

**ОБЗОРИ
REVIEWS**

**ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ НА ГЛУТАТИОН S-ТРАНСФЕРАЗИТЕ В ЧОВЕШКАТА
ПОПУЛАЦИЯ И АСОЦИАЦИЯ С МУЛТИФАКТОРНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. ЧАСТ II**

И. Андонова^{1, 2} и В. Ганев³

¹Институт по експериментална патология и паразитология, БАН – София
²Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София
³Медицински факултет – София, Софийски университет „Св. Кл. Охридски”

**GENETIC POLYMORPHISMS OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASES IN HUMAN
POPULATION AND ASSOCIATION WITH MULTIFACTORIAL DISEASES. PART II**

I. Andonova^{1, 2} and V. Ganev³

¹Institute of Experimental Pathology and Parasitology, BAS – Sofia
²Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia
³Medical Faculty – Sofia, Sofia University „Sv. Kl. Ohridski”

Резюме:	За полиморфните варианти на гените за GSTs са установени асоциации с различни мултифакторни заболявания, основната част от които са злокачествени. В литературата са публикувани проучвания на генетични варианти на GSTs, самостоятелно или в комбинация помежду им, с други полиморфизми на ензими, метаболизиращи ксенобиотици, или с други епидемиологични или клинични фактори. Представена е избрана част от публикуваните през последните десет години резултати от проучвания, показващи значима асоциация или риск за заболявания като карциноми на млечната жлеза, на органи на храносмилателната, дихателната и други системи. Получаваните интересни данни за асоциации на полиморфизмите на GSTs с ракови заболявания потвърждават сложността на процесите, въввлечени в химичната и ендогенно индуцираната карциногенеза, и възможното значение на множеството детоксикационни генни продукти на ензимите от метаболизма на ксенобиотиците.
Ключови думи:	генетични полиморфизми, глутатион S-трансферази, мултифакторни заболявания
Адрес за кореспонденция:	<i>Ирена Андонова, ИЕПП – БАН, ул. “Акад. Г. Бончев”, бл. 25, 1111 София, тел. 979 2360, 0886 391 855, e-mail: irena.and@gmail.com</i>
Summary:	Associations between GST variants and various multifactorial diseases, most of them malignant, have been described. There are published data about associations of the polymorphic variants of the GSTs, alone or in combination, or in interactions with other factors, such as xenobiotic metabolizing enzymes, epidemiological or clinical factors, with many multifactorial diseases. Selected part of association studies published in the last decade are summarized here. The results of association of GSTs with carcinomas of mammary gland, digestive, pulmonary and other organs and systems are quite controversial. The intriguing data presented about associations of the GSTs polymorphisms with cancer diseases only confirm the complexity of the processes involved in the chemical and endogenously induced carcinogenesis and the role of the numerous detoxification gene products of the xenobiotic metabolizing enzymes.
Key words:	genetic polymorphisms, glutathione S-transferases, multifactorial diseases
Address for correspondence:	<i>Irena Andonova, BAS – IEPP, Acad. G. Bonchev Str., bl. 25, Bg – 1111 Sofia, tel. +359 2 979 2360; +359 886 391 855, e-mail: irena.and@gmail.com</i>

За полиморфните варианти на гените за GSTs са установени асоциации с различни мултифакторни заболявания, основната част от които са злокачествени. В литературата са публикувани проучвания на генетични варианти на GSTs, сами или в комбинация помежду им, с други полиморфизми на ензими, мета-

болизиращи ксенобиотици, или с други фактори, епидемиологични или клинични. Избрана част от публикуваните през последните десет години резултати от проучвания, показващи значима асоциация или риск за определени заболявания, са представени в табл. 1, 2, 3 и 4.

