

Biyomarker Olarak Sitokrom P450 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Cytochrome P450 Expression as a Biomarker

Ayşe Gül Zamani¹, Ayşin Yıldırım²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Konya, Türkiye

²Halk Sağlığı Uzmanı, Konya, Türkiye

Özet

Sitokrom P450 enzimleri endojen bileşiklerin, çok sayıda çevresel karsinojen ve toksik kimyasalın ve zenobiyotiklerin metabolizmasından sorumludur. Özellikle CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 ve CYP2E1 genleri kimyasalların biyotransformasyonundan ve prekarsinojenlerin metabolik aktivasyonundan başlıca sorumlu olan enzimleri kodlar. Gen polimorfizmleri ve kansere yatkınlık arasında bir ilişki olduğuna dair deliller vardır. Zararlı çevresel toksik maddelere bağlı olarak insanlarda kanser gelişimi ile sitokrom P450 polimorfizmleri arasındaki ilişki giderek daha artan bir şekilde ilgi çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sitokrom P450 Metabolizması, Genetik Polimorfizm, Genetik Yatkınlık, Kanser, Çevre Toksisitesi

Abstract

Cytochrome P450 (CYP) enzymes are responsible for the metabolism of endogenous compounds and xenobiotics, including metabolic activation of numerous environmental carcinogens and toxic chemicals. Genes coding for CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, and CYP2E1 are among the most responsible for the biotransformation of chemicals, especially for the metabolic activation of pre-carcinogens. There is evidence of association between gene polymorphism and cancer susceptibility. The association of CYP polymorphisms and human cancer risk due to hazardous environmental toxicants, have attracted increasing attention.

Key Words: Cytochrome P450 Metabolism, Genetic Polymorphism, Genetic Susceptibility, Cancer, Environmental Toxicity

Dünyada yaşayan bütün canlılar kaçınılmaz bir şekilde ve devamlı olarak ilaçlar, endüstriyel kimyasallar, pestisidler, alkaloidler gibi insan yapımı kimyasallar ve

bitkiler ile hayvanlar tarafından üretilen toksinler, ikincil bitki metabolitleri, küfler gibi doğal kimyasal ajanların etkilerine maruz kalırlar. Bu tip kimyasallar zenobiyotikler olarak adlandırılır. Zenobiyotikler biyolojik sistemlerde ilaçlarda olduğu gibi yararlı, kimyasal ajanlarda olduğu gibi zararlı etkiler gösterirler (1). Günümüzde insanlar çevresel kimyasallarla geçmişe göre daha fazla karşılaşmaktadır. Gittikçe artan bu kimyasal saldırıyla nasıl başa çıkılacağına öğrenilmesinde zenobiyotiklerin hücre düzeyinde nasıl işlendiğinin ve metabolizmalarının anlaşılması ile mümkündür. Zenobiyotik metabolizması başlıca iki aşamada gerçekleşir; Birinci aşamanın (faz I) ana tepkimesi sitokrom P450 olarak bilinen bir grup monooksigenaz tarafından kataliz edilen

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Ayşe Gül ZAMANI
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
42080 Meram, Konya
Tel. +90 332-2236652
Fax: +90 332-2494240
e-posta: agzamani@yahoo.com

hidroksillenmedir. İkinci aşamada (faz II) ise hidroksillenmiş ürünler glukuronik asit, sülfat veya glutasyon gibi bir grup hidrofil bileşiklerle konjuge edilir ve vücuttan atılmaya hazırlanır. Zenobiyotiklerin çok basamaklı metabolizma süreci, kimyasallara maruziyetle başlar, emilim, organizma içinde dağılım ve eliminasyon aşamalarıyla devam eder. Organizmaya zararlı ajanların alınması organ veya sistemlerin yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler oluşturduktan sonra hastalığın ortaya çıkmasıyla sonuçlanır (2). Zararlı kimyasal ajanların ve ilaçların metabolizmasının takibi ve sonuçta yol açtıkları etkilerin tespiti ise son yıllarda giderek önem kazanan biyomonitorizasyonla gerçekleşmektedir.

