

Związek polimorfizmu genów *NIL1*, *NIL2*, *CYP1A1* metabolizmu ksenobiotyków i ich ekspresji z ryzykiem raka jelita grubego w populacji polskiej

Polymorphism association of *NIL1*, *NIL2*, *CYP1A1* xenobiotic metabolism genes and their expression with the risk of colorectal cancer in the Polish population

Jacek Kabziński¹, Monika Gogolewska¹, Mariusz Nowakowski², Ewa Kucharska², Łukasz Dziki³, Michał Mik⁴, Adam Dziki⁴, Ireneusz Majsterek¹

¹Zakład Chemii i Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ireneusz Majsterek

²Katedra Gerontologii, Geriatrii i Pracy Socjalnej, Akademia Ignatianum w Krakowie; Kierownik: dr hab. n. med. Ewa Kucharska

³Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Łukasz Dziki

⁴Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Dziki

Historia artykułu: Otrzymano: 03.02.2021 Zaakceptowano: 09.03.2022 Opublikowano: 15.03.2022

ABSTRACT:

Wstęp: Pomimo intensywnych badań nad poprawą diagnostyki i leczenia, rak jelita grubego (RJG) nadal pozostaje drugą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworu w Polsce. Jednym z czynników zwiększonego ryzyka RJG mogą być indywidualne różnice w wydajności białek odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków. Wydaje się, że usunięcie potencjalnie szkodliwych substancji egzogennych znacząco zmniejsza ryzyko kancerogenezy.

Cel: W naszej pracy przeanalizowaliśmy wpływ polimorfizmu genów odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków na ryzyko RJG – polimorfizm rs72554606 genu *NAT1*, polimorfizm rs1799930 genu *NAT2* i polimorfizm rs1799814 genu *CYP1A1*, a także poziom ekspresji tych genów.

Wnioski: Wyniki wskazują, że genotyp GC dla *NAT1* i genotyp GA dla *CYP1A1* mogą zwiększać ryzyko RJG, a u osób z rozpoznanym RJG poziom ekspresji *NAT1* był znacznie niższy niż w grupie kontrolnej. Uważamy, że powyższe czynniki mogą mieć potencjalne znaczenie prognostyczne i diagnostyczne w leczeniu RJG.

KEYWORDS:

CYP1A1, ekspresja genów, metabolizm ksenobiotyków, *NIL1*, *NIL2*, polimorfizm genów, rak jelita grubego

ABSTRACT:

Introduction: Colorectal cancer (CRC), despite intensive research on the improvement of diagnosis and treatment, is still the second most deadly cancer in Poland in terms of mortality. One of the factors predisposing to a higher risk of CRC may be the individual differences in the effectiveness of proteins responsible for the metabolism of xenobiotics – it seems that the removal of potentially harmful exogenous substances significantly reduces the risk of carcinogenesis.

Aim: In this work, we analyzed the effect of polymorphisms of genes responsible for metabolizing xenobiotics on the risk of CRC – rs72554606 polymorphism of *NAT1* gene, rs1799930 polymorphism of *NAT2* gene and rs1799814 polymorphism of *CYP1A1* gene, as well as the level of expression of these genes.

Conclusions: The results indicate that the GC genotype for *NAT1* and the GA genotype for *CYP1A1* may increase the risk of CRC, and in those already diagnosed with colorectal cancer, the expression level of *NAT1* is significantly lower than in the control. We believe that these factors may have potential prognostic and diagnostic significance in the treatment of CRC.

KEYWORDS:

colorectal cancer, *CYP1A1*, gene expression, gene polymorphism, *NIL1*, *NIL2*, xenobiotic metabolism

WYKAZ SKRÓTÓW

CYP P450 – cytochrom 450

EMK – enzymy metabolizujące ksenobiotyki

GST – transferazy glutationowe

NAT – N-acetylotransferazy

PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy

RJG – rak jelita grubego

WPROWADZENIE

Rak jelita grubego (RJG), drugi pod względem śmiertelności nowotwór złośliwy w Polsce, obejmuje raka: okrężnicy, zgięcia esicze-go, odbytnicy i odbytu [1, 2]. Choroba ta najczęściej dotyka osób powyżej 50. roku życia. Na śmiertelność wpływa skuteczność leczenia i stopień zaawansowania choroby. Ryzyko zgonu z powodu RJG wzrasta wraz z wiekiem, począwszy od szóstej dekady życia, a szczyt

Tab. I. Rozkład genotypów, częstości alleli i analiza ilorazu szans (OR) dla polimorfizmu rs72554606 genu *NAT1* u pacjentów z RJG i w grupie kontrolnej.