Таблица 1. Асоциации на полиморфния вариант на *GSTM1*_del със заболявания

Заболяване/ засегнат орган	Брой случаи/ контроли	Популация, държава	Рисков генотип/алел	OR ¹ , P value	Източ- ник
Гърда	203/202	САЩ	<i>GSTM1</i> wt/wt	2.83 (1.45-5.59); P = 0.002	2
	238/313	Чехия	<i>GSTM1</i> del/del + <i>GSTP1</i> 105 Val/*	2.03 (1.18-3.50); P = 0.01	4
	115/115	САЩ	<i>GSTM1</i> del/del	2.10 (1.22-3.64)	1
	След менопауза		<i>GSTM1</i> del/del + <i>GSTT1</i> del/del + <i>GSTP1</i> (val/-)	2.50 (1.34-4.65)	
	483/482	Франция	<i>GSTM1</i> del/del	3.77 (1.10-12.88)	1
	След менопауза			1.49 (1.03-2.15)	
	187/198	САЩ	<i>GSTM1</i> del/del	2.0 (1.0-3.7)	1
	Преди менопауза Алкохол		<i>GSTM1</i> del/del + <i>GSTT1</i> del/del	2.2 (1.1-4.5) 5.3 (1.0-27.8)	
361/437	Франция	<i>GSTM1</i> del/del	1.99 (1.19-3.32); P = 0.009	1	
483/482	Финландия	<i>GSTM1</i> del/del + <i>COMT-L</i> allele	9.10 (1.84-45.0)	5	
Пикочен мехур	1150/1149	Испания	<i>GSTM1</i> del/del	1.90 (1.4-2.7)	10
	409/757	Великобритания	<i>GSTM1</i> del/del	1.60 (1.00-2.56)	11
	157/223	Германия	<i>GSTM1</i> wt/del	3.54 (2.99-4.11)	21
	135/127	Германия	<i>GSTM1</i> del/del + <i>GSTT1</i> del/del	1.76 (1.08-2.88); P = 0.03	12
	157/223	Германия	<i>GSTM1</i> del/del + <i>NAT2</i> *5B*6A	4.39 (1.98-9.4)	13
	76/248	Словакия	<i>GSTM1</i> del/del	2.44 (1.1-5.3); P = 0.02	14
	202/272	Китай	<i>GSTM1</i> del/del	1.73 (1.17-2.56)	15
	> 60 год. Тютюнопушене			2.02 (1.08-3.77)	
	Неупотребяващи алкохол			1.94 (1.11-3.38) 3.86 (1.28-11.60)	
	113/221	Корея	<i>GSTM1</i> del/del	1.81 (1.12-2.93)	16
	102/100	Япония	<i>GSTM1</i> del/del	2.12 (1.17-3.90) 3.70 (1.16-12.79)	17
	51/53	Турция	<i>GSTM1</i> del/del	1.75 (1.12-2.75)	18
	103/202	Турция	<i>GSTM1</i> del/del	2.25 (1.38-3.64); P = 0.001	19
Повърхностен – 61 Инвазивен – 42	– 2.94 (1.47-5.90); P = 0.0003				
62/79	Тунис	<i>GSTM1</i> del/del	2.03 (0.97-4.24); P = 0.04 2.23 (1.00-5.15); P = 0.03	20	
Простата	439/479 По-малко агресивен Агресивен Тютюнопушене	САЩ	<i>GSTM1</i> wt/*	0.5 (0.26-0.94)	31
			<i>GSTM1</i> del/del	1.68 (1.01-2.79) 1.73 (0.99-3.05)	

Продължение на таблица 1

Заболяване/ засегнат орган	Брой случаи/ контроли	Популация, държава	Рисков генотип/алел	OR ¹ , P value	Източ- ник
УТТ	83/101	Япония	<i>GSTM1</i> del/del	2.15 (1.18-3.86)	33
Бял дроб	208/294 Тютюнопушене	Финландия	<i>GSTM1</i> del/del + <i>GSTT1</i> del/del	2.3 (1.0-5.3); P = 0.05 2.9 (1.1- 7.7); P = 0.03	35
	164/181	Китай	<i>GSTM1</i> del/del + <i>CYP2E1</i> Rsa1*c/c	6.2 (1.51-5.85); P = 0.002	38
Устна кухина, ларинкс, фаринкс	692/753 Тютюнопушене + Алкохол	САЩ	<i>GSTM1</i> del/del	12.6 (4.0-40.2)	49
Устна кухина	72/221	Корея	<i>GSTM1</i> del/del+ <i>CYP1A1</i> m2/m2	4.9 (1.5-15.5)	50
Щитовидна жлеза	201/680 Пол: женски Тютюнопушене	САЩ	<i>GSTM1</i> del/del + <i>GSTT1</i> del/del	2.1 (1.3-3.5); P = 0.003 2.5 (1.3-5.0) 3.6 (0.9-14.2)	51

¹OR – асоциацията на генотипните и алелни честоти е представена като вероятно съотношение (OR, odds ratios), със съответния доверителен интервал (95% CI, confidence interval) и P value, където е била налична

Таблица 2. Асоциации на полиморфните варианти на *GSTM3* със заболявания

Заболяване/ засегнат орган	Брой случаи/ контроли	Популация, държава	Рисков генотип/алел	OR ¹ , P value	Източ- ник
<i>GSTM3_del_AGG;</i>					
Гърда	481/480 След менопауза 164/203	Финландия	<i>GSTM3</i> del/del + <i>GSTP1</i> 105 ile/ile	2.07 (1.02-4.18)	1
Пикочен мехур	157/223	Германия	<i>GSTM3</i> ins/del	2.31 (1.79-2.82)	21
Бял дроб	150/172 Тютюнопушене	Франция	<i>GSTM3</i> ins/ins + <i>GSTP1</i> 105 Val/* + <i>GSTM1</i> del/del	2.7 (1.2-6.0)	37
Колоректален карцином	206/355 Дистални 147	Велико- британия	<i>GSTM3</i> del/* + <i>GSTM1</i> _del/del	2.12 (1.24-3.63) 2.75 (1.56-4.84)	52
	464/268	САЩ	<i>GSTM3</i> ins/ins	2.60 (1.28-5.28); P = 0.03	53
	377/326	Испания	<i>GSTM3</i> del/*	0.65 (0.47-0.91); 0.012	48
Мозък	-/528 Менингиома – 372 Глиома – 150	САЩ	<i>GSTM3</i> del/del	2.3 (1.0-5.2) 3.6 (1.3-9.8)	54
Устна кухина	231/212	Бразилия	<i>GSTM3</i> ins/del + <i>NAT2</i>	1.94 (1.04-3.66)	55
	310 /197	Индия	<i>GSTM3</i> ins/ins + <i>XRCC1</i> -280	2.4 (1.0-5.8); P = 0.02	56
Ларинкс	130/172	Франция	<i>GSTM3</i> del AGG (ins/del or del/del)	2.0 (1.1-3.4)	57
Хранопровод	154/200	Индия	<i>GSTM3</i> ins/del	2.1 (1.1-3.7); P = 0.01	58
Сенилна катаракта	503/202	Естония	<i>GSTM1</i> del/del + <i>GSTM3</i> ins/ins	2.28 (1.51-3.73); P < 0.001	60
Ревматоиден артрит	74/295	Велико- британия	<i>GSTM1</i> del/del + <i>GSTM3</i> ins	7.63	51
<i>GSTM3_I224V</i>					
Бял дроб	295/314	Европа ²	<i>GSTM3</i> Val	0.75 (0.52-1.09) 0.57 (0.32-1.04) Ptrend = 0.04	44

