Farmacogenética del cáncer: Estudio de variaciones genéticamente determinadas en la susceptibilidad a cáncer por exposición a xenobióticos

Luis Quiñones^{1a}, Kuen Lee¹, Nelson Varela F^{1b}, Mario Escala¹,
Karen García^{1c}, Loreto Godoy^{1c}, Andrés Castro^{1c},
Jorge Soto^{1d}, Iván Saavedra^{2e}, Dante Cáceres^{3f}.

*Cancer pharmacogenetics:
Study of genetically determined
variations on cancer susceptibility
due to xenobiotic exposure*

Pharmacogenetics is the study of genetically determined variations in the response to drugs and toxic agents, and their implications on disease. Recently, the discipline has acquired great relevancy due to the development of non-invasive molecular techniques that identify genetic variants in human beings. There is also a need to explain the individual differences in susceptibility to drug actions and disease risk. Genetic variants can modify the magnitude of a pharmacologic effect, toxicity threshold, secondary effects and drug interactions. There are approximately thirty families of drug-metabolizing enzymes with genetic variants that cause functional alterations and variations in pharmacologic activity. We summarize the general knowledge about genetic variants of biotransformation enzymes, their relationship with cancer risk and the role of ethnicity. Cancer pharmacogenetics is another promising and exciting research area that will explain why people with an almost identical group of genes, have a different susceptibility to cancer, whose etiology has genetic and environmental components (Rev Méd Chile 2006; 134: 499-515).

(Key words: Neoplastic processes; Pharmacogenetics; Toxicogenetics; Xenobiotics)

Recibido el 24 de enero, 2005. Aceptado el 6 de septiembre, 2005.

¹Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Laboratorio de Farmacocinética y Biodisponibilidad, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³División de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Financiamiento: Proyecto FAI-MED-001-06

^aBioquímico, PhD

^bTecnólogo Médico, MSc

^cEstudiante de Medicina

^dBioquímico, Químico Farmacéutico

^eQuímico Farmacéutico

^fMédico Veterinario MPH

Correspondencia a: Luis Quiñones Sepúlveda. Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Apartado Postal 70.000, Santiago 7, Chile. Fono: (562) 6786376. Fax: 7372783. E mail: lquinone@med.uchile.cl

La farmacogenética, disciplina que estudia las variaciones genéticamente determinadas en respuesta a agentes externos (xenobióticos), tales como drogas, compuestos tóxicos y contaminantes ambientales, y sus implicancias en la aparición de enfermedades, ha adquirido gran relevancia en la investigación farmacológica¹. Esto se debe a dos hechos fundamentales: el desarrollo de técnicas no invasivas que permiten identificar con gran eficiencia polimorfismos genéticos en seres humanos y la necesidad de encontrar una explicación a las variaciones en la respuesta a la acción de drogas y al riesgo diferenciado a patologías.

Los estudios farmacogenéticos están dirigidos a identificar genes o productos génicos asociados con enfermedades y, en particular, variantes alélicas en enzimas de biotransformación que alteran la respuesta individual a fármacos. Estas variantes pueden modificar la magnitud del efecto farmacológico, el umbral de toxicidad, la efectividad de la droga, los efectos secundarios e interacciones droga-droga. Es importante entonces, definir perfiles farmacogenéticos de pacientes para determinar posologías adecuadas, evitar reacciones adversas y desarrollar nuevas drogas según el perfil genético-metabólico de los pacientes.

Los estudios farmacogenéticos son útiles en medicina preventiva y clínica, particularmente en el cáncer, enfermedad que necesita de un diagnóstico preciso de factores de riesgo y de información acerca de resistencia y sensibilidad a drogas quimioterapéuticas.

Se conoce, en humanos, cerca de 30 familias de enzimas metabolizadoras de drogas, que presentan polimorfismo (ocurrencia de alelos múltiples en un *locus* donde al menos dos alelos aparecen con una frecuencia mayor a 1% en la población general)². Estos alelos suelen ser responsables de alteraciones funcionales³ y, además, proporcionan una base genética para explicar la susceptibilidad individual a ciertas patologías⁴⁻⁸. Muchas de estas variaciones fueron identificadas en pacientes o voluntarios que presentaron reacciones adversas a dosis normales de drogas.

