al., 2002

18 DTU Food, Technical University of Denmark

Seminar hos DHI group

Opsummering

- Indånding af partikler giver et inflammatorisk respons som er afhængigt af hvor partiklen deponeres, partikel-overflade, overflade kemi osv.
- Inflammation er ikke altid ledsaget af DNA skader
- Tidsmæssigt kommer DNA skaderne oftest før inflammation

Er oxidative DNA skader en risikofaktor for kræft?

- For:
 - Den mest almindelige form for DNA skader
 - Kræftvæv har høje niveauer af oxidativ DNA skader sammelignet med rask væv
 - ROS menes at være en risikofaktor for kræft
 - Frugt og grønt hævdes både at give et lavere niveau af oxidative DNA skader og beskytter mod kræft
- Imod:
 - *OGG1* KO mus, som ikke kan reparere 8-oxo-dG, har højere 8-oxo-dG niveauer, men får ikke kræft
 - Oxidative DNA skader i tumor væv kan være forårsaget af sygdommen



Kost, kræft og helbred kohorten

- **Indsamlet og bestyret af Kræftens Bekæmpelse:**
- 57,053 Danskere, i alderen 50-65 i perioden 1993-1997
- Spørgeskema, blod, urin, fedt, negleafklip
- Prospektivt – ingen bias på svar
- Valideret (vægt, højde, spisevaner)
- **Lungekræft studie:**
- 256 lungekræft tilfælde med udgangen af år 2000. Matchet med en sammenligningsgruppe på alder, køn og rygevarighed (rygere sammenlignet med rygere)
- Målt 8-oxo-dG i urin som markør for oxidative DNA skader
- Har personer med højt 8-oxo-dG niveau øget risiko for lungekræft ?

Prospektivt studie af oxidative DNA skader i urin og risiko for lungekræft

Table II. Determinants of urinary excretion of 8-oxodG per creatinine at enrolment among cases of lung cancer and sub-cohort from the Danish Diet, Cancer and Health cohort

	N cases/ sub-cohort	8-Oxo(dG) (nmol/mmol)	
		Cases	Sub-cohort
All	260/263	1.94 (0.75-10.1)	1.81 (0.90-10.1)
Gender			
Male	144/147	1.54 (1.70-6.15)	1.60 (0.88-5.21)
Female	116/116	2.81 (1.04-11.5)	2.30 (0.95-13.6) ^a
Age			
50-54 years	63/63	1.74 (0.55-22.6)	1.68 (0.89-10.1)
55-59 years	75/76	2.00 (0.72-7.92)	1.65 (0.93-4.93)
60-65 years	122/124	2.02 (0.80-9.26)	2.05 (0.90-14.0) ^b
Smoking at enrolment			
Never-smokers	8/8	3.32 (1.61-9.26)	1.95 (0.88-5.21)
Former smokers	35/57	1.49 (0.54-22.6)	1.62 (0.68-5.25)
Current smokers	217/198	1.99 (0.77-10.5)	1.87 (0.92-13.6) ^c
Of ≤18 g tobacco per day	76/99	2.26 (0.73-9.63)	1.85 (0.86-14.0)
Of >18 g tobacco per day	135/89	1.86 (0.88-12.2)	1.90 (0.99-10.4)
Of unknown tobacco amount	6/10	2.32 (0.47-7.65)	2.31 (1.08-3.41)
OGG1 genotype			
wt/wt	144/154	1.92 (0.77-7.88)	1.81 (0.88-13.6)
wt/Cys326	93/88	2.00 (0.60-11.5)	1.76 (0.90-8.19)
Cys326/Cys326	14/19	1.61 (0.29-27.3)	2.18 (1.31-8.62)
Missing genotype	9/2	3.79 (0.25-22.8)	1.35 (1.27-2.42)

Wt, wild-type; values are medians with 5-95 percentiles.

GLM analysis results from sub-cohort:

^a*p* < 0.05 versus male;

^b*p* < 0.05 increasing value with age;

^c*p* < 0.05 versus former smokers.