GENOTYP/ALLEL	PACJENCI (N = 217)	KONTROLA (N = 198)*	OR (95% CI)	P
GG	44	57	1 (ref)	-
CC	152	93	2,1173 (1,323–3,389)	0,002
CC	21	48	0,5668 (0,297–1,082)	0,084
G	240	243	1 (ref)	-
C	194	189	1,039 (0,795–1,359)	0,777

*rozkład genotypów w równowadze Hardy'ego-Weinberga, $\chi^2 = 0,409$ **Tab. II.** Rozkład genotypów, częstości alleli i analiza ilorazu szans (OR) dla polimorfizmu rs1799930 genu *NAT2* u pacjentów z RJG i w grupie kontrolnej.

GENOTYP/ALLEL	PACJENCI (N = 215)	KONTROLA (N = 199)*	OR (95% CI)	P
GG	52	49	1 (ref)	-
GA	112	107	0,986 (0,615–1,581)	1
AA	51	43	1,118 (0,637–1,962)	0,699
G	216	205	1 (ref)	-
A	214	193	1,052 (0,801–1,382)	0,718

*rozkład genotypów w równowadze Hardy'ego-Weinberga, $\chi^2 = 0,281$

osiąga po 80. roku życia [3–5]. Czynniki predykcyjne wystąpienia RJG podzielono na cztery główne grupy: epidemiologiczne, jelitowe, dietetyczne i mieszane. Ponadto zauważono zwiększoną podatność na zachorowanie wśród osób rasy białej, a wyższą zachorowalność obserwuje się w regionach północnej Europy. Otyłość i palenie tytoniu również przyczyniają się do występowania tego typu nowotworu [6, 7]. Niezwykle istotny jest wywiad rodzinny w kierunku raka, który potwierdza wniosek, że podobnie jak w przypadku większości chorób nowotworowych, RJG ma podłoże wieloczynnikowe, wynikające ze współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych [8]. Podstawowym mechanizmem obrony przed rakiem jest usuwanie substancji, które mogą uszkadzać materiał genetyczny i powodować mutacje. Proces ten opiera się na metabolizmie i eliminacji związków genotoksycznych. Podatność na nowotwory można zatem postrzegać jako wynik różnic w metabolizmie ksenobiotyków, co jest związane z czynnością enzymów metabolizujących ksenobiotyki [9]. Ksenobiotyki przechodzą złożony proces detoksykacji dzięki enzymom je metabolizującym, dzięki czemu są mniej toksyczne i przekształcają je w bardziej rozpuszczalne pochodne, które następnie wydalone są z moczem. Istnieją dwie grupy enzymów metabolizujących ksenobiotyki (EMK): enzymy fazy I i enzymy fazy II. Pierwsza faza polega na usunięciu pierwotnego związku i utlenieniu przez cytochrom 450 (CYP P450). CYP aktywują środowiskowe czynniki rakotwórcze i zwiększają ich toksyczność. Następnie enzymy fazy II, takie jak transferazy glutationowe (GST) i N-acetylotransferazy (NAT), sprzęgają je i zwiększają ich rozpuszczalność, co pozwala ostatecznie wydalić wszystkie metabolity ksenobiotyku i zakończyć proces detoksykacji [10]. W naszej pracy zbadaliśmy wpływ wybranych polimorfizmów i ekspresji *NAT1*, *NAT2* i *CYP1A1* na modulację ryzyka RJG. NAT sprzęgają wiele związków azotowych, takich jak aminy i amidy aromatyczne, hydrazyny i hydrazydy, a także detoksykują i aktywują aminy aromatyczne, dzięki czemu biorą udział w biotransformacji i usuwaniu wielu zanieczyszczeń środowiska i farmaceutyków [11]. Udział tych czynników w procesie karcynogenezy został potwierdzony w przypadku raka: piersi [12], pęcherza [13], płuc [14] i jelita grubego [15]. *CYP1A1* odpowiada za metabolizm zanieczyszczeń środowiskowych, związków fizjologicznych i leków. Bierze udział w biotransformacji farmaceutyków,

m.in. leków przeciwzapalnych, jest odpowiedzialny za metabolizowanie różnych czynników rakotwórczych oraz leków przeciwnowotworowych. Rodzina CYP jest od dawna badana pod kątem jej roli w rozwoju i progresji nowotworu [16, 17]. Nasza praca opiera się na analizie: polimorfizmów rs72554606 genu *NAT1*, polimorfizmu rs1799930 genu *NAT2*, polimorfizmu rs1799814 genu *CYP1A1*, ekspresji tych genów oraz ocenie przydatności takich badań jako skutecznego testu wspierającego diagnostykę i ocenę ryzyka RJG.