En este trabajo se resumen estudios en polimorfismos genéticos de las enzimas de biotransformación CYP1A1, CYP2E1 y GSTs (Tabla 1), su relación con el riesgo de cáncer y su distribución étnica. Restringimos la presente revisión a estas enzimas debido a nuestra experiencia en su

estudio y a la magnitud de datos bibliográficos en relación con cáncer, en diferentes poblaciones.

ENZIMAS DE BIOTRANSFORMACIÓN Y SU ASOCIACIÓN CON CÁNCER

Una gran variedad de enzimas involucradas en el metabolismo de xenobióticos son polimórficas y han sido asociadas a susceptibilidad diferenciada a cáncer⁹⁻¹⁴. En la Tabla 1, se puede apreciar la gran cantidad de variantes alélicas conocidas para las enzimas CYP1A1, CYP2E1 y GSTs y sus efectos en la expresión final de la enzima. Cabe destacar la variante CYP1A1*2A, que no produce cambios en la proteína misma, pero incrementa la velocidad de transcripción al cambiar timina por citosina en la posición 3801 y que ha sido sindicada como una variante asociada a cáncer en chilenos^{15,16}.

Las enzimas de biotransformación CYPs de fase I y GSTs de fase II, involucradas en la activación y desintoxicación de muchos carcinógenos potenciales, han sido extensamente estudiadas^{9,17,18}. Aunque los resultados obtenidos han sido controvertidos, han demostrado profundas diferencias raciales en las frecuencias alélicas entre asiáticos, caucásicos, africanos e indígenas americanos¹⁹⁻²³.

El CYP es el sistema metabolizador más importante, responsable de la oxidación de numerosos compuestos endógenos (endobióticos) y exógenos (xenobióticos). Está distribuido en muchos tejidos, siendo más abundante en hígado. Sobre la base de similitudes en secuencias aminoácidas²⁴, se clasifica en familias, subfamilias e isoformas. En humanos, se han identificado 18 familias CYP y 43 subfamilias. De éstas, han sido secuenciados 57 genes y 47 pseudogenes. La nomenclatura de estas enzimas y sus variantes es de amplio consenso y los nuevos acuerdos al respecto se actualizan constantemente (<http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html>).

Diversos estudios sugieren que las diferencias en los niveles basales de CYP constituyen una de las principales fuentes de variabilidad interindividual en la respuesta a xenobióticos²⁵. En este contexto, se ha demostrado, mediante numerosos estudios, correlaciones entre diversas actividades del CYP y la generación de cáncer en diversos tejidos²⁶⁻²⁸. Aunque algunos investigadores no