Son 30 yıl içinde giderek artan bir şekilde çevresel ajanlara maruziyetin ve ilaç etkileşimlerinin takibi için kullanılan biyomarkır temelli biyomonitorizasyon yöntemleri giderek daha fazla önem kazanmaya başladı. Çevresel toksik ajanların biyomonitorizasyonu her biyomarkırın biyolojik olarak ortaya çıkış şeklinin anlaşılması ve biyomarkırlar arasındaki etkileşimleri anlamak açısından oldukça önemlidir. Ancak bu şekilde toksik ajanların hastalığa yol açan ne gibi biyolojik değişiklikler yaptığını saptamak mümkündür. Çevresel toksik ajanların etkisini değerlendirmek için; maruziyet etkisini gösteren biyomarkırlar, kritik hedeflerdeki (organ) etkileri gösteren biyomarkırlar ve yatkınlık biyomarkırları (gen) kullanılır. Maruziyet etkisini gösteren biyomarkırlar vücuda alınan toksik ajanın internal dozunu ve toksik ajanların vücuda girdikten sonra kazandıkları özelliklerin sonucunda ortaya çıkan hasarı araştırmayı sağlar. Bu tip markırlara örnek vermemiz gerekirse, idrarda hidroksile olmuş toksik madde metabolitlerinden bahsedebiliriz.(3,4). Kritik hedeflerdeki etkileri gösteren biyomarkırlar ise DNA, hemoglobin ürünleri ve sitogenetik değişikliklerdir. DNA hasarı ve sitogenetik değişiklikler; kromozomal anomaliler(kırıklar, gap,vb), mikronukleus(MN), kardeş kromatid değişimi(SCE) ve komet tek hücre jel elektroforezi gibi tekniklerle değerlendirilebilir. Eğilim biyomarkırları ise metabolizma enzimlerindeki genetik varyantların ortaya konmasıyla takip edilirler.(5).

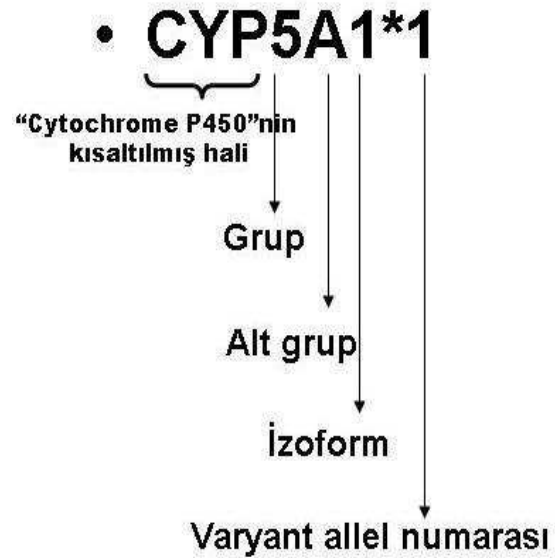
Biz bu derlemede eğilim biyomarkırlarının önemli bir bölümünü oluşturan sitokrom p450 ailesini oluşturan genlerin polimorfizmleri ve biyomonitorizasyondaki yerleri üzerinde duracağız.

SİTOKROM P450 enzim ailesi

Sitokrom P450 enzim sistemi; dışardan alınan ilaçlar, endüstriyel kimyasallar, pestisidler, petrol ürünleri, alkaloidler gibi maddeleri yani zenobiyotikleri metabolize eden sistemdir.

Sitokromlar tüm doku ve ince barsak sistemi, akciğerler, böbrek, beyin, lenfositler ve plasenta gibi organlarda, en fazla da karaciğer hücrelerinin ER membranları üzerinde bulunurlar. Steroidler, yağ asitleri, prostaglandinler, lökotrienler ve biyogen aminleri bu enzimlerin fizyolojik substratlarıdır. İlaçlar, bitki toksinleri ve toksik kimyasallar gibi zenobiyotikler de bu enzimler tarafından metabolize edilir(1).