MATERIAŁY I METODY

Pacjenci

Próbki krwi obwodowej i próbki tkanek pobrano od pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie RJG. Pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej WAM Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Średni wiek badanych wynosił 67 ($\pm 9,7$) lat.

Grupa kontrolna obejmowała osoby bez raka, dopasowane pod względem wieku i płci, poddawane zabiegom medycznym w tym samym szpitalu. Średni wiek wynosił 58 ($\pm 7,1$) lat. Kryteriami wykluczenia był wywiad rodzinny w kierunku raka i wcześniejsze rozpoznanie raka dowolnego typu.

Krew pobrano od 220 pacjentów (131 mężczyzn i 89 kobiet) oraz 207 osób z grupy kontrolnej (98 kobiet i 109 mężczyzn). Próbki tkanek pobrano od 37 pacjentów i 24 osób z grupy kontrolnej.

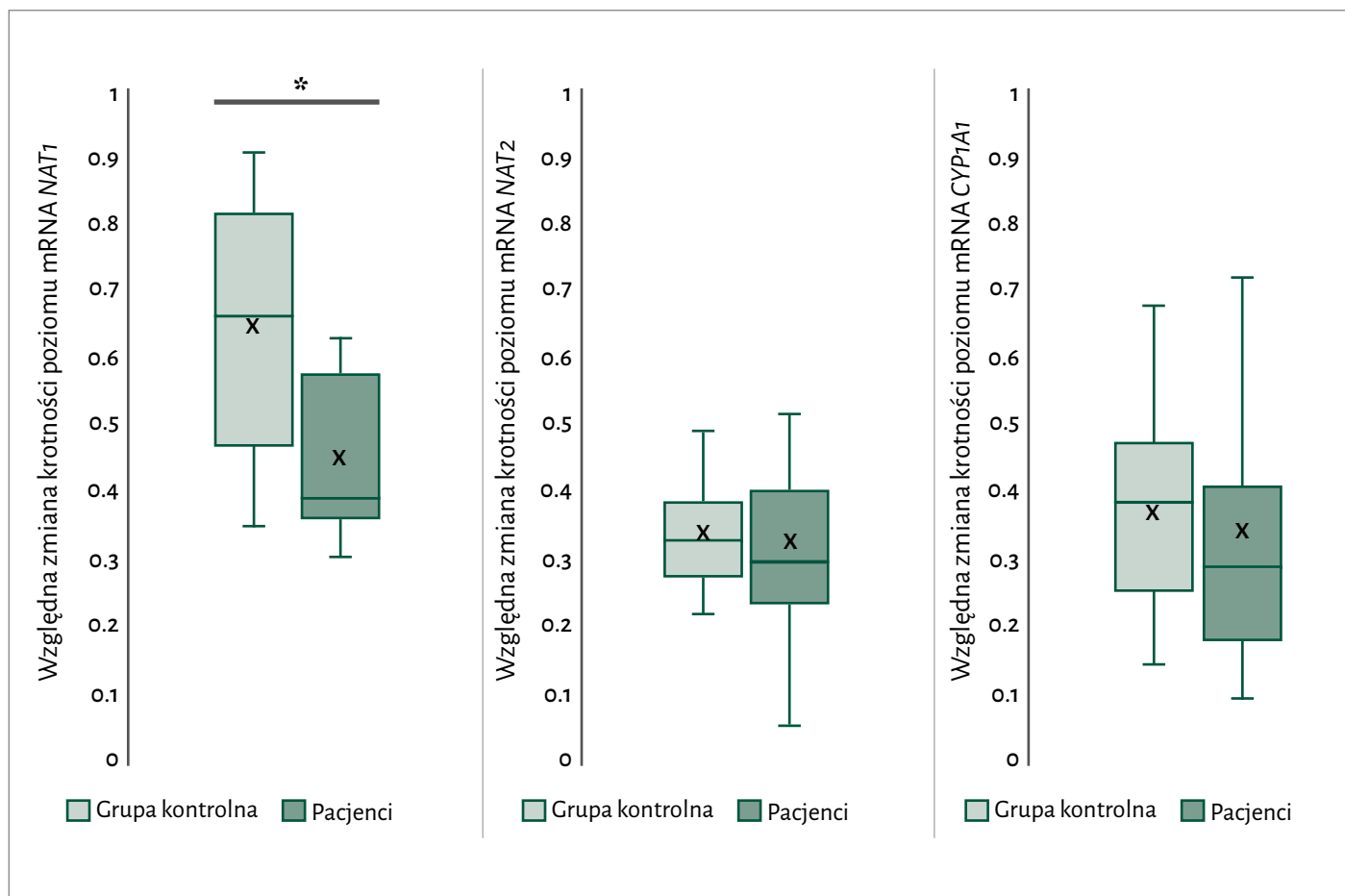
Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na udział w nim.

