

DETOKSİFİKASYON ENZİMLERİ VE AKCİĞER KANSERLERİ

Oğuz ÖZTÜRK*, Turgay İSBİR*

GİRİŞ

Kanserlerin çoğunun oluşumu için muhtemel sebep olarak sigara, diyet, mesleki olarak bir takım maddelere maruz kalınması gibi çevresel faktörler düşünülmektedir. Çevresel etkenlere maruz kalan her kişide kanser gelişmediği için kansere genetik yatkınlıkla ilgili araştırmalar giderek artmaktadır. 90'lı yılların başında bazı duyarlı kimselerde genetik faktörlerin bu çevresel etmenlerle kişide kanser ihtimalini arttırabileceği gösterilmiştir (57,62). Doğal olarak bu konuda sadece genetik faktörler değil, maruz kalınan maddenin dozu ve süresi de önemlidir. Yapılan bir çok çalışmanın sonucunda genetik özellikler ile çeşitli kanserler arasında ilişkiler gösterilmişken yine bir çok çalışmada da bu ilişkinin olmadığı bildirilmiştir. Genetik polimorfizmlerin kansere yatkınlıkları hakkındaki sonuçların değerlendirilmesinde bir çok güçlük bulunmaktadır. Örneğin çalışılan bir çok polimorfizm, intronlardaki veya DNA üzerindeki diğer sessiz bölgeler üzerinde meydana gelen mutasyonlara dayandığından, kanser ile polimorfizm arasında ortaya çıkan ilişkinin şansa bağlı olma ihtimalini yükseltmektedir. Diğer bir sorun ise gözlemlenen vakaların çoğunda kanser ve genotipler arasında makul olabilecek bir biyolojik mekanizma yokluğudur. Bir başka problem ise bir etnik grupta gösterilen ilişkilerin diğer etnik gruplarda gösterilememesidir. Bu yüzden halen ksenobiotiklerin neden olduğu kanserlerde PCR dahil diğer herhangi bir metodla, kişisel yatkınlığın saptanmasının gelecekteki değerleri hakkında yorum yapmak güçtür. Bu yazıdaki amacımız Faz I ve Faz II detoksifikasyon enzimlerinden CYP1-

A1 ve GST M1 polimorfizmleri genel özellikleri ile başta akciğer kanserleri olmak üzere çeşitli kanser ve hastalıklardaki ilişkilerinin tartışılmasıdır.

Tüm dünyada akciğer kanseri yılda 945.000 ölüme neden olmaktadır. Amerika dışındaki ülkelerde akciğer kanserinin sebep olduğu ölümler erkeklerde daha sık iğn Amerikada yıllık 170.000 dolayındaki yeni vakanın %47'sini, yaklaşık 160.000 ölümün ise %42'sini kadınlar oluşturmaktadır. 1987'den bu yana ise Amerikada akciğer kanserinden ölen kadınlardaki artış meme kanserinden ölen kadınlardan daha fazladır (72). Akciğer kanserlerinin klinik seyri sessiz olabilir, lokal veya metastatik hastalığın şikayet ve bulguları ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle bazı hastalarda tanı geç olarak konulabilmektedir. Diğer yandan hastalığın evresi prognoz ve tedavi yöntemleri açısından farklılıklar gözettiği için öncelikle erken tanı çok önemlidir. Sigara içimi kuşkusuz akciğer kanserinin en önemli nedenidir. Bunun yanında sigara içimi ile kuvvetli ilişki kurulan diğer kanserlerin içinde larenks, oral kavite ve mesane kanserleri en öne çıkanlardır. Sigara içimi ile meydana gelen veya çevresel kirlilikle özellikle de fosil yakıtların yanmaları ile ortaya çıkan ve bir çok yolla vücuda giren benzopirenler gibi kimyasal kanserojenler, biyotransformasyonları sırasında bir seri oksidasyon ve konjugasyon reaksiyonları ile detoksifiye edilmekte veya yeni daha aktif kanserojenlere dönüştürülmektedir (3,13,34). Bunlara örnek olarak polisiklik aromatik hidrokarbonları (PAH) verebilir. PAH'lar kendileri daha düşük düzeyli kanserojenler iken vücutta bir seri oksidasyon ile daha ak-

tif ve zararlı kanserojenlere dönüştürülmektedirler⁽²⁰⁾. Ksenobiotikler vücutta Faz I ve Faz II enzimleri ile detoksifiye edilirken faz I genellikle Sitokrom p450 sistemi ile nadiren de flavin-karışık fonksiyonlu oksidasyon ile yükseltgenir (karsinojenler daha sonra sıklıkla nitro-redüksiyon veya epoksid hidrolaz ile aktiflenir) ve daha sonra faz II enzimleri ile glukuronillenir veya glutatyon konjugatları oluşturularak polar hale getirilerek idrar ile atılmaları sağlanır. Bunun yanında kanserojenlerin elektrofilik maddelere döngüsünde en az bir adım oksidasyon (faz I) vardır ve toksik olabilmeleri için yeterli olabildiği gibi daha geri planda faz II ile de bazı durumlarda genotoksik elektrofillerin ortaya çıkmaları mümkündür⁽²⁰⁾. Zayıf elektrofilik bazı maddeler (örneğin aril-hidroksilaminler ve benzil alkoller) sulfasyon, asilasyon ile, glukronidasyon ve hatta daha az miktarda olmak üzere GSH ile aktiflenerek toksik hale geçebilir⁽²⁰⁾.