¹OR – асоциацията на генотипните и алелни честоти е представена като вероятно съотношение (OR, odds ratios), със съответния доверителен интервал (95% CI, confidence interval) и P value, където е била налична

²Централна и Източна Европа – Чехия, Унгария, Полша, Румъния, Русия, Словакия

Таблица 3. Асоциации на полиморфните варианти на GSTP1 и GSTT1 със заболявания

Заболяване/ засегнат орган	Брой случаи/ контроли	Популация, държава	Рисков генотип/алел	OR ¹ , P value	Източ- ник
GSTP1_I105V					
Гърда	1144/1221	Шанхай, Китай	GSTP1 105 Val/-	1.92 (1.21-3.04)	3
	483/482 HRT	Финландия	GSTP1 105 Ile/Ile + COMT-L	4.10 (1.24-13.6)	1
	220/196 Фамилна история	Франция	GSTP1*A + GSTP*B	2.18; P = 0.026 7.7; P < 0.001	6
Пикочен мехур	4273/5081	Метаанализ	GSTP1 105 Ile/Val GSTP1 105 Val/Val	1.54 (1.21-1.99); P < 0.001 2.17 (1.27-3.71); P = 0.005	24
	106/201	Индия	GSTP1 105 Ile/Val GSTP1 105 Val/-	1.9 (1.1-3.1); P = 0.013 1.5 (1.0-2.1); P = 0.027	25
	71/155	Велико- британия	GSTP1 105 Val/Val	3.6 (1.4-9.2); P = 0.006	27
Тестис	155/155	Велико- британия	GSTP1 105 Val/Val	3.3 (1.5-7.7); P = 0.002	27
RCC	173/211	Франция	GSTP1 105 Val/- + Cyp1A1 (m)	2.4 (1.0-5.4)	35
Простата	166/166	Австрия	GSTP1 105 Val/Val + GSTP1 113 Val/*	0.24 (0.09-0.61)	29
	637/244 РАН Фамилна история Възраст <60	САЩ	GSTP1 105 Val/*	1.85 (1.19-2.89) 3.02 (1.15-7.92) 4.52 (1.96-10.41)	32
Бял дроб	1921/1343 Възраст < 60	САЩ	GSTP1 105 Val/Val	2.67 (1.36-5.22)	40
	135/342	Норвегия	GSTP1 105 Val/* GSTP1 105 Val/* + GSTM1_del/del	2.5 (1.41-4.42); P = 0.001 1.96 (1.26-3.06); P = 0.003	42
ХОББ	53/50	Япония	GSTP1 105 Ile/-	3.5 (2.7-4.6)	62
GSTP1_A113V					
Бял дроб	425 пациенти	САЩ	GSTP1 113 Ala/Ala с по-добра преживяемост	P = 0.037	43
GSTT1_del					
Гърда	483/482 HRT ²	Финландия	GSTT1 del/del COMT-L allele	4.19 (1.30-13.5)	1
Пикочен мехур	106/201 Пол – жени	Индия	GSTT1 del/del	0.2 (0.1-0.6); P = 0.003 0.2 (0.1-0.6); P = 0.008	25
	76/248	Словакия	GSTT1 del/del	1.87 (1.03-3.42); P = 0.04	14
RCC	130/505 BMI ⁵	САЩ	GSTT1 del/del	1.9 (1.1-3.4) 4.8 (1.8-13.0)	36
	173/211	Франция	GSTT1del/del+ Cyp1A1 (m)	2.3 (1.2-4.5)	35
Простата	91/127	Германия	GSTT1 del/del	2.31 (1.17-4.59); P = 0.02	12
	276/499	САЩ	GSTT1 del/del	1.61 (1.14-2.28)	28
Бял дроб	389/353	Германия	GSTT1 del/del GSTP1 105 Val/*	2.23 (1.11-4.45) 2.69 (1.03-6.99)	41
Множествен базален кожен карцином	827/-	Англия	GSTT1 del/del	2.677; P = 0.001	59
Алкохолна чернодробна болест	95/96	Англия	GSTT1 del/del	2.1 (1.1-4.7); P = 0.0044	63

¹ OR – асоциацията на генотипните и алелни честоти е представена като вероятно съотношение (OR, odds ratios), съответният доверителен интервал (95% CI, confidence interval) и P value, където е била налична

Таблица 4. Асоциации на полиморфните варианти на GSTA2, GSTO1 и GSTO2 със заболявания

Заболяване/ засегнат орган	Брой случаи/ контроли	Популация, държава	Рисков генотип/алел	OR ¹ , P value	Източник
GSTA2_T112S					
Бял дроб	207/223	Европа ²	Мутантния генотип	1.88 (1.11-3.17)	68
GSTO1_A140D					
Болест на Паркинсон	235/220	САЩ	GSTO1 Asp/-	0.68 (0.47-0.98)	64
GSTO2_5UTR_AG					
Болест на Паркинсон	235/220	САЩ	GSTO2 G/-	0.64 (0.44-0.93)	64