Izolacja DNA i RNA

Genomowy DNA wyizolowano z próbek krwi za pomocą zestawu *QIAamp DNA Blood Mini Kit* do izolacji DNA o dużej masie cząsteczkowej (Qiagen, Chatsworth, CA, USA). RNA wyizolowano

Tab. III. Rozkład genotypów, częstości alleli i analiza ilorazu szans (OR) dla polimorfizmu rs1799814 genu CYP1A1 u pacjentów z RJG i w grupie kontrolnej.

GENOTYP/ALLEL	PACJENCI (N = 211)	KONTROLA (N = 201)*	OR (95% CI)	P
GG	41	72	1 (ref)	-
GA	159	91	2,859 (1,814–4,507)	<,0001
AA	11	38	0,474 (0,219–1,022)	0,054
G	241	235	1 (ref)	-
A	181	167	1,057 (0,802–1,394)	0,699

*rozkład genotypów w równowadze Hardy'ego-Weinberga, $\chi^2 = 0,336$ **Ryc. 1.** Ekspresja genów NAT1, NAT2 i CYP1A1 w grupie kontrolnej i wśród pacjentów z RJG określona metodą PCR w czasie rzeczywistym.

z tkanek przy użyciu dostępnego w handlu zestawu *GeneElute Mammalian Total RNA Miniprep Kit* (Sigma-Aldrich), zgodnie z dostarczoną instrukcją.

Genotypowanie

Genotypowanie wykonano przy użyciu sond *TaqMan* w oparciu o analizę produktów reakcji PCR w czasie rzeczywistym. Reakcja została przeprowadzona zgodnie z podręcznikiem technologii *TaqMan*.

W czasie analizy mieszało 100 ng genomowego DNA, *TaqMan® Genotyping Master Mix* (Applied Biosystems™) i sondy *TaqMan* specyficzne dla badanego polimorfizmu, a następnie mieszaninę poddano reakcji PCR przeprowadzonej w urządzeniu Agilent Stratagene (model Mx3005P) w następujących warunkach: 95°C przez 10 min. wstępnej denaturacji, następnie 55 cykli z 92°C przez 15 s i 60°C przez 1 min.

Reakcja odwrotnej transkryptazy

W celu zsyntetyzowania jednoniciowego cDNA wykorzystano *High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit* wraz z 10 µl uprzednio wyizolowanego RNA.

PCR w czasie rzeczywistym (*real-time PCR*)

W celu analizy ekspresji genów przeprowadzono reakcję PCR w czasie rzeczywistym z wykorzystaniem testów ekspresji genów *TaqMan* i *TaqMan Universal Master Mix* firmy Applied Biosystems oraz *CFX96 Touch Real-Time PCR* (BioRad). Poziomy badanych genów znormalizowano względem GAPDH dla każdej próbki i porównano z wartościami uzyskanymi dla próbki jądra użytej jako kontrola pozytywna. Próbkę jądra użytej jako kontrola pozytywna przypisano arbitralną wartość 100. Próg wartości $\Delta\Delta Ct < 10$ został arbitralnie przyjęty jako wynik ujemny.

Analiza statystyczna

Liczbę otrzymanych genotypów porównano z wartością oczekiwaną zgodnie z prawem Hardy'ego-Weinberga. Istotność różnic między częstością alleli i genotypami dla poszczególnych grup oceniano za pomocą testu χ^2 . Ryzyko wystąpienia zdarzenia oceniano za pomocą analizy regresji wieloczynnikowej (iloraz szans, OR) z odpowiednim przedziałem ufności (CI 95% – przedział ufności 95%).