KANSERLERE FARMAKOGENETİK YAKLAŞIM

Genetik çeşitlilik sebebiyle aktiviteleri artan Faz I sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) enzimleri veya aktiviteleri azalmış Faz II Glutatyon S-transferaz enzimleri ile kanser riski artışı arasında paralellik olabileceği çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur⁽¹⁾. Glutatyon S-transferaz (GST) çok sayıda ksenobiotik, sitotoksik ajanların ve kanserojenin metabolizmasından sorumlu bir enzim ailesi içerisinde yer almaktadır. Bu enzim geniş bir yelpazede yer alan organik bileşiklerin glutatyon ile reaksiyona girmesi ve tiyoester oluşturması yanında detoksifikasyonun ilk kademelerinde yer alarak merkaptörik asit oluşumundan sorumludur⁽²⁰⁾. Bu özelliğinin yanında hem halkası, bilirubin, polisiklik hidrokarbonlar, bazı kemoterapötikler ve deksametazon gibi hidrofobik bileşiklere bağlanabilme özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁵⁾.

Bir çok lipofilik karsinojen detoksifiye edilmek ve ekskrete edilmek amacıyla polar konjugasyon ile metabolize edilirler. Bu lipofilik maddelerin eliminasyonun en önemli adımı sitokrom p450 (EC1.14.14.1) bağımlı oksidasyondur. P450 ailesi 30'un üzerinde izoenzimden oluşur. Bu enzimler genellikle farklı substratlara karşı spesifite gösterirler⁽⁷⁵⁾. Faz I reaksiyonlar oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz reaksiyonlarını içermektedir. Söz konusu oksidasyon diğerlerine oranla daha önemli bir rol oynamaktadır. Genelde karsinojenlerin elektrofilik maddelere döngüsünde en az bir adım oksidasyon (Faz I) vardır. Bu durumda daha toksik özellikle de genotoksik bir ara ürün oluşur (örneğin polisiklik aromatik hidrokarbon diol epoksidleri). Bunun yanında bazı faz II reaksiyonları da genotoksik elektrofillerin oluşumu için kritik rol oynayabilirler. Sulfasyon özellikle zayıf elektrofilik aril hidroksilaminlerin ve benzalkollerin aktivasyonunda bilinen bir aktivasyon adımıdır. Bunun yanında açilasyon ve glukuronidasyon ve nadiren GSH konjugasyonunda aktivasyona sebep olabilir. Özetle yeterli veya doğru detoksifikasyonun yapılamadığı hücrelerde tamir edilemeyen DNA hasarları ortaya çıkabilir⁽²⁰⁾.

Faz II ise Faz I ürünlerin konjugasyonundan sorumludur. Glukuronik asit, sülfat ve GSH ile konjugasyon genellikle detoksifikasyon ile sonuçlanır ve polar hale gelen konjugat ekskrete edilir. Ksenobiotiklerin bazıları yalnız birinci Faz, bazıları ise ikinci faz reaksiyonlarıyla, çoğunluğu ise hem Faz I hem de Faz II reaksiyonlarıyla biyotransformasyona uğrarlar⁽²⁰⁾.

FAZ I DETOKSİFİKASYON ENZİMLERİNDEN CYP 1A1'İN GENETİK ÖZELLİKLERİ

CYP1A1 (Aril Hidrokarbon Hidroksilaz Enzimi veya Sitokrom P-450) geni 15. kromo-

zomda yer almaktadır. P-450 formları içinde en fazla hidrokarbonlarla indüklenabilen enzim aktivitesine sahiptir (18,20). Brookes ve Lawley (13) 1964 yılında PAH'ların DNA'ya bağlanmaları ile kanser ilişkisi göstermişlerdir. Jaiswal 1985 yılında hızlı ve yavaş indükleyen polimorfik varyantlarının olduğu ve çevre kirliliğine maruz kalan kişilerde muhtemel riski belirleyebileceği görüşünü ileri sürmüştür. Kouri (40) 1982 yılında toplumda yaklaşık %10 dolayında bulunan hızlı indükleyicilerin varlığı durumunda sigara içimi ile ortaya çıkabilecek akciğer kanser riskinin daha yüksek olacağı Shields ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Daha sonra AHH enziminin hızlı indükleyicilerinin akciğer kanseri riskini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,34,59). Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve PAH metabolizmasının ilişkili olduğu, aterosklerotik damar hasarında da PAH-DNA hasarının rolü olduğu gösterilmiştir (70). CYP1A1 enzim geninin 7. eksonunda bir amino asit değişimi ile (izolösinden-valine değişim) (25) enzimin aktivitesinde artma ve dolayısıyla faz I reaksiyon hızlanmasına ve polisiklik aromatik hidrokarbonların metabolizmasının artmasına neden olmaktadır. GST null fenotipi taşıyanlarda bu özelliğin kanser riskinin artmasına sebep olabileceği bildirilmektedir (1). Sigara içiminin akciğer dokusundaki detoksifikasyon enzimleri üzerinde uzun süreli etkileri araştırıldığında, bir çok enzimin yanında epoksid hidrolaz ve aril hidrokarbon hidrosilaz (AHH) enzimlerinin sigara içenlerde yüksek olduğu ve yaklaşık 60 gün süreyle yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Bunun yanında aynı çalışmada GST aktivitesinin sigara içenlerde düşük olduğu sigaranın bırakılmasından sonra artmaya başladığı gösterilmiştir. Bu durum AHH enzimi ile ortaya çıkan oksidasyon ürünlerinin konjugasyonunda GST'nin tüketildiğini düşündürmektedir (60).