Tabla 1. Alelos humanos conocidos para las isoenzimas CYP1A1, CYP2E1 y GSTs

Alelo	Cambio nucleotídico	Nombre trivial	Efecto en proteína	Referencia
CYP1A1*1A	Ninguno	Silvestre	Ninguno	Kawajiri et al, 1986 ³⁴
CYP1A1*1B	C-3219T	ND	NA	Smart and Daly, 2000 ¹²⁸
CYP1A1*1C	G-3229A	ND	NA	Smart and Daly, 2000
CYP1A1*2A	T3801C	M1(Msp1)	NA	Hirvonen et al, 1992 ³⁹
CYP1A1*2B	A2455G; T3801C	Nco1 y Msp1	I462V	Hayashi et al, 1991 ¹²⁹
CYP1A1*2C	A2455G	M2 (Nco1)	I462V	Zhang et al, 1996 ¹³⁰
CYP1A1*3	T3205C	M3(AARFLP)	ND	Crofts et al, 1993 ³⁵
CYP1A1*4	C2453A	M4	T461N	Cascorbi et al, 1996 ³⁷
CYP1A1*5	C2461A	ND	R464S	Chevalier et al, 2001 ¹³¹
CYP1A1*6	G1636T	ND	M331I	Chevalier et al, 2001
CYP1A1*7	Inserción de T entre 2346_2347	NA	Cambio de marco de lectura	Saito S et al, 2003 ¹³¹
CYP1A1*8		ND		I448N
CYP1A1*9		ND		R464C
CYP1A1*10		ND		R477W
CYP1A1*11		ND		P492R
CYP2E1*1A	Ninguno	Silvestre	Ninguno	Umeno et al, 1988 ¹³²
CYP2E1*1B	C9896G	TaqI-	ND	McBride et al, 1987 ¹³³
CYP2E1*1C	6 repeticiones(extremo 5')	ND	NA	Hu et al, 1999 ¹³⁴
CYP2E1*1D	8 repeticiones(extremo 5')	DraI y XbaI	NA	McCarver et al, 1998 ¹³⁵
CYP2E1*2	G1132A	ND	R76H	Hu et al, 1997
CYP2E1*3	G10023A	ND	V389I	Hu et al, 1997
CYP2E1*4	G4768A	ND	V179I	Fairbrother et al, 1998 ¹³⁶
CYP2E1*5A	G-1293C, C-1053T, T7632A	PstI, RsaI y DraI	NA	Watanabe et al, 1994 ⁶⁹
CYP2E1*5B	G-1293C, C-1053T	PstI, RsaI (c2)	NA	Watanabe et al, 1994
CYP2E1*6	T7632A	DraI (C)	NA	Persson et al, 1993 ¹¹²
CYP2E1*7A	T-333A	ND	NA	Fairbrother et al, 1998
CYP2E1*7B	G-71T, T-333A	ND	NA	Fairbrother et al, 1998
CYP2E1*7C	T-333A, A -352G	ND	NA	Fairbrother et al, 1998
GSTM1*0	Delección completa	GSTM1 -/- (Null)	Ausencia	Seidegard et al, 1988 ⁸³
GSTM1*A	ND	ND	Homodímero?	Fryer A et al, 1993 ¹³⁷
GSTM1*B	ND	ND	Heterodímero?	Fryer A et al, 1993
GSTM3*A	Delección 3 pb (intrón 6)	GSTM3	NA	Yengi L et al, 1996 ¹³⁸
GSTM3*B		GSTM3 -/-	Ausencia	Yengi L et al, 1996
GSTT1*0	Delección completa	GSTT1 -/-	Ausencia	Pemble et al, 1994 ⁹⁰
GSTP1*A	Ninguna	Silvestre	Ninguno	Ali-Osman et al, 1997 ¹³⁹
GSTP1*B	A313G (exón5)	ND	I105V	To-Figueras J et al, 1999 ¹⁴⁰
GSTP1*C	A313G (exón5)	ND	I105V	Park J et al, 1999 ¹⁴¹
	C341T(exón 6)	ND	A114V	
GSTA*A1	G-1142C	ND	NA	Bredschneider et al, 2002 ⁸⁰
	G-631T	ND	NA	
	G-1142C	ND	NA	
GSTA*A2	G-1142C	ND	NA	Bredschneider et al, 2002
GSTA*A3	G-631T	ND	NA	Bredschneider et al, 2002
GSTA*B1	T-567G	ND	NA	Bredschneider et al, 2002
	C-69T	ND	NA	
GSTA*B2	G-52A	ND	NA	Bredschneider et al, 2002
	A375G (exón 5)	ND	Ninguno	
	G-1142C	ND	NA	
	T-567G	ND	NA	
	C-69T	ND	NA	
	G-52A	ND	NA	
	A375G (exon 5)	ND	Ninguno	

ND : No existen datos reportados al respecto. NA: No aplicable.

han encontrado correlación entre el genotipo y el fenotipo^{29,30}, es posible postular el uso de algunas enzimas P450 como biomarcadores tumorales, particularmente en combinación con otros potenciales marcadores, tales como enzimas de fase II, antioncogenes, enzimas de reparación y genes de resistencia a drogas.