Table III. Incidence rate ratios and 95% confidence intervals for lung cancer according to urinary excretion of 8-oxodG stratified for smoking status at enrolment and oxoguanine glycosylase-1 (OGG1) genotype

	Cases/ sub-cohort	Per doubling of 8-oxodG/ creatinine (nmol/mmol)		
		IRR	95% CI	<i>P</i> -value
All (unadjusted ^a)	260/263	1.03	0.84-1.25	0.78
All (adjusted ^b)	254/253	0.96	0.78-1.19	0.71
Smoking stratified				0.110
never-smokers	8/8	11.8	1.21-115	0.03
former smokers ^a	35/57	0.98	0.54-1.78	0.95
former smokers ^b	35/57	0.86	0.46-1.60	0.62
current smokers ^a	217/198	0.99	0.79-1.23	0.92
current smokers ^b	211/188	0.96	0.76-1.20	0.70
OGG1 genotype stratified				0.26 ^c
wt/wt ^c	144/154	0.96	0.76-1.22	0.75
wt/Cys326 ^c	93/88	1.07	0.74-1.54	0.73
Cys326/Cys326 ^c	14/19	0.33	0.08-1.31	0.12

Wt, wild-type; ^a*P*-value for interaction.

^bUnadjusted.

^cAdjusted for smoking status, intensity and duration at entry; data was missing for 16 current smokers.

^dAdjusted for smoking duration.

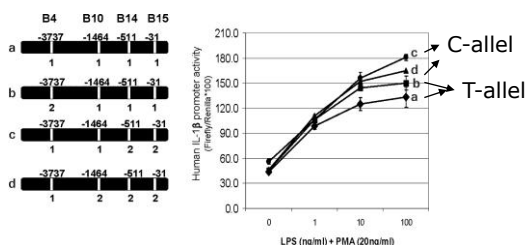
Betydningen af genetisk bestemt inflammatorisk respons



- Rygning inducerer inflammation og inflammationens størrelse er til dels bestemt af genetisk variation

- Er et højt inflammatorisk respons en risikofaktor for lungekræft ?

- IL1B er et cytokin som produceres af initierede makrofager
- IL1B inducerer bl.a. prostaglandin syntese,
- Polymorfi som giver et højt eller lavere inflammatorisk respons



23 DTU Food, Technical University of Denmark

Seminar hos DHI group

Lungekræft studie II fra Kost, kræft og helbred kohorten

	Cases (n = 403)		Sub-cohort (n = 744)		IRR ^a	95% CI
	N (%)	Median (5 – 95 %)	N (%)	Median (5 – 95 %)		
At inclusion into the cohort						
Age						
50-55 years	117 (29)		351 (47)			
56-60 years	130 (32)		221 (30)			
61-70 years	156 (39)		172 (23)			
Sex						
Men	218 (54)		413 (56)			
Women	185 (46)		331 (44)			
Smoking status						
Never	14 (3)		259 (35)		1.00	-
Former ^b	56 (14)		228 (31)		2.31	(0.68-7.79)
Current ^c	333 (73)		257 (35)		4.73	(1.25-17.93)
Smoking duration (years)		41 (27-49)		31 (5-47)	1.59	(1.18-2.14)
Smoking intensity (g/day)		20 (7-45)		18 (3-37)	1.67	(1.23-2.28)
Time since cessation (years)		5 (0-31)		17 (1-35)	0.68	(0.42-1.10)
Fruit and vegetables (g/day)		224 (63-674)		326 (100-748)	0.92	(0.84-1.02)
Occupational exposure	176 (44)		213 (29)		1.71	(1.15-2.54)
NSAID use	123 (31)		229 (31)		0.95	(0.66-1.35)

Genetisk bestemt højt IL-1B øger risiko for lungekræft blandt rygere, men ikke hos ikke-rygere



Polymorphism	N _{cases} /N _{controls}			IRR ^b (95% CI)					
<i>IL1b</i> T-31C	Smoking status			Smoking status					
				Non-smoker		Former		Present	
TT	7/131	22/106	129/113	1.00	-	1.00	-	1.00	-
CT and CC	7/128	34/122	204/144	1.09	(0.37-3.24)	1.27	(0.68-2.39)	1.48	(1.01-2.15)