¹OR – асоциацията на генотипните и алелни честоти е представена като вероятно съотношение (OR, odds ratios), със съответния доверителен интервал (95% CI, confidence interval) и P value, където е била налична

Резултатите от публикуваните проучвания за асоциация на честите полиморфизми в гените, кодиращи GSTs, със спорадичен карцином на млечната жлеза са доста противоречиви (табл. 1). Като цяло намираните асоциации са с *GSTM1_del/del* генотип, въпреки че има едно проучване, съобщаващо за асоциация с *GSTM1_wt/wt* генотипа [2, 38]. Според част от изследванията носителството на *GSTM1_del/del*, се асоциира с карцином на гърдата при жени след менопауза, самостоятелно или в комбинация с други полиморфизми [38]. Докато резултатите в други публикувани проучвания не показват такава асоциация [38]. Освен това според проучване на Park и сътр., носителството на *GSTM1_del/del* е показало статистически значима асоциация с карцином на гърдата, като рискът е повишен в субгрупата на жени преди менопауза, а не на тези след настъпила менопауза [38]. Комбинираното носителство на двете делеции, *GSTT1_del/del* и *GSTM1_del/del*, пък допълнително увеличава риска от рак на гърдата, като рискът се увеличава около 5 пъти за жени преди менопауза, които употребяват редовно алкохол [38].

Освен с двете делеции на гените за *GSTT1_del* и *GSTM1_del*, е съобщавано за асоциация и на други полиморфизми на GSTs в комбинация със следменопаузния статус с повишен риск от развитието на рак на гърдата. За полиморфните варианти на *GSTP1* или *GSTM3* също е съобщено, че представляват риск за развитието на рак на гърдата при жени след менопауза (табл. 2 и 3) [38]. При стратификация на субгрупите на изучаваните групи пациенти с рак на гърдата, е установен повишен риск и спрямо други фактори, не само с пост- или пременопаузния статус. Хормон-заместителната терапия (HRT) например при комбинираното носителство на хомозиготните варианти на полиморфния алел на *GSTP1_V* или *GSTM3_del* и на *GSTP1* или *COMT-L* повишава риска от 4.1 до 9.1 пъти [38]. Съобщено е и за увеличен риск от развитието на рак на гърдата при жени на възраст над 50 г. с генотип *GSTM1_del/del* [38].

Хетерозиготното носителство на полиморфния алел на *GSTP1_VI**, самостоятелно или в комбинация с генотипа на *GSTM1_del/del*, също се асоциира значимо с карцином на гърдата [11, 51]. Съобщено е и, че комбинираното носителство на генотипите на *COMT-L* с *GSTT1_del/del* и с *GSTP1_II* води до повишен риск при жени след настъпване на менопауза [39]. Самостоятелното носителство на алелни варианти *GSTP1*A* и *GSTP*B* повишава два пъти риска от рак на гърдата, а при индивиди с фамилна история на заболяването – 7.7 пъти [36]. Тези резултати обаче не са потвърдени в редица други проучвания, при които не е намирана асоциация с никой от полиморфизмите на *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* в изследваните популации [36, 58, 61, 67]. Поради противоречивите данни, които са публикувани за асоциация на полиморфизмите на GSTs с рак на гърдата, за да бъдат категорично отхвърлени или потвърдени статистически достоверно докладваните асоциации, би било интересно те да бъдат установени в по-големи проучвания или в метаанализи на големи групи.

Много публикувани асоциации на честите полиморфизми на *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* не са потвърдени в останалите проучвания или резултатите са в конфликт с вече публикуваните. Едно от малкото изключения са публикуваните данни за асоциации на уротелни карциноми (т.е. засягащи пикочния мехур, легенчето на бъбрека, уретерите) с *GSTM1_del* (табл. 1). С много малко изключения почти всички колективи, генотипизирали групи контроли и случаи или тествали асоциациите в обединени в метаанализи изследвания, съобщават за статистически значима асоциация на рака на пикочния мехур с двойната делеция на гена за *GSTM1*, сам или в комбинация с *NAT2*-бавен ацетилаторен тип, в цялата анализирана група или в субгрупата на тютюнопушачите, в различни етнически популации [1, 6, 12, 23, 26, 42, 49, 53, 54, 57, 60]. Има данни и за асоциация на хетерозиготния генотип както на *GSTM1_wt/del*, така и на *GSTM3_ins/del*

с рака на пикочния мехур (табл. 2) [52]. В епидемиологично проучване на Dong и сътр., обхващащо 161 метаанализа и сборни проучвания върху 18 вида рак и 99 различни полиморфизми, асоциацията на *GSTM1_del/del* с рак на пикочния мехур е една от четирите, запазващи статистическа значимост [10]. Също така е било установено, че ако за гранична стойност на статистическа значимост на вероятностното отношение (OR) бъде приета 1.2, статистически значими остават само двете асоциации на *GSTM1_del/del* с рак на пикочния мехур и с левкемия [10]. Показаните данни са доста убедителни, но от друга страна, тъй като едновременно в различни проучвания се намира или не се намира асоциация с един и същ вид рак, с единия или другия генотип, се смята че *GSTM1* е предразполагащ фактор от средна величина [5].