FAZ II DETOKSİFİKASYON ENZİMLERİNDEN GST M1'İN GENETİK ÖZELLİKLERİ

Glutasyon S-Transferazlar (GST; EC2.5.1.18), yine aynı adla anılan bir gen süper ailesinin ürünleridir. Bu dimerik proteinler glutasyon ile çeşitli ksenobiotik ve reaktif metabolitlerinin konjugasyonunu katalizler. Aminoasit dizi benzerliği ve antikora karşı çapraz cevap oluşturabilirliğine göre alfa, mu, pi, GST olmak üzere üç sınıf alt üniteler meydana gelmektedirler. Ayrıca yapısal olarak farklı fakat glutasyon transferinde rol oynayan diğer GST'ler de tarif edilmiştir (GST tetra-mikrozomal GST) (9). GST süper ailesi en az beş gen ve gen ailelerinden oluşmaktadır (9). Lisney ve arkadaşları 1983 yılında daha sonraları ismi GST pi olarak değişecek GST 3'ü 11. kromozomun q13-q22 bölgelerinde haritalandırmıştır. Chow ve arkadaşları 1988 yılında alfa sınıfı geni 6. kromozomun p12 bölgesinde haritalamışlar ve insan genomunda aynı lokalizasyonda bir çok kopya halinde bulunduğunu göstermişlerdir. Pearson ve arkadaşları (56) 1993 yılında mu sınıfı geni 1. kromozomda p13'te haritalamışlardır.

Başlangıçta bir genetik belirleyici olarak düşünülmezken 1981'de Board (9) karaciğerin en aktif olan iki GST enziminin iki ayrı otozomal lokus ürünü olduğunu (GST1=GST μ ve GST2=GST α) ve polimorfizm gösterdiklerini bildirmiştir. Strange ve arkadaşları (71) 1984 yılında GST1'in karaciğer, böbrek, adrenal bez ve midede kolayca gösterilebilen polimorfizmi olduğunu ayrıca iskelet kası ve kalp kasında zayıf bir ekspresyonunun olduğu fakat fetal karaciğer, fibroblast, eritrositler, lenfosit ve trombositlerde bulunmadığını göstermişlerdir. GST2 fetal karaciğer hariç diğer 4 organda gösterilemezken (71), GST3 (GST pi) ise erişkin karaciğer hariç hemen tüm dokularda ve eritrositlerde gösterilmiştir. İzoenzimlerin dağılımı dokudan dokuya büyük farklılıklar göstermektedir (71).

Kimyasal kanserojenlerin elektrofilik metabolitlerinin DNA gibi makromoleküllere kovalent olarak bağlanmalarının önemi 1960'lı yıllarda anlaşıldıktan sonra makromoleküller yerine alternatif elektrofilik bölge sunarak DNA üzerinde genotoksik etkileri engelleyecek maddeler araştırılmaya başlanmıştır. Glutasyon (GSH) bu maddelerden biridir ve 1969 Boyland ve Chasseaud⁽¹⁰⁾ tarafından tanımlanmıştır. Bunun yanında GSH ile elektrofilik maddelerin bağlanmalarının GST olarak adlandırıldıkları bir enzim tarafından yapıldığını tarif etmişlerdir⁽¹⁰⁾.

Genotoksik elektrofillerin GSH ile spontan detoksifikasyonu zayıf olduğu için GSH konjugasyonunu katalizleyen GST'ler çok önem kazanmakta ve etkili bir detoksikasyon yapabilmektedir. Bunun yanında metabolizma açısından bakılınca tüm elektrofilik ürünler gözönüne alındığında tek başına yeterli olması da mümkün değildir. Spontan konjugasyon için tiol konsantrasyonu ve pH önemlidir⁽²⁰⁾.

GST çok sayıda ksenobiotik, sitotoksik ajanların ve kanserojenin metabolizmasından sorumlu bir enzim ailesidir. Bu enzim geniş bir yelpazede yer alan organik bileşiklerle glutasyonun reaksiyona girmesi ve tiyoester oluşturmasını, bazen de detoksifikasyonun ilk adımında yer alarak merkaptotirik asit oluşumunu katalizlemektedir⁽⁶⁵⁾. Ayrıca çeşitli derecelerde hem halkası, bilirubin, polisiklik hidrokarbonlar ve deksametazon gibi hidrofobik bileşiklere bağlanabilme özelliğine sahiptirler. Hücrede lipid peroksidasyon ve serbest radikal oluşumu ile ortaya çıkan propenallerin ve doymamış aldehid ürünlerinin detoksifikasyonunda GST'lerin rol oynadıkları gösterilmiştir⁽⁸⁾. Diğer yandan GST izoenzimlerinin bronşial epitelden salgılandıkları gösterilmiş, bunun da epitelin ekstrasekretör toksinlerden korunmasında rolü olabileceği bildirilmiştir⁽⁴⁵⁾. İnsan alveolar yıkanma sıvısında da GST pi varlığı gösterilmiştir.

Bir takım tümör tiplerinde artmış olarak saptanan GST enzim düzeylerinin kanser hücrelerinin kemoterapötiklere karşı direnç mekanizmalarından biri olduğu düşünülmüştür^(4,7,9,27). Bunun yanında bazı çalışmalarda ise spesifik GST'lerin bazılarının fazla eksprese edilmesinin kanser tedavisinde kullanılan alkilleyici ilaçlara direnç geliştirilmesinde önemli olduğu bildirilmiştir. Henüz daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymasına rağmen belkide kemoterapiye dirençli bazı kanser türlerinde spesifik GST inhibisyonun gerekliliğinden de bahsetmek gerekecektir⁽⁶⁵⁾.

Ayrıca bazı hastalıklarda da GST tedavide hedef enzim olacaktır. Örneğin astım hastalığında Lökotrienlerin (LT) yeri çok önemlidir. Bunların kilit molekülü ise LTC₄'tür daha sonra LTD₄, bir molekül L-glutamatin, γ glutamil transpeptidaz ile uzaklaştırılması ile oluşur. Araşidonik asitten LTC₄ oluşumunu sağlayan, LTC₄ sentaz enzimi bir çeşit GST'dir. Bu enzimin inhibisyonu sonuç olarak astım patofizyolojisinde kilit moleküllerden biri olan LTD₄ üretilmeyecektir⁽⁶⁵⁾.