Sitokrom P450 enzimleri Fe^{+3} içeren heme proteinleridir. İsimlerinde yer alan “450” rakamının nedeni bu proteinlerin karbonmonoksitide bağlandıktan sonra absorbe ettiği ışığın dalga boyunun 450nm’de pik göstermesidir. Enzim sistemi bu şekilde keşfedilmiştir (6,7). Bu sistemdeki enzimler adlandırılırken sistemin İngilizce ismi olan “Cytochrome P450”nin kısaltılmış şekli olan “CYP” harfleri ile gösterilirler. Bu harflerden sonra sitokrom P450 ailesinin rakamsal olarak grubu ve daha sonra büyük harfle alt grubu gösterilir. Bu alt grupta yer alan her bir enzim izoformu da ayrı ayrı sayılarla gösterilir (Şekil 1).



Şekil 1. Sitokrom P450 enzimlerinin isimlendirilmesi

Sitokrom p450 enzim sistemi üç ayrı grupta incelenebilir.

I.Grup: Bu grupta 5’den 52’ye kadar olan sitokrom P450 enzim aileleri yer alır. Endojen substratlara karşı oldukça güçlü bir ilgi gösteren en korunmuş enzim aileleridir.

II.grup: 1’den 3’e kadar olan enzim aileleri bu grupta bulunur. Bu gruptaki enzimler kendi substratlarına karşı düşük afinite gösteren enzimlerdir. Daha çok zenobiyotiklerin ve ilaçların metabolizasyonundan sorumludurlar.

III. Grup: 52'den 55'e kadar olan enzim aileleri bu grupta bulunur. Bu gruptaki enzimler yağ asitleri ve bunlarla ilişkili substratları ve bazı zenobiyotikleri metabolize ederler.

Biyomonitorizasyonda polimorfizmleri değerlendirilen enzimler daha çok 2. grupta yer alan enzimlerdir. Bu gruptaki enzimler fazl metabolizmasının %70-80'inden sorumludur (8). Dolayısıyla zenobiyotikler ve klinik olarak kullanılan ilaçların metabolizması bu grupta yer alan enzimlerce gerçekleştirilir. Bu enzimlerin katalitik aktiviteleri ve ekspresyon seviyeleri kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Enzim aktivitesindeki ve seviyesindeki bu değişkenliğin sebebi genetik polimorfizmdir. Zenobiyotiklerin biyotransformasyonundan sorumlu sitokromların çoğu uyarılabilir (9). Uyarılabilme çevresel ajanlara karşı önemli bir adaptif reaksiyondur. CYP gen ekspresyonu transkripsiyon, mRNA, translasyon ve posttranslasyon aşamalarında kontrol edilebilir. Transkripsiyonel kontrol en önemli kontrol basamağıdır. Transkripsiyonel kontrol çevresel zenobiyotiklerin konsantrasyonuna bağlı olarak çok önemli üç adet sitozolik reseptör tarafından gerçekleştirilir. Bu reseptörler; pregnan X-reseptör(PXR), konstitütif androjen reseptör (CAR) ve aril hidrokarbon reseptör(AhR)dür (10). Sözü geçen reseptörlerin polimorfizmleri de literatürde tanımlanmıştır. CYP aktivitesini bu polimorfizmler de etkilemektedir (10).

Aktif metabolizmada görev yapan sitokrom P450 enzimleri 55 ayrı gen ailesinden sentezlenen yaklaşık 99 adet izoenzimden oluşur. Bu izoenzimlerin insanda 583 adet polimorfik formu mevcuttur (5). Bu durumun çevresel toksik ajanlara insan vücudunun verdiği yanıtta bir takım farklılıklara yol açtığı düşünülmektedir.