Genetisk bestemt højt inflammatorisk respons øger kræftrisiko i fravær af NSAID



Polymorphism	N _{cases} /N _{controls}		IRR ^b 95% CI				p-value ^c
<i>IL1β</i> T-31C	NSAID		NSAID				
	No	Yes	No		Yes		
TT	104/240	52/104	1.00	-	1.29	(0.73-2.29)	0.02
CT and CC	172/268	71/125	1.74	(1.14-2.63)	1.30	(0.78-2.16)	

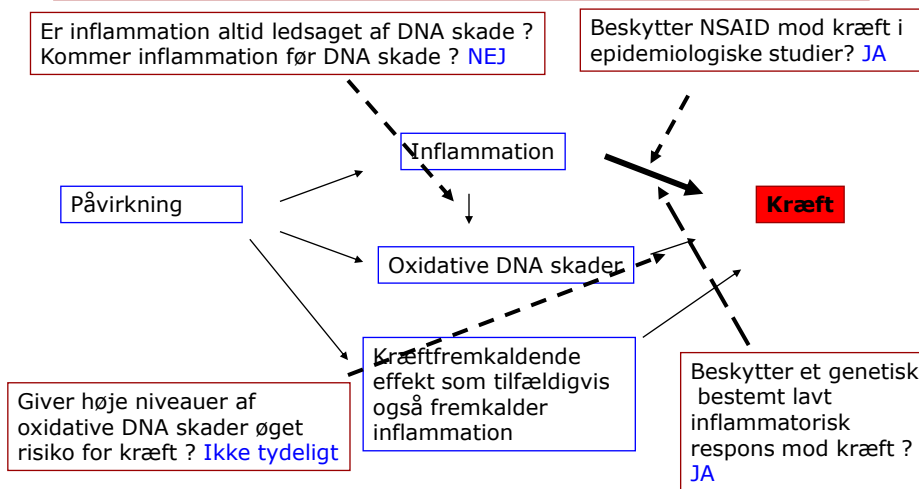
NSAID brug beskytter mod tyktarmskræft

- I randomiserede studier, er langvarig aspirin brug associeret med reduceret incidens for tyktarmskræft.
- Alle: HR 0.74, 95% CI 0.56-0.97, p=0.02 overall;
- Aspirin mere end 5 år: OR=0.63, 95% CI 0.47-0.85, p=0.002
- Effekten ses kun efter 10 års brug eller mere:
 - År 0-9: OR= 0-9: 0.92, 95% CI 0.56-1.49, p=0.73;
 - År 10-19: OR= 0.60, 95% CI 0.42-0.87, p=0.007,
- Flossmann et al, 2007, Lancet
- NSAID brug er også (mest i case-control studier) fundet at være beskyttende mod brystkræft, ovarie kræft, lungekræft, mavekræft

27 DTU Food, Technical University of Denmark

Seminar hos DHI group

Er inflammation i sig selv kræftfremkaldende ? Svar afhænger af hvordan man stiller spørgsmålet



28 DTU Food, Technical University of Denmark

Seminar hos DHI group

Opsummering

- Sygdomstilstande med kronisk inflammation øger risikoen for kræft,
- Der er evidens for at langvarig brug af anti-inflammatorisk medicin beskytter mod nogle kræftformer, tydeligst tyktarmskræft
- Genetisk bestemt højt inflammatorisk respons er en risikofaktor for lungekræft
- Dette tyder på, at langvarig inflammation er en risikofaktor for kræft
- Indånding af partikler inducerer et inflammatorisk respons, men ikke altid DNA skader
- Inflammatorisk respons er ikke en markør for DNA skadende effekter
- I et prospektivt studie var højt niveau af oxidative DNA skader ikke forbundet med lungekræft risiko
- Dette tyder på, at inflammation ikke primært virker kræftfremkaldende via dannelse af oxidative DNA skader.

Samarbejdspartnere

- Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø:
 - Håkan Wallin
 - Anne T Saber
 - Jette Bornholdt
 - Anne Mette Madsen
- Institut for Folkesundhedsvidenskab, KU
 - Lotte Risom
 - Lotte Hatt
 - Peter Møller
 - Steffen Loft
- Kræftens Bekæmpelse:
 - Anne Tjønneland
 - Jane Christensen
 - Anja Olsen
 - Søren Friis
 - Ole Raaschou-Nielsen
 - Mette Sørensen
- Institut for Klinisk Epidemiologi Aarhus Universitet
 - Kim Overvad