Две отделни проучвания съобщават за значима асоциация на рак на пикочния мехур с носителството на полиморфния алел на *GSTP1_V* (табл. 3) [25, 43]. В индийско проучване е съобщено за значима асоциация, свързана с протективен ефект на делецията на *GSTT1_del/del*, спрямо развитието на рак на пикочния мехур (табл. 3) [43]. Докато в изследване на словашка популация се е наложил обратният извод – носителството на *GSTT1_del/del* генотип се асоциира с 1.9 пъти по-висок риск за развитието на карцином на пикочния мехур [50].

В проучването на Harries и сътр. е установено, че носителството на *GSTP1_V/V* се асоциира както с рака на пикочния мехур, така и с рак на тестиса [15]. По отношение на друго често заболяване на уrogenиталната система, каквото е карциномът на простатата, е установена значима асоциация с *GSTT1_del/del* и с *GSTP1_V/V*, която не е потвърдена в проучването на Shepard и сътр. [14, 24, 55]. При едно от проучванията не се открива асоциация на никой от вариантите на *GSTP1* в изследваната американска популация, представена от 590 случая и 803 контроли [55]. Според наскоро публикувано епидемиологично проучване носителството на функционален алел на *GSTM1* се асоциира с по-агресивните случаи на карцином на простатата, докато при по-малко агресивните тумори той има протективно значение, а също така е било установено, че носителството на *GSTM1_del/del* генотип се асоциира с 1.73 пъти по-висок риск при пушачи [40]. Получавани са също така интересни данни, потвърждаващи сложността на факторите, участващи в механизмите на карциногенезата при рак на простатата, освен при пушачи и при изследване на риска от заболяването при мъже, заети в неф-

топреработвателната промишленост и системно излагани на полициклични ароматни въглеродороди (ПАН). Според изследването на Rybicki и сътр. рискът е близо два пъти по-висок при системно промишлено излагане на ПАН, около три пъти по-висок при мъже с фамилна история за заболяването и 4.5 пъти по-висок при индивиди над 60-годишна възраст [48].

В проучване в японска популация е установена асоциация на *GSTM1_del/del* с уротелни тумори, докато друго японско проучване не открива асоциация при 179 пациенти с уротелни тумори и 225 контроли с друг полиморфизъм – *GSTP1_I105V* [22, 66].

Според някои проучвания носителството на полиморфния вариант на *GSTP1_VI** или на *GSTT1_del/del* генотип в комбинация с мутантен алел на *CYP1A1* се асоциира с бъбречноклетъчен карцином (RCC) (табл. 3) [31]. Друго проучване съобщава за повишен риск от RCC при индивиди с *GSTT1_del/del* генотип при отчитане на допълнителни рискови фактори като увеличени стойности на индекса на телесна маса (BMI) [59].

Установено е, че комбинация на носителството на нулева делеция по *GSTM1* с *GSTT1_del/del*, *GSTM3_ins/ins* и *GSTP1_VI** и полиморфен алел по *CYP2E1* се асоциира силно с развитието на рак на белите дробове [20, 63, 64]. Освен това повишен риск от рак на белия дроб е бил установен и за полиморфния алел на *GSTP1_I105V* самостоятелно или в комбинация с други фактори, като възраст и полиморфизми, *GSTT1_del/del* и *GSTM1_del/del* [37, 46, 47]. Има публикувани резултати, засягащи влиянието на двата сравнително по-слабо проучени полиморфизма на *GSTP1_A113V* и *GSTM3_I55V*, спрямо пациенти с рак на белия дроб [13, 32].

Интересно е да се отбележи, че за разлика от асоциациите на GSTs с рак на гърдата, където резултатите остават доста противоречиви в отделните проучвания, по отношение на асоциациите с рак на белия дроб три наскоро публикувани метаанализа, включващи от 7000 до 23000 изследвани индивиди, отхвърлят ролята на *GSTM1_del*, *GSTM3_ins/del*, *GSTT1_del* и *GSTP1* в етиологията на заболяването [3, 45, 65].

В проучвания, засягащи други ракови заболявания, са били намирани асоциации на честите полиморфизми на *GSTM1*, *GSTM3*, *GSTT1* и *GSTP1*, самостоятелно или в комбинация с други фактори, с карциноми на органи на храносмилателната система, както и с органи на други системи, като щитовидната жлеза, мозъка, кожата и др. [7, 8, 9, 16, 18, 19, 27, 29, 30, 33, 35,

44]. От тях изследванията върху рака на дебелото черво представляват интерес поради високата му честота при всички раси и етнически различни популации. Характерно е, че са били намирани асоциации предимно с полиморфните варианти на *mi* клас, *GSTM1*_del и *GSTM3*_ins/del. Интересно е, че докато Landi и сътр. съобщават за асоциация на *GSTM3*_ins/del с намален риск, то в противоречие с тях, Loktionov и сътр. публикуват асоциация с увеличен риск за заболяването [27, 30].