Normal akciğer dokusunda proksimal ve distal bölgelerin GST izoenzimlerinin oranları farklılık göstermektedir⁽¹⁵⁾. Bir çalışmada akciğer dokusunun yaklaşık %90-97'sinin GST pi izoenzimden oluştuğu bildirilmiştir^(22,39). Bununla birlikte kanserli akciğer dokusu ile komşu normal dokunun da tümör hücresi ve tipiyle ilgili farklılıklar gösterdiği, bazı tümörlerde arttığı^(4,2,48,67,74), bazılarında azalttığı^(2,69,74), bazılarında ise fark gözlenmediği^(55,69,74) çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. GST düzeylerinin yüksek seyrettiği hücre kültürü çalışmalarında kanser hücre soyunun kemoterapötiklere direnç gösterdiği saptanmıştır^(4,58,63,74). Rezistans olamayan adenokarsinomda ise GST değerlerinin düşük olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁴⁾. Bu anlamda tümör dokusunda GST düzeylerinin tespiti belkide kemoterapi rezistansından sorumlu bir neden teşkil ettiğinden kan-

ser tedavisinin sonuçlarının önceden değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlayabilmektedir.

FAZ I VE FAZ II DETOKSİFİKASYON ENZİMLERİ İLE KANSERLERİN İLİŞKİLERİ

Genetik çeşitlilik sebebiyle aktiviteleri artan Faz I sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) enzimleri veya azalmış Faz II Glutasyon transferaz enzimleri ile kanser riskinde artma olduğu gösterilmiştir⁽¹⁾. Petruzelli⁽⁶⁰⁾ ve arkadaşları 1988 yılında sigara içen akciğer kanserli vakalarda aril hidrokarbon hidroksilaz enzim düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Pelkonen⁽⁵⁷⁾ ve Kouri⁽⁴⁰⁾ aril hidrokarbon hidroksilaz enzim indüklenebilirliği ile sigaraya bağımlı akciğer kanserleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Fakat son yıllarda benzopirenleri aktifleyerek DNA'ya bağlanmaları konusunda tek başına aril hidrokarbon hidroksilaz enzim aktivitesinin yeterli olmadığı düşünülmektedir ve böylece doku spesifik CYP 1A1 ekspresyonu daha önem kazanmıştır. Petersan ve arkadaşları⁽⁵⁹⁾ 1991 yılında CYP1A1'in yüksek indüklenabilen fenotipini ve MspI polimorfizmini tarif etmiştir. CYP1A1 için MspI polimorfizmi ile yakından bağlantılı enzimin hem bağlayıcı bölgesinde değişikliğe yol açan ekzon 7 de izolösin ile valinin yer değiştirmesi ile oluşan bir başka polimorfizm 1991'de Hayashi⁽²⁵⁾ tarafından tarif edilmiş ve bu genotipin, enzimin değişmesi ile epidermoid ve küçük hücreli akciğer kanserlerine sebep olduğu bildirilmiştir.

Kawajiri ve Nakachi⁽³⁶⁾ 1990'ların başında Japon toplumunda homozigot MspI m² (nadir görülen) varyantı ile akciğer kanseri yakınlığı arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Sonradan m² allelinin beyaz ırkta nadir olduğu gösterilmiştir^(1,28,49,62,67,70). Ambrosone ve arkadaşları⁽¹⁾ meme kanserli olgularda GST null genotipi

ile CYP 1A1 (ekzon 7 ile/val) polimorfizmi incelemesinde normalden farklılık saptamamışlardır. CYP 1A1 MspI polimorfizmi ile uyumlu beyaz ırk değerlerine (%15-25) benzer oranlar diğer çalışmalarda da bildirmiştir^(21,28,67). Bu çalışmalarda riskli allel ile çalışmalardaki diğer parametreler arası ilişki kurulamamıştır.

CYP 1A1 ekzon 7 İle/Val varyantı ve m² varyantına beyaz ırkta az oranda (%10-20) rastlanırken, Amerikan zencilerinde, Japonlar, Çinliler, Koreliler, Hawaii'liler, Şililerde birbirine yakın bir şekilde yaklaşık %35-55 gibi oranlarda yüksek olarak gözlenmiştir^(1,21,25,30,44,58,61). Bizim 1999 yılında yaptığımız çalışmada CYP 1A1 ekzon 7 İle/Val varyantı kontrol grubunda %43.1 hasta grubunda ise %32.7 olarak bulunmuştur. Bu değerler bizim beyaz ırka dahil olmamıza rağmen bu polimorfizm açısından diğer etnik gruba benzediğimizi göstermektedir. Bu bulgular beyaz ırkta ilk bildiren farklılıktır⁽⁵⁴⁾.

Mu sınıfı glutasyon S-transferaz (GSTM1) beyaz ırkta, Japon Hawaii, Şili, Çin, Kore ve hint toplumlarında %31-66 null genotipini taşıdıkları, siyahlarda ise GSTT1 null genotipinin yüksek olduğu gösterilmiştir^(17,30,44,47,58,68). Diğer yandan her iki GST alt grubunun null genotiplerinin birlikteliğinde kanser ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir^(19,37,66). Yaptığımız bir çalışmada, toplumumuzda kontrol grubunda null genotipi %49.2 akciğer kanserli vakalarda %47.3 olarak bulunmuştur. Beyaz ırk için literatürde bildirilen oranlarda uyumluluk göstermektedir⁽⁵⁴⁾.