Istotność różnic w ekspresji genów u osób z grupy kontrolnej i pacjentów z RJG oceniano testem U Manna-Whitneya. Kryterium istotności statystycznej ustalono na poziomie $p < 0,05$.

WYNIKI

Genotypowanie

Analiza rozkładu genotypów, częstości alleli oraz analiza ilorazu szans dla polimorfizmu rs72554606 genu *NAT1* wykazała, że genotyp GC zwiększa ryzyko wystąpienia RJG (OR 2,1173; CI 95% 1,323–3,389; $p = 0,002$), jak pokazano w Tab. I. Nie stwierdzono związku dla polimorfizmu rs1799930 genu *NAT2*. Podobnie jak w przypadku *CYP1A1*, badanie rs1799814 wykazało zwiększone ryzyko RJG w przypadku genotypu GA (OR 2,859; CI 95% 1,814–4,507; $p < 0,0001$, Tab. III.).

Ekspresja genów

Ocena ekspresji *NAT1*, *NAT2* i *CYP1A1* u pacjentów z rozpoznaniem RJG wskazuje, że poziom mRNA *NAT1* jest znacząco niższy u pacjentów niż u osób zdrowych. Nie zaobserwowano zmian dla *NAT2*, natomiast dla *CYP1A1* poziom był obniżony, ale w sposób nieistotny statystycznie. Wyniki dla wszystkich testowanych genów przedstawiono na Ryc. 1.

DYSKUSJA

Metabolizm ksenobiotyków jest niezwykle ważnym aspektem strategii radzenia sobie organizmu ze związkami pochodzenia zewnętrznego. Od jego efektywności może zależeć zachowanie homeostazy oraz ciągłości i spójności materiału genetycznego. Różnice w skuteczności tych mechanizmów, wynikające z polimorfizmu genów, od dawna były przedmiotem badań pod kątem ich wpływu na zachorowalność na nowotwory złośliwe [18–20]. Ich wydajność może być jednak również pochodną profilu ekspresji genów, dlatego coraz więcej badań koncentruje się na badaniu tego aspektu [21, 22]. W naszej pracy zbadaliśmy wybrane polimorfizmy genów *NAT1*, *NAT2* i *CYP1A1* pod kątem ich wpływu na modulację ryzyka RJG i stwierdziliśmy, że genotyp GC polimorfizmu *NAT1* rs72554606 może zwiększać ryzyko rozwoju raka. Nie ma doniesień o roli tego polimorfizmu w RJG, ale jak dotąd został on zidentyfikowany jako czynnik ryzyka raka pęcherza moczowego w populacji libańskiej [23]. Jest to jednak kolejny z serii polimorfizmów *NAT1* ściśle związanych ze zwiększonym ryzykiem RJG, zwłaszcza z narażeniem na dym tytoniowy i wysokim spożyciem mięsa [24, 25]. *NAT1* jest ważnym czynnikiem w usuwaniu ksenobiotyków z ustroju; gdy jego wydajność jest zmniejszona, naraża to cały organizm na zwiększoną ekspozycję na czynniki kancerogenne, których głównym źródłem może być dym tytoniowy oraz nadmierne spożycie czerwonego mięsa [26]. W przypadku genu