Полиморфните варианти на GSTs се асоциират и с неракови мултифакторни заболявания, като кортикална катаракта, ревматоиден артрит (терапевтичен отговор към D-penicillamine), хронична обструктивна белодробна болест, алкохолна чернодробна болест и др. [4, 17, 21, 28]. Освен това в проучване, засягащо по-слабо изследваните полиморфизми на *GSTO1* и *GSTO2*, се съобщава за асоциация на полиморфните алели с понижен риск, т. е. протективен ефект при болестта на Паркинсон (табл. 4) [62]. Публикувани са данни от две проучвания за асоциация с риск от рак на гърдата при носителство на генотипи на *GSTO1*_A140D, които са в съгласие, въпреки че едното е направено за значително по-малка група контроли ($n = 33$) и случаи ($n = 30$) в популация от Тайланд [34], докато второто е направено сред 800 жени в Дания [41].

По отношение на другия, по-слабо проучен представител на глутатион S-трансферазите, GSTZ1, са публикувани данни за липса на статистически значима асоциация със спорадичен рак на гърдата в изследваните групи австралийци с индоевропейски произход от Smith и сътр. [56].

Въпреки оскъдните данни за асоциация на полиморфните варианти на гените за GSTA със заболявания, публикувани до този момент, в литературата има информация за намерена асоциация с полиморфизма *GSTA2*_S112T, който се асоциира с повишен риск от рак на белия дроб в изследване на централно и източноевропейски популации (табл. 4) [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Публикуваните асоциации на полиморфните варианти на GSTs с редица заболявания водят към извода, че носителството на определени генотипи може да предразполага в различна степен към развитието на тези заболявания и някои от изоформите на тези ензими могат да участват в патогенезата им. На този етап ролята на GSTs вариантите в процесите на карциногенеза не е напълно изяснена поради изключи-

телната сложност на механизмите, стоящи в основата на етиологията им. От една страна, намираните асоциации при комбинация с други полиморфни ензими, а от друга – значението на допълнителни фактори (напр. тютюнопушене), показват, че в етиологията и патогенезата на тези заболявания влияние оказват комбинации от фактори, т.е. говори се за многофакторни заболявания. Развитието им до голяма степен отразява сложните взаимоотношения генотип-фенотип-среда. Тези факти подсказват идеята за участието на определени комбинации от полиморфни варианти на ензимите от метаболизма на ксенобиотиците в етиологията на многофакторни заболявания при лица с генетична предразположеност.

От друга страна, получаваните интересни данни за асоциации на полиморфизмите на GSTs, самостоятелно или комбинирано с други фактори, с ракови заболявания потвърждават сложността и многозначителността на факторите, участващи в механизмите на карциногенезата. Тази информация внушава идеята за сложността на процесите, въввлечени в химичната и ендогенно индуцираната карциногенеза, и възможното значение на множеството активационни/детоксикационни генни продукти на ензимите от метаболизма на ксенобиотиците.

Библиография

1. Aktas, D. et al. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism in bladder cancer patients. a marker for invasive bladder cancer? – *Cancer Genet. Cytogenet.*, **125**, 2001, № 1, 1-4.
2. Arning, L. et al. Glutathione S-Transferase Omega 1 variation does not influence age at onset of Huntington's disease. – *BMC Med. Genet.*, **5**, 2004, 7.
3. Benhamou, S. et al. Meta- and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. – *Carcinogenesis*, **23**, 2002 № 8, 1343-1350; № 10, 1771.
4. Brind, A. M. et al. The role of polymorphisms of glutathione S-transferases GSTM1, M3, P1, T1 and A1 in susceptibility to alcoholic liver disease. – *Alcohol. Alcohol.*, **39**, 2004, № 6, 478-483.
5. Brockmüller, J. et al. Polymorphisms in xenobiotic conjugation and disease predisposition. – *Toxicol. Lett.*, **102-103**, 1998, 173-183.
6. Cengiz, M. et al. The investigation of GSTT1, GSTM1 and SOD polymorphism in bladder cancer patients. – *Int. Urol. Nephrol.*, **39**, 2007, № 4, 1043-1048.
7. Cha, I. H. et al. Polymorphisms of CYP1A1 and GSTM1 genes and susceptibility to oral cancer. – *Yonsei Med. J.*, **48**, 2007, № 2, 233-239.
8. Cortessis, V. et al. A case-control study of microsomal epoxide hydrolase, smoking, meat consumption, glutathione S-transferase M3, and risk of colorectal adenomas. – *Cancer Res.*, **61**, 2001, № 6, 2381-2385.
9. De Roos, A. J. et al. Variation in genes relevant to aromatic hydrocarbon metabolism and the risk of adult brain tumors. – *Neuro Oncol.*, **8**, 2006, № 2, 145-155.