CYP1A1. El gen CYP1A1 humano, localizado en el cromosoma 15q₂₂₋₂₄, codifica para una enzima de fase I, involucrada en la activación de precarcinógenos provenientes del humo del tabaco o de procesos de combustión incompleta, como el benzo(a)pireno (BaP). Este compuesto es metabolizado a un diol-epóxido mutagénico y carcinogénico (Figura 1)^{31,32} en un proceso de 3 etapas. En la primera, se produce la formación de un epóxido, entre las posiciones 7 y 8, por acción de CYP1A1, luego, este epóxido es hidrolizado por la enzima epóxido-hidrolasa y, finalmente, una nueva acción de CYP1A1 produce un nuevo epóxido en posición 9-10, el 7,8-diol-9,10 epóxido, metabolito reactivo del BaP. Este último, es capaz de formar aductos al unirse covalentemente al ADN a través de guanina y puede iniciar un proceso tumoral o ser desintoxicado por conjugación con glutatión (GSH) por acción de la enzima de fase

II, glutatión transferasa M1 (GSTM1). La mayor actividad de CYP1A1, así como la ausencia de actividad GSTM1 han sido asociadas con riesgo aumentado de cáncer pulmonar³³.

El gen CYP1A1 completo ha sido secuenciado³⁴ y se ha informado de la existencia de varios alelos. De éstos, cuatro son los más estudiados: CYP1A1*2A, CYP1A1*2C, CYP1A1*3, específico de las poblaciones de origen africano^{35,36}; y CYP1A1*4, encontrado en poblaciones alemanas, polacas y turcas^{37,38}.

Según Hayashi et al (1991), CYP1A1*2A se encuentra estrechamente ligado con CYP1A1*2C en asiáticos, mientras que esta relación es débil en caucásicos, como se observó en una población de Finlandia³⁹. En nuestros estudios, encontramos una relación en subgrupos de la población chilena, mostrando que la etnia juega un papel importante no sólo en la frecuencia de los alelos, sino también en la interacción entre ellos (datos no publicados). Este argumento es apoyado por estudios de Garte et al (1996), que muestran grandes diferencias interétnicas²¹, particularmente entre grupos africanos nativos³⁶. Se observó similares resultados para subpoblaciones indias⁴⁰ y grupos nativos de Brasil y Paraguay⁴¹. En contraste, se han informado diferencias no significativas

Figura 1. Papel de CYP1A1 y GSTM1 en la bioactivación de benzo(a)pireno.

entre poblaciones de Tanzania, Sudáfrica, Venda y Zimbabwe para los alelos de CYP1A1, GSTM1, GSTP1 y GSTT1⁴².

Un hallazgo interesante derivó de nuestros estudios, al observar una correlación entre el porcentaje de mezcla aborígen (araucanos o «mapuches») y españoles, y la frecuencia del alelo M1 (Msp1) del gen CYP1A1. Analizamos la frecuencia en diferentes subpoblaciones chilenas, incluyendo una población nativa pura y otra caucásica, como mezclas control. Se evaluó el porcentaje de mezcla a través del sistema ABO y del estrato socioeconómico, según la metodología de Valenzuela (1988)⁴³. La Tabla 2 muestra un resumen de

los diferentes estudios realizados en Chile y la correlación obtenida entre la frecuencia del alelo mutado y el porcentaje de mezcla aborígen. Interesantemente, la frecuencia para este alelo en mapuches (0,83) es la más alta informada en el mundo²². La asociación observada tiene un coeficiente de correlación de 0,927 ($p < 0,0001$), lo que permite sugerir al alelo M1 como un posible marcador étnico.

Considerando el papel del CYP1A1 como activador carcinogénico, el efecto propuesto para el alelo M1 en su expresión⁴⁴ y el consumo de tabaco en estas poblaciones⁴⁵, se podría pensar en una alta incidencia de cáncer en los mapuches. Sin embargo, estos factores resultan insuficientes para determinar la incidencia, ya que no se tiene un panorama completo del equilibrio básico intoxicación/desintoxicación de compuestos carcinogénicos en esta población nativa, debido a la ausencia de estudios en otras enzimas de biotransformación. Así por ejemplo, no hay estudios en GSTM1, principal enzima desintoxicadora después de la activación de HAPs por CYP1A1.