Yapılan çalışmalarda null genotipi olanların bazı tip kanserlere meylinin arttığı saptanmıştır. Bir çok çalışmacı akciğer kanserine meyil ile null genotipi arasında ilişki bulmuşlardır^(24,31,32,50,51). Benzer ilişkiler kolorektal kanserler ve skuamoz hücreli kanserler, oral kavite kanseri⁽³⁵⁾ içinde konulmuştur. Sigara içenlerde mesane ve larenks kanseri olanlar arasında GST mu null genotipi

olanların diğerlerinden 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (42). Zhong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GST M1 "null" genotipinin mesane ve meme kanserlerinde normal popülasyondan farklı değil iken, kolon kanserini 1.7 kat arttırdığı gösterilmiştir (78). Çocukluk çağı ALL için CYP 1A1 mutasyonları ve GBK mu null genotipi birlikteliğinin risk teşkil ettiği bildirilmiştir (41). Çevresel bir diğer etmen olan aflatoxin B1'e maruz kalma ile p53 mutasyonları ve hepatosellüler karsinoma ilişkisi araştırıldığında GST mu null taşıyanların çok yüksek olduğu gösterilmiştir (29). Bu bulgular Board'ın null allel taşıyanların bazı elektrofilik kanserojenlere daha yüksek dozajda maruz kaldıkları fikrini kanserlerde, kolorektal adenomalarda null genotipi ile ilişki olmadığını bildirmiştir (12,19,33,37,46,52). İngilterede yapılan 23 vaka-kontrol çalışmasının meta analizi sonucunda GST mu null genotipinin akciğer kanseri riskini arttırmadığı ile sürülmüştür (32). Sigara içip de kanser olmamış vakalarda GST mu pozitifliğinin yüksek olduğu, bunun da bir çeşit protektif etki olduğu bildirilmiştir (23).

PAH ve diğer elektrofilik maddelerin DNA gibi makromoleküllere ilgisi 1960'lardan itibaren bilinmektedir (20). PAH-DNA birleşimi düzeylerinin sadece hızlı indüklenbilir (CYP ailesi gen polimorfizmleri (57,60,62,76) ile değil aynı zamanda GST mu null genotipi taşıyanlarda diğerlerine göre daha yüksek PAH-DNA bileşim düzeyleri tespit edilmiştir (6,64,67,70). Polonyanın çevre kirliliği olan bölgelerdeki akciğer kanserli vakalarda PAH-DNA bileşiminin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu ve aynı grupta GST mu null genotipi ve CYP 1A1 ile/Val varyantı taşıyanlarda adenokarsinom oranının ileri derecede anlamlı olduğu bildirilmiştir (14). Almanyada 12 vaka-kontrol çalışmasının meta analiziyle GST mu null genotipi ile CYP 1A1 in m²/m² ve Val/Val varyantlarında herhangi birisiyle birlikteliğinin akciğer kanserini arttırdığı gösterilmiştir (26). Sigara

içeanlerde bu genotiplerin birlikteliği p53 geninde daha sık mutasyon ile seyrettiği gösterilmiştir (11). Bunun yanında baş boyun tümörleri ile ilgili bir çalışmada ise kanser vakalarındaki gen polimorfizmleri ile kontrollerde saptananlar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir (53). Kolon-rektal, akciğer özefagus, oral kavite kanseri riskinin de riskli genotiplerin kombinasyonuna sahip kişilerde arttığı gösterilmiştir (5,38). Küçük hücre dışı akciğer kanserli vakalarda yaptığımız GST M1 ve CYP1A1 gen polimorfizmi çalışmasında kanser vakaları ile sağlıklı kontrollerin frekanslarının benzer olduğunu saptadık. Fakat kanser teşhisi konup da GST M1 null fenotipi taşıyanların kanserojen temasının daha sık olduğu, az meyve tüketicilerde epidermoid kanser riskinin arttığını saptadık (54). Bu ve benzeri sonuçlar kişilerin ileri hayatlarında başlarına gelebilecek olumsuzlukların saptanmasında yardımcı olacaktır.

SONUÇ

Akciğer kanserinden korunmanın en iyi yolu var olan sebeplerden uzak durmaktır. Bu sebeplerin içinde en önemlisi ve üzerinde en çok çalışılan tütün ve mamulleridir. Geç dönemlerde sigara içimini bırakmak akciğer kanseri riskini çok azaltmamaktayken, en doğrusu mümkün olan en erken dönemde sigarayı bırakmak ve daha da önemlisi hiç kullanmamaktır. Diğer yandan bir çok genetik farklılığın sigara kullanımı eşliğinde akciğer kanserini arttırabildiği gösterilmiştir. Glutasyon S-transferaz (GST) gen polimorfizmi, sitokrom p450 1A1 gen polimorfizmi, bir takım tümör süpresör genler üzerinde meydana gelen mutasyonların varlığı ve bir çok genetik özelliğin de akciğer kanserine yatkınlığı sebep olduğu ileri sürülmüştür. Bu genetik çalışmaların temeli toplumda genetik yatkınlığa sahip bireylerin belirlenmesi ve bu kişilerin risk faktörlerinden uzak tutulmaya çalışılması olacaktır. Deneysel, gene-