Günümüzde araştırmalar da giderek bu yönde yoğunlaşmaktadır.

Toksik kimyasalların biyotransformasyonundan ve özellikle prokarsinojenlerin metabolik aktivasyonundan sorumlu olan ikinci grupta yer alan enzimlerdir. Bu enzimlerin başlıcaları CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP1E1, CYP1A6 ve CYP1A4 enzimleridir(Tablo 1). Biz bu derlemede özellikle bu enzimlerden üçünün polimorfizmleri üzerinde duracağız.

CYP1A1

Başlıca epitelyal dokularda ifade bulan bir enzimdir. Bu enzimin tanımlanmış 11'den fazla alleli vardır; CYP1A1*2B,*2C,*3,*4,*5,*6,*7,*8,*9,*11(11). Çok sayıda zenobiyotik kimyasalın;7-etoksiresorufin, teofilin, kafein, 7-etoksikumarin, klorzoksazon ve poliaromatik hidrokarbonların (PAH) oksidasyonunu katalizler. CYP1A1 ayrıca 17-östradiyol ve östron gibi endojen moleküllerin de oksidasyonunu katalizler (12). Sigara dumanında bulunan PAH'ların metabolizmasının ilk basamağının bu enzim tarafından katalizlenmesi sonucunda elektrofilik karsinojenik moleküller açığa çıkar. Karsinojen biyoaktivasyonu, CYP1A1 polimorfizmi ve akciğer kanserine yatkınlık arasında bağlantı kuran çok sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur (10). Beyaz ırkın yaklaşık %10'u yüksek derecede uyarılabilen CYP1A1 enzimine sahiptir ve bu durum sigara içicilerinde akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. 2455A>G mutasyonuna sahip olan ve olmayan Amerikalı sigara içicileri karşılaştırıldığında mutasyonlu bireylerin beyaz kan hücrelerinde daha fazla PAH'a bağlı-DNA içerdikleri gösterilmiştir (13). Polimorfik CYP1A1 genotipine sahip olan akciğer tümörlü Japon sigara

Tablo 1. Bazı prekarsinojenler ve metabolik aktivasyonunlarından sorumlu olan sitokrom P450 enzimleri

CYP1A1	CYP1A2	CYP1B1	CYP1E1	CYP1A6	CYP1A4
PAH'lar	NNK	DMBA	Benzen	Aflatoksin B1	Aflatoksin G1
Benzo(a)piren	N-nitroso-dietilamin	1-Etinil-piren	Kloroform	DEN	Aflatoksin B1
klorzoksazon	4-Amino-bifenil	Östradiyol	DEN	NNK	Östradiyol
7-etoksiresorufin	2-asetil-aminofloren	Benzo(a)piren	Etil karbamat	MeIQ	Benzo(a)piren
	PAH'lar	3-Metil-kolantren	Vinil klorit	MOCA	6-amino-kresen
	Aromatik aminler	Benzantrazen	Vinil bromit		1-Nitropiren
			N-nitroso-nikotin		
			NNK		
			Sitren		
			Metilen klorit		

PAH polisklik aromatik hidrokarbon
 NNK 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone
 DMBA dimethylbenzanthrazene
 DEN 3-amino-1-methyl-5H-pyrido(4,3-b)indole,
 MeIQ 2-amino-3,4 dimethylimidazo(4,5-f)quinoxaline,
 MOCA 4,4'-methylene-bis(2-choloroaniline)

içicilerinde p53 mutasyonlarının arttığı gösterilmiştir (14). Akciğer kanseri dışında, CYP1A1 genotiplerinin çok sayıda farklı tip östrojen metabolizması ilintili kanserle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunlar meme, prostat ve over kanserleridir.(15-17).CYP1A1*2 allelinin varlığında, CYP1A1'in kuvvetli bir uyarıcı olan poliklorlu bifenillere maruz kalınması halinde meme kanseri gelişim riski oldukça yüksek olarak saptanmıştır(10). CYP1A1*3 alleli Afrikalılara özgün olarak tesbit edilmiştir.Bu polimorfizmin Afro-Amerikan'larda adenokarsinoma gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir (18). CYP1A1*2A ve CYP1A1*2C varyant allelleri ise Asyalılarda beyaz ırka göre çok daha sık izlenmektedir (19).