rs1799930 *NAT2* nie znaleźliśmy związku ze zwiększonym ryzykiem RJG. Również nie ma doniesień o roli tego polimorfizmu w rozwoju RJG, ale istnieją podejrzenia co do jego wpływu na zdolność regeneracyjną wątroby [27] i udziału w patogenezie raka płuca [28]. Dla genu rs1799814 *CYP1A1*, podobnie jak w przypadku *NAT1*, analiza wykazała, że genotyp GA może zwiększać ryzyko RJG. Chociaż nie ma doniesień o roli tego polimorfizmu w RJG, do tej pory wiązano go z: gruczolakorakiem zatoki sitowej typu jelitowego [29], rakiem płuc [30, 31] i rakiem pęcherza moczowego [32]. Odrębnym zagadnieniem pozostaje ekspresja badanych genów. O ile polimorfizmy będą przede wszystkim wpływać na aktywność białek poprzez modyfikację ich struktury, o tyle zmiany w profilu ekspresji będą oznaczać głównie modyfikacje ilościowe. Nie wyklucza to jednak związku między tymi zdarzeniami, ponieważ mogą one zachodzić jednocześnie i ze sobą oddziaływać [33, 34]. *NAT1* jest badany jako potencjalny czynnik prognostyczny – jego niedobór może prawdopodobnie powodować niewystarczającą skuteczność w metabolizowaniu potencjalnie rakotwórczych związków, prowadząc do ich akumulacji i uszkodzenia DNA. W trakcie naszych badań obserwowaliśmy istotnie niższy poziom ekspresji *NAT1* u chorych na RJG niż w grupie kontrolnej, a jego niedostateczną ekspresję obserwowano już w różnych typach nowotworów, zwłaszcza w raku piersi [35], natomiast Cai i wsp. donosili, że w RJG podwyższony poziom *NAT1* hamuje proliferację komórek nowotworowych poprzez modulację PI3K/Akt/mTOR [36]. Należy jednak zwrócić uwagę na czynniki modulujące poziom *NAT1*, ponieważ oprócz czynników genetycznych mogą wystąpić czynniki środowiskowe, takie jak zwiększone spożycie czosnku, wskazane przez Chunga i wsp. dla linii komórkowych RJG [37]. Nie znaleźliśmy dowodów na różnice w ekspresji genu *NIL2* u pacjentów z RJG w porównaniu z grupą kontrolną, co wydaje się potwierdzać doniesienia, że *NIL1* i *NIL2* mają niezależne ścieżki aktywacji i różne mechanizmy działania; chociaż ich funkcja jest podobna, istnieją wyraźne różnice w ich działaniu [38]. W odniesieniu do *CYP1A1* nasze badanie nie wykazało różnicy w jego ekspresji u pacjentów z RJG. Zmiany w ekspresji tego genu są uznanym czynnikiem prognostycznym ryzyka nowotworów [39], zwłaszcza raka płuca [40]. Istnieją również doniesienia o jego zmienionej ekspresji w RJG, jednak wskazują one na nadekspresję w tkankach nowotworowych [41]. Jak wspomniano wcześniej, różnice w wynikach należy upatrywać w czynnikach środowiskowych, które mogą powodować zmienność międzypopulacyjną i w konsekwencji prowadzić do różnych, a czasem nawet sprzecznych wyników badań.

WNIOSKI

Podsumowując, proponujemy uwzględnienie polimorfizmów rs72554606 i rs1799814 odpowiednio dla *NAT1* i *CYP1A1* jako czynników prognostycznych w diagnostyce RJG. Ponadto uważamy, że obniżony poziom ekspresji *NAT1* może przyczyniać się do zwiększonego ryzyka RJG, co może również służyć jako użyteczne narzędzie diagnostyczne, ale powinno być także rozważane jako możliwe podejście terapeutyczne. Dalsze badania w tym obszarze są niezbędne, aby w pełni zrozumieć rolę badanych czynników w patogenezie i progresji RJG.

FINANSOWANIE

Powyższa praca była finansowana z konta działalności statutowej nr 503/5-108-05/503-51-001-19-00 Zakładu Chemii i Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