CYP2E1. CYP2E1 es una enzima propuesta como posible marcador de cáncer debido a su actividad sobre varios xenobióticos carcinogénicos (benceno, estireno, anilina, etc.)⁴⁶⁻⁵¹. La Figura 2 esque-

Tabla 2. Porcentaje de mezcla aborígen y frecuencia del alelo M1 de CYP1A1

% mezcla aborígen	Frecuencia alelo M1	Referencia
0	0,08	Quiñones et al (1999) ¹⁴²
22	0,23	Quiñones et al (1999)
24	0,30	Muñoz et al (1998) ²²
32	0,26	Acevedo et al (2003) ¹⁵
39	0,36	Muñoz et al (1998)
97	0,83	Muñoz et al (1998)

r: 0,927

Figura 2. Participación de CYP2E1 en el metabolismo de compuestos carcinogénicos.

matiza, como a través de su actividad metabólica, CYP2E1 participa en procesos carcinogénicos. Al respecto, es interesante observar su amplio espectro de acción (diferencia fundamental con CYP1A1), debido principalmente a su capacidad de metabolizar compuestos como el 1,3-butadieno, alqueno de bajo peso molecular derivado del petróleo utilizado en la fabricación de caucho y plásticos, y nitrosaminas alquiladas derivadas de la combustión del tabaco. El 1,3-butadieno, por acción de CYP2E1, es transformado en monóxido de butadieno, derivado carcinogénico capaz de unirse a ADN e iniciar un proceso tumoral⁵² y que ha sido asociado con el aumento en la incidencia de variados tipos de cáncer⁵³⁻⁵⁵. Por su parte, las nitrosaminas alquiladas pueden ser activadas por CYP2E1 para formar O6-metil guanina, conocida estructura precarcinogénica, cuya acción puede revertirse por la enzima O6-me-G transferasa.

La enzima también tiene actividad sobre etanol, acetona, acetol, dietiléter, p-nitrofenol y cloroxazona⁵⁶⁻⁶⁰. La actividad del CYP2E1 es inhibida por compuestos como isotiocianatos, disulfiram y clormetilazol⁶¹⁻⁶³ y se induce por etanol e isoniazida⁶⁴. Su actividad se modula también por condiciones como obesidad, ayuno, diabetes y disfunción hepática^{65,66}.

La regulación de la expresión del CYP2E1 es compleja, involucra eventos transcripcionales, posttranscripcionales y postraduccionales, sobre los cuales juegan un papel importante los polimorfismos⁶⁷ y factores medioambientales, afectando la variación interindividual o poblacional. En el gen CYP2E1 se han descrito tres mutaciones puntuales, RsaI y PstI que se encuentran ligadas y DraI que causarían una sobreexpresión del gen^{68,69}.

Glutación S-transferasas (GSTs). La glutación S-transferasa humana es una familia de multigenes de enzimas dimericas solubles¹⁸, que incluyen las tipo alfa (α), mu (μ), pi (π)⁷⁰, zeta (ζ)⁷¹, sigma (σ)⁷², kappa (κ)⁷³, omega (ω)⁷⁴ y theta (τ)⁷⁵, con amplia distribución subcelular y sobreposición parcial de especificidades⁷⁶. Su principal función es desintoxicar compuestos contaminantes, carcinógenos y mutágenos, por conjugación con glutatión (GSH). También, juegan un papel en la protección de tejidos contra especies reactivas de oxígeno (ROS)⁷⁷ e hidroperóxidos lipídicos durante el estrés oxidativo⁷⁸. Ocasionalmente, su

actividad lleva a la producción de metabolitos más tóxicos¹¹. Diferentes GSTs tienen distintas especificidades de sustrato, aunque algunos sustratos son metabolizados por varias GSTs^{70,79}.

Cinco genes GST humanos polimórficos (α , μ , π , τ , ζ) son investigados como marcadores de riesgo a cáncer^{18,80}. Diferencias individuales en la desintoxicación de compuestos reactivos vía GST son frecuentemente el resultado de la delección de sus genes.

La familia GSTA (α) incluye GSTA1, GSTA2, GSTA3 y GSTA4. La secuencia del gen GSTA1, principal glutatión S-transferasa hepática humana, se ha estudiado recientemente, encontrándose 5 alelos diferentes (*A1, *A2, *A3, *B1, *B2) que no afectan la actividad o expresión de la GSTA1⁸⁰.