CYP1A2

En yoğun sentezlendiği organ karaciğerdir. İnsandan insana ifade edilme oranı 40 kata varan farklılıklar gösterir. Total CYP P450 miktarının %10-15'ini oluşturur. Aril ve 2-aminoantrasen ve 2-asetilaminoflora gibi heterosiklik aminlerin metabolik aktivasyonunu katalizler. Ayrıca, asetaminofen, antipirin, teofilin, kafein, 7-etoksiresorufin, lidokain, fenasetin ve R varfarin gibi zenobiyotikleri oksitler. Tanımlanmış 16 adet polimorfik alleli vardır (11).

CYP1A2 allelinin 163. pozisyonunda yer alan adeninin sitozine dönüşmesi ile ortaya çıkan polimorfik allel enzimatin aktivitenin düşmesine ve kafein metabolizmasının yavaşlamasına yol açar (20). Bu varyant allelin varlığında fazla kahve tüketimi miyokard infarktüsü için artan bir risk oluşturur (21). Bu enzim tarafından metabolize edilen diğer toksik maddeler için aynı durum söz konusu olur. CYP1A2*1F(-163C > A) alleli sigara içicilerinde oldukça uyarılır ve klozapin kullananlarda cevapsızlığa ve ilacın plazmadaki seviyesinin azalmasına sebep olur (22). Sigaranın bırakılması sigara içicisi şizofreni hastalarda istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açar (23). Bu nedenle sigara içicisi olan şizofreni hastalarında bu allelin var olup olmadığına bakılmalıdır. Ayrıca CYP1A2*1F genotipi, sigara içiciliği ve kolorektal adenomların ortaya çıkışı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (24). CYP1A2*1F polimorfizmi sigara içicilerinde akciğerlerde özellikle skuamöz hücreli karsinoma gelişiminde önemli bir yatkınlığa yol açmaktadır (25). Ağır sigara içicisi ve diyetlerinde mutajenlere maruz kalan kadınlarda CYP1A2 ve NAT genotiplerinin bir arada bulunmasının pankreas kanserine yol açtığı rapor edilmiştir (26).

CYP1B1

CYP1B1 ekstrahepatik organlarda endoplazmik retikulumda sentezlenir. Uterus, meme, over, testis,prostat ve adrenal glandlarda daha yoğun

olmak üzere ifade bulur. CYP1B1östrojeni 4-hidroksilli metabolitlere dönüştürür (27). Bu metabolitler meme kanseri için tetikleyici görev yapar (10). PAH'lar, aril ve heterosiklik aminler ve nitroarenler gibi prokarsinojenleri aktif metabolitlere dönüştürerek DNA düzeyinde hasara yol açar (28). CYP1B1'nin 26 adet polimorfik alleli tanımlanmıştır (11). Yeni verilere göre çevresel karsinojenler ve östrojenin metabolik aktivasyon veya detoksifikasyonunda birlikte görev yapan CYP1B1'in polimorfizmleri ile birlikte faz I metabolik enzimleri GST ve NAT polimorfizmlerinin bir arada bulunması kansere, özellikle altmış yaş altı hanımlarda meme kanseri gelişimine, yatkınlığa yol açmaktadır(29). Faz I(CYP1B1) ve Faz II(GSTM1, GSTT1, GSTP1) enzimlerinin polimorfizmlerinin tümör süpresör genlerde mutasyon oluşumunu arttırdığı rapor edilmiştir (30). Bir başka çalışmada tütün dumanına maruz kalan bireylerde CYP1B1 genotipinin varlığının baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunun gelişiminde yatkınlığa sebep olduğu ifade edilmiştir (31). Yine bir başka çalışmanın verilerine göre tütün çiğneme, sigara içiciliği ve alkol tüketimi bulunan bireylerde CYP1B1*2 ve CYP1B1*3 genotiplerinin varlığı baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunun görülme riskini birkaç kat artmaktadır (32).