PIŚMIENNICTWO

- Religioni U.: Cancer incidence and mortality in Poland. *Clin Epidemiol Glob Health*, 2020; 8: 329–334. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.12.014>.
- Klimczak A., Kempieńska-Mirośławska B., Mik M., Dziki Ł., Dziki A.: Colorectal cancer mortality in Poland – analysis of regional variation. *Arch Med Sci*, 2014; 10: 63–67. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.28596>.
- Sonnenberg A., Delcò F., Inadomi J.M.: Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*, 2000; 133: 573–584. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00007>.
- Regula J., Rupinski M., Kraszewska E. et al.: Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1863–1872. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054967>.
- Dahms S., Nowicki A.: Epidemiology and Results of Treatment of Colorectal Cancer in Poland. *Pol Przegl Chir*, 2015; 87: 598–605. <https://doi.org/10.1515/pjs-2016-0009>.
- Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D., Brouquet A., Cervantes A., ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010; 21 Suppl 5: v70–77. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq168>.
- Potemski P.: Epidemiology, screening and staging of colorectal cancer. *Oncol Clin Pract*, 2010; 6: 283–289.
- Markowitz S.D., Bertagnolli M.M.: Molecular Origins of Cancer. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2449–2460. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804588>.
- Reszka E., Wasowicz W., Gromadzinska J.: Genetic polymorphism of xenobiotic metabolising enzymes, diet and cancer susceptibility. *Br J Nutr*, 2006; 96: 609–619.
- Patterson A.D., Gonzalez F.J., Idle J.R.: Xenobiotic metabolism – a view through the metabolometer. *Chem Res Toxicol*, 2010; 23: 851–860. <https://doi.org/10.1021/tx100020p>.
- Walker K., Ginsberg G., Hattis D., Johns D.O., Guyton K.Z., Sonawane B.: Genetic polymorphism in N-Acetyltransferase (NAT): Population distribution of NAT1 and NAT2 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2009; 12: 440–472. <https://doi.org/10.1080/10937400903158383>.
- Lee K.-M., Park S.-K., Kim S.-U. et al.: N-acetyltransferase (NAT1, NAT2) and glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1) polymorphisms in breast cancer. *Cancer Letters*, 2003; 196: 179–186. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(03\)00311-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(03)00311-2).
- Covolo L., Placidi D., Gelatti U. et al.: Bladder cancer, GSTs, NAT1, NAT2, SULT1A1, XRCC1, XRCC3, XPD genetic polymorphisms and coffee consumption: a case–control study. *Eur J Epidemiol*, 2008; 23: 355–362. <https://doi.org/10.1007/s10654-008-9238-2>.
- Bouchardy C., Mitrunen K., Wikman H. et al.: N-acetyltransferase NAT1 and NAT2 genotypes and lung cancer risk. *Pharmacogenetics*, 1998; 8: 291–298. <https://doi.org/10.1097/00008571-199808000-00002>.
- Lilla C., Verla-Tebit E., Risch A. et al.: Effect of NAT1 and NAT2 Genetic Polymorphisms on Colorectal Cancer Risk Associated with Exposure to Tobacco Smoke and Meat Consumption. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15: 99–107. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0618>.
- Kawajiri K., Nakachi K., Imai K.Z., Watanabe J., Hayashi S.: The CYP1A1 gene and cancer susceptibility. *Crit Rev Oncol/Hematol*, 1993; 14: 77–87. [https://doi.org/10.1016/1040-8428\(93\)90007-Q](https://doi.org/10.1016/1040-8428(93)90007-Q).
- Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A.: Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer*, 2009; 9: 187. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-187>.
- Gemignani F., Landi S., Vivant F. et al.: A catalogue of polymorphisms related to xenobiotic metabolism and cancer susceptibility. *Pharmacogenet Genomics*, 2002; 12: 459–463.
- Smith C.A.D., Smith G., Wolf C.R.: Genetic polymorphisms in xenobiotic metabolism. *Eur J Cancer*, 1994; 30: 1921–1935. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(94\)00382-F](https://doi.org/10.1016/0959-8049(94)00382-F).
- Tamási V., Monostory K., Prough R.A., Falus A.: Role of xenobiotic metabolism in cancer: involvement of transcriptional and miRNA regulation of P450s. *Cell Mol Life Sci*, 2011; 68: 1131–1146. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0600-7>.
- Wiley J.C., Coy E., Brolly C. et al.: Xenobiotic metabolism enzyme gene expression in human bronchial epithelial and alveolar macrophage cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996; 14: 262–271. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.14.3.8845177>.
- Van der Hauwaert C., Savary G., Buob D. et al.: Expression profiles of genes involved in xenobiotic metabolism and disposition in human renal tissues and renal cell models. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014; 279: 409–418. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.07.007>.
- Yassine I.A., Kobeissi L., Jabbour M.E., Dhaini H.R.: N-Acetyltransferase 1 (NAT1) Genotype: A Risk Factor for Urinary Bladder Cancer in a Lebanese Population. *J Oncol*, 2012; 2012: 512976. <https://doi.org/10.1155/2012/512976>.