GSTM1 (μ) es una isoenzima que desintoxica metabolitos de HAPs⁸¹ (Figura 1). Esta enzima tiene una actividad deficiente en aproximadamente 50% de la población caucásica⁸². Se ha demostrado que la pérdida de esta actividad desintoxicante se debe a la herencia de una delección homocigota del gen⁸³, la cual varía con la etnia⁸⁴. La expresión de estos alelos delecionados parece ser diferencialmente regulada⁸⁵ y tiene consecuencias clínicas que explican el riesgo diferencial a varias patologías, incluyendo cáncer.

En la familia GSTT (τ) se han identificado dos genes, localizados en el cromosoma 22 (q11.2), GSTT1 y GSTT2^{86,87}. Los principales sustratos de GSTT1 son diclorometano, óxido de etileno, 1,3-butadieno y etano, contenidos en el humo del cigarrillo⁸⁸. Además, GSTT1, GSTM1 y probablemente GSTA1, están involucradas en el metabolismo de hidroperóxidos lipídicos, evidencia indirecta de su participación en enfermedades asociadas a estrés oxidativo^{78,89}. El genotipo GSTT1 nulo (ausencia de actividad) se presenta en aproximadamente 38% de la población británica⁹⁰.

GSTP1 (π) al igual que GSTM1, es muy activa en la desintoxicación de metabolitos de HAPs⁹¹. El gen ha sido localizado en el cromosoma 11q13, cerca de algunos proto-oncogenes⁹².

Susceptibilidad étnica a cáncer y polimorfismos metabólicos. Varios polimorfismos metabólicos se encontrarían diferencialmente asociados con un aumento en el riesgo a cáncer^{13,93}, incluidos los de pulmón⁴, mama^{94,95}, próstata^{15,96-98}, estómago⁵⁵ y colon⁹⁹ en diferentes poblaciones. En la Tabla 3 se muestra un resumen de la información

Tabla 3. Estudios de asociación entre variantes alélicas de enzimas de biotransformación CYP1A1, CYP2E1 y GSTs con cáncer pulmonar a nivel mundial