10. Dong, L. M. et al. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. – *JAMA*, 299, 2008, № 20, 2423-2436.
11. Egan, K. M. et al. Genetic polymorphisms in GSTM1, GSTP1, and GSTT1 and the risk for breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study and meta-analysis. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 13, 2004, № 2, 197-204.
12. García-Closas, M. et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. – *Lancet*, 366, 2005, № 9486, 649-659.
13. Gemignani, F. et al. Development of lung cancer before the age of 50: the role of xenobiotic metabolizing genes. – *Carcinogenesis*, 28, 2007, № 6, 1287-1293.
14. Gsur, A. et al. Polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTP1, GSTM1 and GSTT1) and prostate-cancer risk. – *Int. J. Cancer*, 95, 2001, № 3, 152-155.
15. Harries, L. W. et al. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. – *Carcinogenesis*, 18, 1997, № 4, 641-644.
16. Ho, T. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of differentiated thyroid carcinomas: a case-control analysis. – *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 132, 2006, № 7, 756-761.
17. Ishii, T. et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. – *Thorax*, 54, 1999, № 8, 693-696.
18. Jain, M. et al. GSTT1, GSTM1 and GSTP1 genetic polymorphisms and interaction with tobacco, alcohol and occupational exposure in esophageal cancer patients from North India. – *Cancer Lett.*, 242, 2006, № 1, 60-67.
19. Jourenkova-Mironova, N. et al. Glutathione S-transferase GSTM3 and GSTP1 genotypes and larynx cancer risk. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 8, 1999, № 2, 185-188.
20. Jourenkova-Mironova, N. et al. Role of glutathione S-transferase GSTM1, GSTM3, GSTP1 and GSTT1 genotypes in modulating susceptibility to smoking-related lung cancer. – *Pharmacogenetics*, 8, 1998, № 6, 495-502.
21. Juronen, E. et al. Polymorphic glutathione S-transferases as genetic risk factors for senile cortical cataract in Estonians. – *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 41, 2000, № 8, 2262-2267.
22. Kato, T. et al. Cytochrome P4501A1 gene polymorphism and homozygous deletion of the glutathione S-transferase M1 gene in urothelial cancer patients. – *Carcinogenesis*, 16, 1995, № 3, 655-657.
23. Kato, T. et al. Human glutathione S-transferase P1 polymorphism and susceptibility to smoking related epithelial cancer; oral, lung, gastric, colorectal and urothelial cancer. – *Pharmacogenetics*, 9, 1999, № 2, 165-169.
24. Kelada, S. N. et al. The glutathione S-transferase-mu and -theta genotypes in the etiology of prostate cancer: genotype-environment interactions with smoking. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9, 2000, № 12, 1329-1334.
25. Kellen, E. et al. Pooled analysis and meta-analysis of the glutathione S-transferase P1 Ile 105Val polymorphism and bladder cancer: a HuGE-GSEC review. – *Am. J. Epidemiol.*, 165, 2007, № 11, 1221-1230.
26. Kim, W. J. et al. Polymorphisms of N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferase mu and theta genes as risk factors of bladder cancer in relation to asthma and tuberculosis. – *J. Urol.*, 164, 2000, № 1, 209-213.
27. Landi, S. et al. Colorectal Cancer Study Group. A comprehensive analysis of phase I and phase II metabolism gene polymorphisms and risk of colorectal cancer. – *Pharmacogenet. Genomics.*, 15, 2005, № 8, 535-546.
28. Layton, M. A. et al. The therapeutic response to D-penicillamine in rheumatoid arthritis: influence of glutathione S-transferase polymorphisms. – *Rheumatology (Oxford)*, 38, 1999, № 1, 43-47.
29. Lear, J. T. et al. Multiple cutaneous basal cell carcinomas: glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1) and cytochrome P450 (CYP2D6, CYP1A1) polymorphisms influence tumour numbers and accrual. – *Carcinogenesis*, 17, 1996, № 9, 1891-1896.
30. Loktionov, A. et al. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms in colorectal cancer patients: interaction between GSTM1 and GSTM3 allele variants as a risk-modulating factor. – *Carcinogenesis*, 22, 2001, № 7, 1053-1060.
31. Longueaux, S. et al. Candidate genetic modifiers of individual susceptibility to renal cell carcinoma: a study of polymorphic human xenobiotic-metabolizing enzymes. – *Cancer Res.*, 59, 1999, № 12, 2903-2908.
32. Lu, C. et al. Association between glutathione S-transferase pi polymorphisms and survival in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. – *Cancer*, 106, 2006, № 2, 441-447.
33. Majumder, M. et al. Increased risk of oral leukoplakia and cancer among mixed tobacco users carrying XRCC1 variant haplotypes and cancer among smokers carrying two risk genotypes: one on each of two loci, GSTM3 and XRCC1 (Codon 280). – *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 14, 2005, № 9, 2106-2112.
34. Marahatta, S. B. et al. Polymorphism of glutathione S-transferase omega gene and risk of cancer. – *Cancer Lett.*, 236, 2006, № 2, 276-281.
35. Marques, C. F. et al. Influence of CYP1A1, CYP2E1, GSTM3 and NAT2 genetic polymorphisms in oral cancer susceptibility: results from a case-control study in Rio de Janeiro. – *Oral Oncol.*, 42, 2006, № 6, 632-637.
36. Maugard, C. M. et al. Genetic polymorphism at the glutathione S-transferase (GST) P1 locus is a breast cancer risk modifier. – *Int. J. Cancer*, 91, 2001, № 3, 334-339.
37. Miller, D. P. et al. An association between glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and younger age at onset of lung carcinoma. – *Cancer.*, 107, 2006, № 7, 1570-1577.
38. Mitrunen, K. et al. Hirvonen. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. – *Mutat. Res.*, 544, 2003, № 1, 9-41.
39. Mitrunen, K. et al. Combined COMT and GST genotypes and hormone replacement therapy associated breast cancer risk. – *Pharmacogenetics*, 12, 2002, № 1, 67-72.
40. Nock, N. L. et al. Polymorphisms in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and conjugation genes, interactions with smoking and prostate cancer risk. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 15, 2006, № 4, 756-761.
41. Olsen, A. et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase A1 and O1 and breast cancer among postmenopausal Danish women. – *Eur. J. Cancer Prev.*, 17, 2008, № 3, 225-229.
42. Ouerhani, S. et al. The role of glutathione transferases M1 and T1 in individual susceptibility to bladder cancer in a Tunisian population. – *Ann. Hum. Biol.*, 33, 2006, № 5-6, 529-535.
43. Pandey, D. et al. Isolated gall bladder metastasis from renal cell carcinoma. – *Ind. J. Gastroenterol.*, 25, 2006, № 3, 161-162.
44. Peters, E. S. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and the synergy of alcohol and tobacco in oral, pharyngeal, and laryngeal carcinoma. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 15, 2006, № 11, 2196-2202.
45. Raimondi, S. et al. Meta- and pooled analysis of GSTT1 and lung cancer: a HuGE-GSEC review. – *Am. J. Epidemiol.*, 164, 2006, № 11, 1027-1042.