tik ve klinik çalışmaların ışığı altında kanserojenler ve metabolizmaları ile ilgili polimorfik genetik çalışmaların daha detaylı yapılmasının ve bir çok polimorfik bölgenin aynı anda çalışılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu sayede metabolizma ile ilgili polimorfizm etkileşimleri daha belirgin hale gelecektir. Belki böylece bizler de çok daha önceden kişilerin ileri yaşlarında karşılaşılabilecekleri olası kanserlere karşı önlemler almayı başarabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S et al: Cytochrome P4501A1 and Glutathione S-Transferase (M1) Genetic polymorphisms and Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Cancer Res.* 1995; 55:3483.
2. Awasthi YC, Singh SV, Ahmad H, Moller PC, Grupta V: Expression of glutathione S-transferase isoenzymes in human small cell lung cancer cell lines. *Carcinogenesis* 1988; 1:89.
3. Ayesb R, Idle JR, Ritchie JC, Crothes MJ, Hetzel MR: Metabolic oxidation phenotypes as marker for susceptibility to lung cancer. *Nature* vol 312. 1984; 169.
4. Bai F, Nakanishi Y, Kawasaki M, et al: Immunohistochemical expression of glutathione S-transferase Pi can predict chemotherapy response in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 416.
5. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K: Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9:3.
6. Bartsch H, Rojas M, Nair U, Nair J, Alexandrov K: Genetic cancer susceptibility and DNA adducts: studies in smokers, tobacco chewers, and coke oven workers. *Cancer Detect Prev* 1999; 23:445.
7. Berhane K, Hao XY, Egyhazi S, Hansson J, Ringborg U, Mannervik B: Contribution of glutathione transferase M3-3 to 3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea resistance in a human non-small cell lung cancer cell line. *Cancer Res.* 1993; 53:4257.
8. Berhane K, Widersten M, Engstrom A, Kozarich JW, Mannervik B: Detoxication of base propanals and other alpha, beta-unsaturated aldehyde products of radical reactions and lipid peroxidation by human glutathione transferases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91:1480.
9. Board, PG: Biochemical genetics of glutathione S-transferase in man. *Am J Hum Genet.* 1981; 33:36.
10. Boyland E, Chasseaud LF: The role of glutathione and glutathione S-transferases in mercuric acid biosynthesis. *Adv. Enzymol.* 1969; 32:173.
11. Brockmoller J, Kaiser R, Kerb R, Cascorbi I, Jaeger V, Roots I: Polymorphic enzymes of xenobiotic metabolism as modulators of acquired P53 mutations in bladder cancer. *Pharmacogenetics.* 1996; 6:535.
12. Brockmoller J, Kerb R, Brakoulis N, Nitz M, Roots I: Genotype and Phenotype of Glutathione S-Transferase in Lung Cancer Patients and Controls. *Can Res.* 1993; 53:1004.
13. Brookes P, Lawley D: Evidence for the binding of polynuclear aromatic hydrocarbon to the nucleic acids of mouse skin: relation between carcinogenic power of hydrocarbons and their binding to deoxyribonucleic acid. *Nature* 1964; 202:781.
14. Butkiewicz D, Cole KJ, Philips DH, Haris CC, Chorazy M: GSTM1, GSTP1, CYP1A1 and GYP2D6 polymorphisms in lung cancer patients from an environmentally polluted region of Poland: correlation with lung DNA adduct levels. *Eur J Cancer Prev.* 1999; 8:315.
15. Cantlay AM, Smith CA, Wallace WA, Yap PL, Lamb D, Harrison DJ: Heterogeneous expression and polymorphic genotype of glutathione S-transferases in human lung. *Thorax.* 1994; 49:1010.
16. Castro VM, Soderstrom M, Calberg I, Widerstein M, Platz A, Mannevik B: Differences among human tumor cell lines in expression of glutathione transferase and other glutathione linked enzymes. *Carcinogenesis* 1990; 9:1569.
17. Chen CL, Liu Q, Relling MV: Simultaneous characterization of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms by polymerase chain reaction in American whites and blacks. *Pharmacogenetics.* 1996; 6:187.
18. Chen YT, Tukey RH, Swan DC, Negishi N, Nebert DW: Characterization of human P1450 genomic gene. *Clin Res* 1983; 31:187.
19. Chenevix-Trench G, Young J, Coggan M, Board P: Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms: susceptibility to colon cancer and age of onset. *Carcinogenesis.* 1995; 16:1655.
20. Coles B, Ketterer B: The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1990; 25:47.
21. Cosma G, Grofts F, Taioli E, Toniolo P, Garte S: Relationship between genotype and function of the human CYP1A1 gene. *J Toxicol. Env. Health.* 1993; 40:309.
22. Di Ilio C, Del Boccio G, Aceto A, Casaccia R, Mucilli F, Federici G: Elevation of glutathione transferase activity in human lung tumor. *Carcinogenesis.* 1988; 9:335.
23. Ge H, Lam WK, Lee J, Wong MP, Yew WW, Lung ML: Analysis of L-myc and GSTM1 genotypes in Chinese non-small cell lung carcinoma patients. *Lung Cancer* 1996; 15:335.
24. Grinberg-Funes RA, Sungh VN, Percera FP, Bell DA, Young TL, Dickey C, Wang LW, Santella RM: Polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts in smokers and their relationship to micronutrient levels and the glutathione S-transferase M1 genotype. *Carcinogenesis* 1994; 15:2449.
25. Hayashi SI, Watanabe J, Nakachi K, Kawajiri K: PCR detection of an A/G polymorphism with in exon 7 of CYP 1A1 gene. *Nuc. Acids. Res.* 1991; 19:4737.
26. Hengstler JG, Arand M, Herrero ME, Oesch F: Polymorphisms of N acetyltransferases, glutathione S-transferases, microsomal epoxide hydrolase and sulfotransferases: influence of cancer susceptibility. *Recent Results Cancer Res.* 1998; 154:47.
27. Hida T, Kuwabara M, Ariyoshi Y, Takahashi T, Sugiura T, Hosoda K, Niitsu Y, Ueda R: Serum glutathione S-transferase pi level as a tumor marker for non small cell lung cancer. Potential predictive value in chemotherapeutic response. *Cancer* 1994; 73:1377.