Sonuç

İnsanlar gündelik yaşamlarında çevresel karsinojenler, yiyecek katkı maddeleri, ilaçlar gibi çok sayıda zenobiyotikle karşılaşmaktadır. Çeşitli kaynaklardan çevreye verilen pestisitler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, plastik hammaddeleri, poliklorlu bifeniller, dioksinler, furanlar, alkilfenoller, steroller, deterjanlar vb. gibi kimyasallar çevredeki canlılar üzerinde östrojenik, mutajenik, karsinojenik veya toksik özellikler gösterebilmektedirler. Bu zenobiyotikler faz I ve faz II reaksiyonları esnasında bir çok enzim tarafından metabolize edilirler. Metabolizasyonda bir çok stabil olmayan reaktif ara metabolit açığa çıkar. İşte bu ara ürünler DNA'ya hasar vererek hücre toksisitesine ve transformasyonuna yol açar. Metabolik enzimleri kodlayan genlerdeki gen dizilim varyasyonları yani polimorfizmler zenobiyotiklerin karsinojenitesini ve toksisite gücünü etkileyen başlıca faktördür. Polimorfizmlerin sonucunda kişiden kişiye enzimlerin ekspresyon düzeyleri, uyarılabilirliği ve katalitik aktiviteleri değişkenlik gösterir. Belli varyant genlere sahip olan bireylerde çevre faktörlerine maruz kalma sonucunda kanser gelişimine yatkınlık diğer bireylerden daha yüksektir. İşte bu allellerin tesbiti kişilerin kendilerini bu tip maruziyetlerden korumasına

imkân sağlayabilir. Kanser gelişimi önlenemese bile geciktirilebilir. İstemedi maruz kalınan kimyasallardan en az düzeyde etkilenmenin yollarını aramak için sitokrom P450 enzimleri üzerinde daha detaylı çalışmalara devam edilmelidir.