Población	Alelo	Frecuencia alélica controles (%)	Frecuencia alélica pacientes (%)	Tamaño de la muestra (controles/pacientes)	OR (95% CI)	Referencias
Alemania	CYP1A1*4	2,9	2,9	314/157	NS	Cascorbi et al, 1996 ³⁷
Chile	GSTM1nulo	24	43	174/60	2,46 (1,25-4,82)	Quiñones et al, 2001 ¹⁶
	CYP1A1* 2A	25	44	174/60	4,10 (1,8-9,0)	Quiñones et al, 2001
	CYP1A1* 2C	33	46	174/60	2,4 (1,1-5,3)	Quiñones et al, 2001
	CYP2E1*5B	16	12	174/60	NS	Quiñones et al, 2001
	CYP2E1*6	21	22	174/60	NS	Quiñones et al, 2001
	GSTT1nulo	10,9	6	132/103	NS	Cáceres et al, 2004 ⁹⁸
China	CYP1A1*2A	ND	ND	131/91	NS	Wang B et al, 2004 ¹⁴³
	CYP1A1*2A	35,6	42,6	404/217	2,0 (1,4-2,8)	Song et al, 2001 ¹⁴⁴
	CYP1A1*2C	25,6	34,2	404/217	1,9(1,3-2,7)	Song et al, 2001
	GSTM1nulo	51	71	364/207	2,34 (1,63-3,35)	Sun et al, 1997 ¹⁴⁵
	GSTM1nulo	66	64	122/76	NS	Persson et al, 1999 ¹⁴⁶
Eslovaquia	GSTM1nulo	59	49,6	248/117	1,7 (1,0-2,7)	Salagovic et al, 1998 ¹⁴⁷
España	GSTM1nulo	50	58	312/160	NS	To-Figueras et al, 1997 ¹⁴⁸
Estados Unidos (afroamericanos)	GSTM1nulo	23	22	132/108	NS	Kelsey et al, 1997 ¹⁴⁹
	GSTT1nulo	22	25	132/108	NS	Kelsey et al, 1997
	CYP1A1* 2A	5,8	1,8	137/109	NS	Ishibe et al, 1997 ¹⁵⁰
	CYP2E1*6	13,2	10,9	114/92	NS	Wu et al, 1997
Estados Unidos (caucásicos)	CYP1A1*2A	16	18	446/416	1,5 (1,0-2,3)	García-Closas et al, 1997 ¹⁰²
Estados Unidos (hispanos)	GSTM1nulo	40	55	146/60	1,8 (1,0-3,3)	Kelsey et al, 1997
	GSTT1nulo	12	17	146/60	NS	Kelsey et al, 1997
	CYP1A1*2A	14,4	16,5	158/62	NS	Ishibe et al, 1997
	CYP2E1*6	29,3	13,3	92/45	14,0 (1,9-101,5)	Wu et al, 1997 ¹⁵¹
Brasil	GSTM1nulo	43,8	54	122/121	NS	Malats et al, 2000 ¹⁵²
	GSTT1nulo	26,2	36,3	122/121	NS	Malats et al, 2000
	CYP1A1*2B	ND	ND	108/99	2,26 (1,14-4,47)	Hamada G et al, 1995 ¹⁰⁸
	CYP2E1*5B	ND	ND	108/99	NS	Hamada G et al, 1995
Finlandia	GSTM1nulo	43,7	52,9	62/73	NS	Hirvonen et al, 1993 ¹⁵³
	GSTM1nulo	46,6	48	294/208	NS	Saarikoski et al, 1998 ¹⁵⁴
	GSTT1nulo	12,7	13,3	294/208	NS	Saarikoski et al, 1998
Francia	GSTM1nulo	ND	ND	172/150	NS	Jourenkova et al, 1997 ¹⁵⁵
	GSTT1nulo	ND	ND	172/150	NS	Jourenkova et al, 1997
Grecia	CYP1A1*2A	1,69	4,1	178/122	NS	Dialyna I et al, 2003 ¹⁵⁶
	GSTM1nulo	54	52	178/122	NS	Dialyna I et al, 2003
	GSTT1nulo	11	17	178/122	NS	Dialyna I et al, 2003
Inglaterra	GSTM1nulo	54,7	47,2	129/108	NS	Deakin et al, 1996 ¹⁵⁷
	GSTM1nulo	53	65	384/111	NS	Harrison et al, 1997 ¹⁵⁸
	GSTT1nulo	14	15,7	128/106	NS	Deakin et al, 1996
Japón	GSTM1nulo	45,3	60,7	201/178	1,87 (1,2-2,9)	Kihara et al, 1994 ¹⁵⁹
	CYP1A1*2A	10,6	16,9	375/267	S	Okada et al, 1994 ¹⁶⁰
	CYP2E1*6	4,1	9,4	612/53 2	2,5 (0,9-6,5)	Oyama et al, 1997 ¹⁶¹
	CYP1A1*2A	17,8	16,5	185/97	NS	Kihara et al, 1995 ¹⁰¹
Portugal	GSTM1nulo	52	44	84/98	NS	Moreira et al, 1996 ¹⁶²
Suecia	GSTM1nulo	50,3	45,6	161/84	NS	Nyberg et al, 1997 ¹⁶³
	GSTM1nulo	54,7	54,8	530/524	NS	Alexandrie AK et al, 2004 ¹⁶⁴
	GSTT1nulo	14	13	530/524	NS	Alexandrie AK et al, 2004
	CYP1A1*2A	10,6	11,1	530/524	NS	Alexandrie AK et al, 2004

ND: No existen datos reportados; NS: La diferencia observada es no significativa; S: Diferencia significativa, OR: Odds Ratio.

de la literatura en relación con los polimorfismos de los genes CYP1A1, CYP2E1, GSTs y cáncer pulmonar de acuerdo a la etnia. Los datos informados muestran una gran variabilidad en la frecuencia de estas variantes alélicas, que parece depender del perfil genético de las poblaciones estudiadas. Por otro lado, numerosos estudios no han encontrado asociaciones significativas entre estas variantes y la patología, por lo que resulta indispensable realizar más investigaciones en este aspecto, con mayor número de individuos y mejor caracterización étnica, de modo de establecer la efectiva utilidad de estos potenciales biomarcadores de susceptibilidad a cáncer.