28. Hirvonen A, Pusiaainen KH, Antilla S, Karjalainen A, Vainio H: Polymorphism in CYP 1A1 and CYP2D6 genes: Possible association with susceptibility to lung cancer. *Env. Heal. Perspec.* 1993; 101:109.
29. Hollstein MC, Wild Cp, Bleicher F, Chutimataewin S, Harris CC, Srivatankul, P, Montesano R: p53 mutations and aflatoxin B1 exposure in hepatocellular carcinoma patients from Thailand : *Int J Cancer.* 1993; 2:51.
30. Hong YS, Chang JH, Kwon OJ, Ham YA, Choi JH: Polymorphism of the CYP1A1 and glutathione S-transferase gene in Korean lung cancer patients. *Exp Mol Med* 1998; 30:192.
31. Hou SM, Ryberg D, Falts S, Deverill A, Tefre T, Borresen AL, Haugen A, Lambert B: GSTM1 and NAT2 polymorphisms in operable and non-operable lung cancer patients. *Carcinogenesis.* 2000; 21:49.
32. Houlston RS: Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk: a meta analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8:675.
33. Hsieh LL, Haung RC, Yu MW, Chen CJ, Liaw YF: L-myc, CST M1 genetic polymorphism and hepatocellular carcinoma risk among chronic hepatitis B carriers. *Cancer Lett* 1996; 103:171.
34. Jett JR, Moses HL, Branum EL, Taylo WF, Fontana RS: Benzopyrene metabolism and blast transformation in peripheral blood mononuclear cells from smoking and nonsmoking populations and lung cancer patients. *Cancer* 1978; 41:192.
35. Katoh T, Kaneko S, Kohshi K, Munaka M, Kitagawa K, Kunugita N, Ikemura K, Kawamoto T: Genetic polymorphisms of tobacco and alcohol related metabolizing enzymes and oral cavity cancer. *Int J Cancer* 1999; 83:606.
36. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Yoshii A Et al: Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphism of cytochrome P4501A1 gene. *FEBS LETT:* 1990; 263:131.
37. Kim JW, Lee CG, Park YG, Kim KS; Kim IK, Sohn YW, Min HK, Lee JM, amkoong SE: Combined analysis of germline polymorphisms of p53, GSTM1, GSTT1, and CYP2E1: relation to the incidence rate of cervical carcinoma. *Cancer.* 2000; 88:2082.
38. Kiss I, Sandor J, Pajkos G, Bogner B, Hegedus G, Ember I: Colorectal cancer risk in relation to genetic polymorphism of cytochrome P450 1A1, 2E1 and glutathione S transferase M1 enzymes. *Anticancer Res* 2000; 20:519.
39. Koskelo K, Valme E, Tenhunen R: Purification and characterization of an acid glutathione S-transferase from human lung. *Scan J Clin Lab. Invest* 1981; 41:683.
40. Kouri RE, McKinney CE, Slomany DJ, Snodgrass DR et al: Positive correlation between high aryl hydrocarbon hydroxylase activity and primary lung cancer as analysed in cryopreserved lymphocytes. *Cancer Res* 1982; 42:5030.
41. Krajcinovic M, Labuda D, Richer C, Karimi S, Sinnett D: Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms. *Blood* 1996; 93:1496.
42. Lafuente A, Pujol F, Carretero P, Villa JP, Cuchi A: Human glutathione S transferase mu (GST mu) deficiency as a marker for the susceptibility to bladder and larynx cancer among smokers. *Cancer Lett* 1993; 15; 68:49.
43. Le Marchand L, Sivaraman L, Pierce L, Scifried A, Lum A, Wilkens LR, Lau AF: Associations of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens. *Cancer Res* 1998; 58:4858
44. Le Marchand L, Sivarama L, Pierce L, Seifried A, Lum A, Wilkens LR, Lau AF: Associations of CYP1A1, GSTM1 and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens. *Cancer Res* 1998; 58:4858.
45. Lee MJ, Disdale D: Immunolocalization of glutathione S-stanserase isoenzymes in bronchiolar epithelium of rats and mice. *Am J Physiol* 1994; 265:766.
46. Lin HJ, Probst Hensch NM, Ingles SA, et al: Glutathione Transferase (GSTM1) null genotype, smoking and prevalence of colo rectal adenomas. *Can Res* 1995; 55:1224.
47. London SJ, Daly Ak, Cooper J, Navidi WC, Carpenter CL, Idle JR; Polymorphism of glutathione S transferase M1 and lung cancer risk among African Americans and Caucasians in Los angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1246.
48. Moscow JA, Fairchild CR, Madden MJ, Ransom DT, Wicand HS, O'Brien EE, Poplack DG, Gossman J, Myers CE, Cowan KH: Expression of anionic glutathione S-transferase and P-glycoprotein genes in human tissues and tumors. *Cancer Res.* 1989; 49:1422.
49. Mrozikiewicz PM, Landt O, Cascorbi I, Roots I: Peptide nucleic acid mediated polymerase chain reaction clamping allows allelic allocation of CYP 1A1 mutations. *Anal Biochem.* 1997; 250:256.
50. Nakajima T, Elovaara E, Anttila S, Hirvonen A, Camus AM, Hayes JD, Ketterer B, Vainio H: Expression and polymorphism of glutathione S-transferase in human lungs: risk factors in smoking related lung cancer. *Carcinogenesis* 1995; 16:707.
51. Nazar Stewart V, Motulsky AG, Eaton DL, White E, Hornung SK, Leng ZT, Stapleton P, Weiss NS: The glutathione S-transferase mu polymorphism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. *Cancer Res.* 1993; 15:2313.
52. Nyberg F, Hou SM, Hemminki K, Labert B, Pershagen G: Glutathione s-transferase mu1 and N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7:875.
53. Ouda Ophuis MB, van Lieshout EM, Roelofs HM, Peters WH, Manni JJ: Glutathione S-transferase M1 and T1 and cytochrome P4501A1 polymorphisms in relation to the risk for benign and malignant head and neck lesions. *Cancer.* 1998; 82:936.
54. Öztürk, O, İşbir T, Yaylım İ, et al: GST M1 and CYP1A1 Gene Polymorphism and Daily Fruit Consumption in Turkish Patients with Non small Cell Lung Carcinomas. *In Vivo, Journal International Cancer Institute.* 2003; 17:625.
55. Pasquini R, Sforzolini GS, Cavaliere A, Savino A, Monarca S, Pucetti P, Gatigoni C, Antonini G: Enzymatic activation of human lung tissue relationship with smoking habits. *Carcinogenesis.* 1988; 9:1411.
56. Pearson WR, Vorachek WR, Xu SJ, Berger R et al: Identification of Class-mu Glutathione Transferase Genes GSTM1-GSTM5 on Human Chromosome 1p13. *Am J Hum Genet* 1993; 53:220.
57. Pelkonen O: Carcinogen metabolism and individual susceptibility. *Scan J Work Environ Health,* 1992; 18-17.
58. Persson I, Johanson, I, Lou YC, Yue QY, Duan LS, Bertilsson L, Ingelman Sundberg M: Genetic polymorphism