Kaynaklar

1. Rozman KK, Klaassen CD. Absorption, distribution, and excretion of toxicants. In: Klaassen CD, ed. Casarett and Doll's Toxicology; The basic science of poisons. New York: Mc Graw-Hill, 2001; 107-132.
2. Akay C. Biyomarkörlerin toksikolojide kullanımı. *Gülhane Tıp Derg* 2004; 46:73-83.
3. Bostrom CE, Gerde P, Hanberg A, et al. Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environ Health Perspect*. 2002; 110:451-488.
4. Kyrtopoulos SA. Biomarkers in environmental carcinogenesis research; striving for a new momentum. *Toxicol Lett*. 2006; 162:3-15.
5. Lee HS, Yang M. Applications of CYP-450 expression for biomonitoring in environmental health. *Environ Health Prev Med* 2008; 13:84-93.
6. Lewis DF. P450 structures and oxidative metabolism of xenobiotics. *Pharmacogenomics* 2003; 4:387-395.
7. Gueguen Y, Mouzat K, Ferrari L et al. Cytochromes P450; xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance. *Ann Biol Clin* 2006; 64:535-548.
8. Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes; properties and polymorphisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369:89-104.
9. Yang X, Solomon S, Fraser LR, et al. Constitutive regulation of CYP1B1 by the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in pre-malignant and malignant mammary tissue. *J Cell Biochem* 2008; 104:402-417.
10. Bozina N, Bradamante V, Lovric M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450(CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arch Hig Rada Toksikol* 2009; 60: 217-242.
11. Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Nebert DW. Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. <http://www.cypalleles.ki.se/>
12. Shimada T, Gillam EM, Sutter TR, Strickland PT, Guengerich FP, Yamazaki H. Oxidation of Xenobiotics by recombinant human cytochrome P450 1B1. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:617-622.
13. Mooney LA, Bell DA, Santella RM, et al. Contribution of genetic and nutritional factors to DNA damage in heavy smokers. *Carcinogenesis* 1997; 18:503-509.
14. Kawajiri K, Watanabe J, Eguchi H, Hayashi S. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and lung cancer susceptibility. *Pharmacogenetics* 1995; 5:70-73.
15. Diergaarde B, Potter JD, Jupe ER, et al. Polymorphisms in genes involved in sex hormone metabolism ,estrogen plus progestin hormone therapy use and risk of postmenopausal breast cancer . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:1751-1759.
16. Mittal RD, Srivastava DL. Cytochrome P4501A1 and microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms; gene-environment interaction and risk of prostate cancer. *DNA Cell Biol* 2007; 26:791-798.
17. Aktas D, Guney I, Alikasifoglu M, Yuce K, Tuncbilek E, Ayhan A. CYP1A1 gene polymorphism and risk of epithelial ovarian neoplasm. *Gynecol Oncol* 2002; 86:124-128.
18. Taioli E, Crofts F, Trachman J, Demopoulos R, Toniolo P, Garte SJ. A specific African-American CYP1A1 polymorphism is associated with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 1995; 55:472-473.
19. Inoue K, Asao T, Shimada T. Ethnic-related differences in frequency distribution of genetic polymorphisms in the CYP1A1 and CYP1B1 genes in Japanese and Caucasian populations. *Xenobiotica* 2000; 30:285-295.
20. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47:445-449.
21. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295:1135-1141.
22. Eap CB, Bender S, Jaquenoud Sirot E, et al. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity; clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:214-219.
23. Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27:539-543.
24. Moonen H, Engels L, Kleinjans J, Kok T. The CYP1A2-164A→C polymorphism (CYP1A2*1F) is associated with the risk for colorectal adenomas in humans. *Cancer Lett* 2005; 229:25-31.
25. Pavanello S, B'chir F, Pulliero A, et al. Interaction between CYP1A2-T2467DEL polymorphism and smoking in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. 2007; 57:266-272.
26. Suzuki H, Morris JS, Li Y, et al. Interaction of the cytochrome P4501A2, SULT1A1 and NAT gene polymorphisms with smoking and dietary mutagen intake in modification of the risk of pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2008; 29:1184-1191.

-
27. Hayes CL, Spink DC, Spink BC, Cao JQ, Walker NJ, Sutter TR. 17 beta-estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1B1. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:9776-9781.
 28. Crespi CL, Penman BW, Steimel DT, Smith T, Yang CS, Sutter TR. Development of a human lymphoblastoid cell line constitutively expressing human CYP1B1 cDNA; substrate specificity with model substrates and promutagens. Mutagenesis 1997; 12:83-89.
 29. Van Emburgh BO, Hu JJ, Levine EA, et al. Polymorphisms in CYP1B1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1, and susceptibility to breast cancer. Oncol Rep 2008; 19:1311-1321.
 30. Ryk C, Berggren P, Kumar R, et al. Influence of GSTM1, GSTT1, GSTP1 and NAT2 genotypes on the p53 mutational spectrum in bladder tumours. Int J Cancer 2005; 113:761-768.
 31. Harth V, Schafer M, Abel J, et al. Head and neck squamous cell cancer and its association with polymorphic enzymes of xenobiotic metabolism and repair. J Toxicol Environ Health 2008; 71:887-897.
 32. Singh AP, Shah PP, Mathur N, Buters JT, Pant MC, Parmar D. Genetic polymorphisms in cytochrome P4501B1 and susceptibility to head and neck cancer. Mutat Res 2008; 639:11-19.
-