- Sørensen M., Autrup H., Olsen A. et al.: Prospective study of NAT1 and NAT2 polymorphisms, tobacco smoking and meat consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Letters*, 2008; 266: 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.046>.
- Nöthlings U., Yamamoto J.F., Wilkens L.R. et al.: Meat and Heterocyclic Amine Intake, Smoking, NAT1 and NAT2 Polymorphisms, and Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009; 18: 2098–2106. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1218>.
- Aykan N.F.: Red Meat and Colorectal Cancer. *Oncol Rev*, 2015; 9: 288. <https://doi.org/10.4081/oncol.2015.288>.
- Yuliwulandari R., Susilowati R.W., Wicaksono B.D. et al.: NAT2 variants are associated with drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs in Indonesian patients with tuberculosis. *J Hum Genet*, 2016; 61: 533–537. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.10>.
- Zabost A., Roszkowska-Śliż B., Wiatr E. et al.: [Polymorphism in the N-acetyltransferase 2 gene in patients with lung cancer. Short communication]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2012; 80: 323–328.
- Pastore E., Perrone F., Orsenigo M. et al.: Polymorphisms of Metabolizing Enzymes and Susceptibility to Ethmoid Intestinal-type Adenocarcinoma in Professionally Exposed Patients. *Transl Oncol*, 2009; 2: 84–88.
- Wright C.M., Larsen J.E., Colosimo M.L. et al.: Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*, 2010; 35: 152–159. <https://doi.org/10.1183/09031936.00120808>.
- Islam M.S., Ahmed M.U., Sayeed M.S.B. et al.: Lung cancer risk in relation to nicotinic acetylcholine receptor, CYP2A6 and CYP1A1 genotypes in the Bangladeshi population. *Clin Chim Acta*, 2013; 416: 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.11.011>.
- Figueroa J.D., Malats N., García-Closas M. et al.: Bladder cancer risk and genetic variation in AKR1C3 and other metabolizing genes. *Carcinogenesis*, 2008; 29: 1955–1962. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn163>.
- Schmiedel B.J., Singh D., Madrigal A. et al.: Impact of Genetic Polymorphisms on Human Immune Cell Gene Expression. *Cell*, 2018; 175: 1701–1715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.022>.
- Pastinen T., Ge B., Hudson T.J.: Influence of human genome polymorphism on gene expression. *Hum Mol Genet*, 2006; 15: R9–16. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl044>.
- Johansson I., Nilsson C., Berglund P. et al.: Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res*, 2012; 14: R31. <https://doi.org/10.1186/bcr3116>.
- Cai J., Sun H., Chen L. et al.: NAT1 is a critical prognostic biomarker and inhibits proliferation of colorectal cancer through modulation of PI3K/Akt/mTOR. *Future Oncology* 2021. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0992>.
- Chung J.G., Lu H.F., Yeh C.C. et al.: Inhibition of N-acetyltransferase activity and gene expression in human colon cancer cell lines by diallyl sulfide. *Food Chem Toxicol*, 2004; 42: 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.08.015>.
- Carlisle S.M., Hein D.W.: Retrospective analysis of estrogen receptor 1 and N-acetyltransferase gene expression in normal breast tissue, primary breast tumors, and established breast cancer cell lines. *Int J Oncol*, 2018; 53: 694–702. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4436>.
- Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A.: Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer*, 2009; 9: 187. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-187>.
- Møllerup S., Ryberg D., Hewer A., Phillips D.H., Haugen A.: Sex Differences in Lung CYP1A1 Expression and DNA Adduct Levels among Lung Cancer Patients. *Cancer Res*, 1999; 59: 3317–3320.
- Androutsopoulos V.P., Spyrou I., Ploumidis A. et al.: Expression Profile of CYP1A1 and CYP1B1 Enzymes in Colon and Bladder Tumors. *PLoS One*, 2013; 8: e82487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082487>.

Spis treści: <https://ppch.pl/issue/14542> Liczba stron: 6 Tabele: 3 Ryciny: 1 Piśmiennictwo: 41

Prawa autorskie: Some right reserved: Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. Published by Index Copernicus Sp. z o. o.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.



The content of the journal „Polish Journal of Surgery” is circulated on the basis of the Open Access which means free and limitless access to scientific data.



This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Autor do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Ireneusz Majsterek; Zakład Chemii i Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; ul. Narutowicza 60, 90-001 Łódź, Polska; tel.: +48 42 6393306; e-mail: ireneusz.majsterek@umed.lodz.pl

Cytowanie pracy: Kabzinski J., Gogolewska M., Nowakowski M., Kucharska E., Dziki L., Mik M., Dziki A., Majsterek I.: Polymorphism association of NIL1, NIL2, CYP1A1 xenobiotic metabolism genes and their expression with the risk of colorectal cancer in the Polish population; Pol Przegl Chir 2022; 94 (2): 54-59; DOI: 10.5604/01.3001.0015.7955