- of xenobiotic metabolizing enzymes among Chinese lung cancer patients. *Int J Cancer* 1999; 81:325.
59. Petersen DD, McKinney CE, Ikeya K, Smith HH et al: Human CYP 1A1 gene cosegregation of the enzyme inducibility phenotype and an RFLP. *Am J Hum Genet* 1991; 48:720.
 60. Petruzzelli S, Camus Am, Carrozzi L, Ghelarducci L, Rindi M, Menconi G, Angeletti CA, Ahotupa M, Hietanen E, Aitio A, et al: Long-lasting effects of tobacco smoking on pulmonary drug-metabolizing enzymes : a case control study on lung cancer patients. *Cancer Res* 1988; 48:4695.
 61. Quinones L, Berthou F, Varela N, Simon B, Gil L, Lucas D: Ethnic susceptibility to lung cancer: differences in CYP2E1, CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms between French Caucasian and Chilean populations. *Cancer Lett* 1999; 141:167.
 62. Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Hietanen E, Hirvonen A, Pelkonen O: diagnosis of polymorphisms in carcinogen activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility. *Gene*. 1995; 159:113.
 63. Ricci G, Caccuri AM, Bello ML, Pastore A, Pemonte F, Federici G: Colorimetric and fluorometric assays of Glutathione Transferase based on 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole: *Anal. Biochem.* 1994; 218:463.
 64. Rojas M, Alexandrov K, Cascorbi J, Brockmoller J, Likhachev A, Pozharisski K, Bouvier G, Auburtin G, Mayer L, Kopp-Schneider A, Roots I, Bartsch H: High benzo a pyrene diol - epoxide DNA adduct levels in lung and blood cells from individuals with combined CYP1A1 MspI/Msp-GSTM1*0/*0 genotypes. *Pharmacogenetics* 1998; 8:109.
 65. Rushmore TH, Pickett CB: Glutathione S-Transferases, Structure, Regulation and Therapeutic Implications. *J Biol Chem.* 1993; 268:11475.
 66. Salagovic J, Kalina I, Stubna J, Habalova V, Hrivnak M, Valansky L, Kohut A, Biros E: Genetic polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 as a risk faktor in lung and bladder cancers. *Neoplasma* 1998; 45:312.
 67. Schoket B, Phillips DH, Kostic S, Vincze I: Smoking associated bulky DNA adducts in bronhial tissue related to CYP 1A MspI and GSTM1 genotypes in lung patients. *Carcinogenesis* 1998; 19:841.
 68. Seigard J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR: Hedeitary differences in expression of the human glutathione transferase active on trans-stillbene oxide are due to a gene deletion. *Proc. Nat. Acad. Sci* 1988; 85: 7293.
 69. Singh SV, Haque AK, Ahmad H, Medh RD; Awasthi YC: Glutathione S-transferase isoenzymes in human lung tumors. *Carcinogenesis*. 1988; 9:1681.
 70. Shields PG, Bowman ED, Harrington AM, Doan VT, Weston A: Polycyclic aromatic hydrocarbon- DNA adducts in human lung and cancer susceptibility genes. *Cancer Res.* 1993; 53:3486.
 71. Strange RC, Faulder CG, Davis BA, Hume R et al: The human glutathione S-transferases: Studies on the tissue distribution and genetic variation of GST1, GST2, GST3 isoyms. *Ann. Hum. Genet.* 1984; 48:11.
 72. Thun MJ: Mixed progress against lung cancer. *Tobacco Control.* 1998; 7:223.
 73. Toussaint C, Albin N, Massaad L, Grunenwald D, Parise O Jr, Morizet J, Gouyette A, Chabot GG: Main drug-and carcinogen-metabolizing enzyme systems in human non-small cell lung cancer and peritumoral tissues. *Cancer Res.* 1993; 53: 4608.
 74. Voim M, Mattern J, Samsel B: Relationship of inherent resistance to doxorubicin, proliferative activity and expression of P-glycoprotein 170, and glutathione S-transferase-pi in human lung tumors. *Cancer.* 1992; 70: 764.
 75. Wiede J, Steijns LSW: Cytochrome p450 enzyme system: Genetic polymorphism and impact on clinical pharmacology. *Ann. Clin. Biochem* 1999; 36: 722.
 76. Zhang J, Ichiba M, Feng Y, Pan G, Hanaoka T, Yamano Y, Hara K, Takahashi K, Tomokuni K: Aromatic DNA adduct in coke oven workers, in relation to exposure, lifestyle and genetic polymorphism of metabolic enzymes. *Int Arch. Occup. Environ Health* 2000; 73: 127.
 77. Zhang YJ, Weksler BB, Wang LY, Schwartz J, Santella RM: Immunohistochemical detection of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA damage in human blood vessels of smokers and non-smokers. *Atherosclerosis* 1998; 140:325.
 78. Zhong S, Wolf CR, Spurr NK: Relationship between the GSTM1 genetic polymorphism and susceptibility to bladder, breast and colon cancer. *Carcinogenesis* 1993; 14:1821