

## Necessity of Epigenetic Epidemiology Studies on the Carcinogenesis of Lung Cancer in Never Smokers

Jong-Myon Bae

Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

### 비흡연 폐암의 발생기전에 대한 후성유전역학연구 필요성

배종면

국립제주대학교 의학전문대학원 예방의학교실

Based on epidemiological and genomic characteristics, lung cancer in never smokers (LCNS) is a different disease from lung cancer in smokers. Based on current research, the main risk factor for LCNS may be air pollution. A recent case-control study in Koreans reported that nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) may be a risk factor for LCNS. Additionally, a cohort study showed that exposure to NO<sub>2</sub> was associated with significant hypomethylation. Thus, epigenetic epidemiology studies are needed in the near future to evaluate the carcinogenesis of LCNS according to chronic exposure to air pollution and/or viral infections.

**Key words:** Air pollution, Gene-environment interaction, Epigenetics, Epidemiology

폐암 발생에서 흡연의 기여도는 남자 80%, 여자 45% 수준이다[1]. 이를 달리 해석하자면 비흡연에 의한 폐암(Lung cancer in never smokers, LCNS) 발생이 있다는 것이며, 특히 전체 폐암의 25%, 여자 폐암의 55%는 비흡연자에서 발생한다는 것이다. 흡연에 의한 폐암(Lung cancer in smokers, LCS)에 비하여 LCNS는 남자보다 여자에서 많으며, 조직학적으로 선암(adenocarcinoma)이 주되며, 젊은 연령층에서 발생하고, 예후가 좋으며, epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors에 잘 반응한다는 점에서[2], LCNS를 LCS와 다른 질환으로 간주해야 한다고 주장한다[1].

Received: March 23, 2018 Accepted: July 8, 2018

**Corresponding author:** Jong-Myon Bae, MD, PhD  
Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine, 102 Jejudaehak-ro, Jeju 63243, Korea

E-mail: [jmbae@jejunu.ac.kr](mailto:jmbae@jejunu.ac.kr)

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Couraud et al. [3]은 흡연을 제외한 폐암의 위험요인들을 정리하였다(Table 1). 이 중 Human papillomavirus (HPV) 바이러스 감염이나 호르몬제는 조절가능한 위험요인(modifiable risk factors)인 점에서 의미를 갖는다[4]. 한편 대기오염(air pollution)을 '사람을 포함하여 생물체에 유해를 끼칠 수 있는 가스, 액체, 혹은 입자 배출물로 대기가 오염된 것(Air pollution is de-

**Table 1.** Risk factors of lung cancer other than smoking

Exposure to environmental tobacco smoke (ETS)
Environmental exposure to radon
Air pollutants
Household fumes
Occupational exposure to carcinogens
Infectious factors
Other medical history
Hormonal factors (women)
Dietary factors, alcohol and diabetes
Socioeconomic status

Adapted from Couraud et al. Eur J Cancer 2012;48(9):1299-1311 [3].

defined as contamination of the atmosphere by gaseous, liquid, or particulate waste [or its by-products] that can cause harm or discomfort to humans or other living organisms, and/or cause damage to the environment.)'으로 정의할 경우[5], Table 1의 첫 5가지 위험요인 - 간접흡연, 라돈, 공기오염물, 가내 연기, 작업환경 노출 - 은 모두 공기오염의 범주에 든다. 따라서 LCNS에서 대기오염은 주된 위험요인이다[3].

2017년도 한국인을 대상으로 한 환자-대조군연구에서[6], nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>)가 LCNS 발생 위험을 높인다고 발표하였다(OR=1.17; 95% CI: 1.01-1.34). 그런데 NO<sub>2</sub> 노출은 과소메틸화(hypo-methylation)를 야기시킨다[7]. 이런 DNA 메틸화의 변화는 후성유전적 변이(epigenetic alteration)에 해당하는 것으로, DNA 발현과정에 영향을 주어 각종 암발생이 된다[8]. NO<sub>2</sub> 이외에도 PM과 Radon도 메틸화에 영향을 미친다고 알려져 있어 Table 1의 대기오염 노출에 따른 LCNS의 발생 기전에 대하여 후성유전역학적 연구의 필요성이 제기된다[9]. 또한 Epstein-Barr virus나 HPV 감염에 의한 viral miRNA는 후성유전 변이를 일으킬 수 있다는 점에서[8], Table 1의 '감염'에 따른 LCNS 발생 기전을 밝히는 후성유전역학 연구도 필요하다.

최근 대기오염에 의한 폐암발생의 관련성을 밝히기 위해, 표면활성제 단백질(Surfactant protein)에 대한 후성유전연구가 활발하다[5,9]. 그러나 LCNS에 대한 후성유전 역학연구를 찾기가 어렵다. 현재 사회적으로 PM에 대한 사회적 관심이 높은 상황에서, 대기오염과 LCNS를 포함한 심폐질환(cardiopulmonary diseases)에 대한 환자-대조군 연구설계를 적용한 후성유전역학연구를 활성화 할 필요가 있다. 개인별로 감수성 수준을 평가하고, 조기에 진단하며, 치료까지도 가능할 가능성을 갖기 때문이다[10].

## REFERENCES

1. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7(10):778-790.
2. Okazaki I, Ishikawa S, Ando W, Sohara Y. Lung adenocarcinoma in never smokers: problems of primary prevention from aspects of susceptible genes and carcinogens. *Anticancer Res* 2016;36(12):6207-6224.
3. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers—a review. *Eur J Cancer* 2012;48(9):1299-1311.
4. Bae JM. Modifiable risk factors of lung cancer in “never-smoker” women. *Epidemiol Health* 2015;37:e2015047.
5. Silveyra P, Floros J. Air pollution and epigenetics: effects on SP-A and innate host defence in the lung. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13579.
6. Lamichhane DK, Kim HC, Choi CM, Shin MH, Shim YM, Leem JH, et al. Lung cancer risk and residential exposure to air pollution: a Korean population-based case-control study. *Yonsei Med J* 2017;58(6):1111-1118.
7. Plusquin M, Guida F, Polidoro S, Vermeulen R, Raaschou-Nielsen O, Campanella G, et al. DNA methylation and exposure to ambient air pollution in two prospective cohorts. *Environ Int* 2017;108:127-136.
8. Lin VW, Baccarelli AA, Burris HH. Epigenetics-a potential mediator between air pollution and preterm birth. *Environ Epigenet* 2016;2(1).
9. Vaid M, Floros J. Surfactant protein DNA methylation: a new entrant in the field of lung cancer diagnostics? (Review). *Oncol Rep* 2009;21(1):3-11.
10. Bae JM. Interpretation of the hygiene and microflora hypothesis for allergic diseases through epigenetic epidemiology. *Epidemiol Health* 2018;40:e2018006.