46. Risch, A. et al. Glutathione-S-transferase M1, M3, T1 and P1 polymorphisms and susceptibility to non-small-cell lung cancer subtypes and hamartomas. – *Pharmacogenetics*, 11, 2001, № 9, 757-764.
47. Ryberg, D. et al. Genotypes of glutathione transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk. – *Carcinogenesis*, 18, 1997, № 7, 1285-1289.
48. Rybicki, B. A. et al. Prostate cancer risk from occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons interacting with the GSTP1 Ile105Val polymorphism. – *Cancer Detect Prev.*, 30, 2006, № 5, 412-422.
49. Salagovic, J. et al. The role of human glutathione S-transferases M1 and T1 in individual susceptibility to bladder cancer. – *Physiol Res.*, 48, 1999, № 6, 465-471.
50. Salagovic, J. et al. Genetic polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 as a risk factor in lung and bladder cancers. – *Neoplasma*, 45, 1998, № 5, 312-317.
51. Sarmánová, J. et al. Breast cancer: role of polymorphisms in biotransformation enzymes. – *Eur. J. Hum. Genet.*, 12, 2004, № 10, 848-854.
52. Schnakenberg, E. et al. Susceptibility genes: GSTM1 and GSTM3 as genetic risk factors in bladder cancer. – *Cytogenet Cell Genet.*, 91, 2000, № 1-4, 234-238.
53. Schnakenberg, E. et al. Gender-specific effects of NAT2 and GSTM1 in bladder cancer. – *Clin Genet*. 2000 Apr;57(4):270-277.
54. Shao, J. et al. Genetic variants of the cytochrome P450 and glutathione S-transferase associated with risk of bladder cancer in a south-eastern Chinese population. – *Int. J. Urol.*, 15, 2008, № 3, 216-221.
55. Shepard, T. F. et al. No association between the I105V polymorphism of the glutathione S-transferase P1 gene (GSTP1) and prostate cancer risk: a prospective study. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9, 2000, № 11, 1267-1268.
56. Smith, R. A. et al. Investigation of glutathione S-transferase zeta and the development of sporadic breast cancer. – *Breast Cancer Res.*, 3, 2001, № 6, 409-411.
57. Steinhoff, C. et al. Glutathione transferase isozyme genotypes in patients with prostate and bladder carcinoma. – *Arch. Toxicol.*, 74, 2000, № 9, 521-526.
58. Sull, J. W. et al. Glutathione S-transferase M1 status and breast cancer risk: a meta-analysis. – *Yonsei Med. J.*, 45, 2004, № 4, 683-689.
59. Sweeney, C. et al. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms as risk factors for renal cell carcinoma: a case-control study. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9, 2000, № 4, 449-454.
60. Vineis, P. et al. Genetic susceptibility according to three metabolic pathways in cancers of the lung and bladder and in myeloid leukemias in nonsmokers. – *Ann. Oncol.*, 18, 2007, № 7, 1230-1242.
61. Vogl, F. D. et al. Glutathione S-transferases M1, T1, and P1 and breast cancer: a pooled analysis. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 13, 2004, № 9, 1473-1479.
62. Wahner, A. D. et al. Glutathione S-transferase mu, omega, pi, and theta class variants and smoking in Parkinson's disease. – *Neurosci. Lett.*, 413, 2007, № 3, 274-278.
63. Wang, J. et al. GST genetic polymorphisms and lung adenocarcinoma susceptibility in a Chinese population. – *Cancer Lett.*, 201, 2003, № 2, 185-193.
64. Wang, J. et al. Association of GSTM1, CYP1A1 and CYP2E1 genetic polymorphisms with susceptibility to lung adenocarcinoma: A case-control study in Chinese population. – *Cancer Sci.*, 94, 2003, № 5, 448-452.
65. Ye, Z et al. Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies. – *PLoS Med.*, 3, 2006, № 4, e91.
66. Yokomizo, A. et al. Association analysis of glutathione-S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism with urothelial cancer susceptibility and myelosuppression after M-VAC chemotherapy. – *Int. J. Urol.*, 14, 2007, № 6, 500-504.
67. Zhao, M. et al. No apparent association of GSTP1 A(313)G polymorphism with breast cancer risk among postmenopausal Iowa women. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 10, 2001, № 12, 1301-2.

Постъпил за печат на 22 юли 2009 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 600 лв.;
- в книжното тяло – 480 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 120 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 0.50 лв./брой.

4. Отпечатване на черно-бяло рекламно каре 10/17 см – 60 лв.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.