Recientemente, Neber y Roe han revisado algunos aspectos de las diferencias genéticas en toxicidad y cáncer, indicando que el polimorfismo MspI de CYP1A1 puede explicar la predisposición genética a riesgo de cáncer por causas medioambientales sólo en japoneses y no en otras etnias⁹³. Discrepamos de esta aseveración, pues hemos demostrado una correlación positiva entre el polimorfismo MspI con cáncer pulmonar y prostático en la población chilena^{4,15}.

Por otra parte, personas que poseen genotipos nulos de GSTμ (GSTM1*0) y GST000 (GSTT1*0) no son capaces de desintoxicar varios metabolitos carcinogénicos, presentando un riesgo incrementado en algunos tipos de cánceres⁸. En el caso de GST000 esto es contradictorio, debido a la capacidad de esta enzima de activar algunas sustancias a compuestos tóxicos, incluidos varios solventes¹⁰⁰.

El alelo M1 de CYP1A1, combinado con GSTM1 nulo, se ha asociado con un mayor riesgo a desarrollar cáncer pulmonar entre japoneses, chilenos y caucásicos^{4,101,102}, sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación¹⁰³⁻¹⁰⁵.

La asociación de polimorfismos en CYP2E1 con cáncer aún no es clara y los resultados son controvertidos. Existen estudios que no muestran asociación en poblaciones de Japón¹⁰⁶, Estados Unidos¹⁰⁷, Brasil¹⁰⁸, Finlandia³⁹ y Chile⁴ y otros que han encontrado correlaciones en chinos, suecos y coreanos¹⁰⁹⁻¹¹³.

DISCUSIÓN

El Proyecto Genoma Humano ha puesto de manifiesto que los genomas de dos personas distintas

coinciden en 99,9% de sus bases nitrogenadas. En otras palabras, la variación en 0,1% del genoma es lo que diferencia genéticamente a dos personas. Así, mediante la comparación de los genomas de diferentes individuos, se podrá establecer la predisposición genética a ciertas enfermedades e identificar mutaciones y variantes que puedan explicar las diferencias entre las respuestas individuales ante las enfermedades y los tratamientos¹¹⁴.

En la terapia frente a una enfermedad, el médico debe observar atentamente la variabilidad interindividual, la cual va intrínsecamente ligada a las características genéticas del sujeto y está modulada por factores fisiológicos, patológicos y ambientales.

En particular, la susceptibilidad individual a cáncer está dada por la combinación entre las características genéticas y la exposición a carcinógenos químicos⁹³. Diferencias genéticas en la regulación, expresión y actividad de las enzimas de fase I y II del metabolismo de xenobióticos, pueden ser factores cruciales para definir esta susceptibilidad, debido a la producción de mayor o menor cantidad de metabolitos¹¹⁵.

Las investigaciones hasta ahora realizadas, muestran que genotipos o alelos asociados en un estudio con un proceso tumoral, en otro no lo están. Esta diferencia se podría explicar, por tres razones: 1) diferencias étnicas, que pueden producir variación en la expresión de enzimas que activan o inactivan carcinógenos medioambientales¹¹⁶, 2) falta de asociación debido al análisis de grupos muy pequeños o pruebas estadísticas inadecuadas para analizar bajas frecuencias en poblaciones¹¹⁷⁻¹¹⁹, y 3) ligamiento de polimorfismos, que pueden explicar más acertadamente la susceptibilidad a cáncer^{97,98}.

Por otro lado, el problema de definir apropiadamente la etnia dificulta la obtención de resultados consistentes. Por ejemplo, no es claro si noruegos y griegos representan un genotipo caucásico clásico, o en los asiáticos, cuál es el genotipo representativo. Esto también ocurre en aborígenes, debido a que no hay una metodología apropiada para definir genéticamente las poblaciones, dado el alto grado de mezcla interracial. Se observa un modelo similar en africanos, donde hay una alta diversidad genética.

Los resultados de asociación de variantes genéticas en enzimas de biotransformación y cáncer, son contradictorios. Aunque se ha observado que

varios polimorfismos en enzimas metabólicas influyen la susceptibilidad a cáncer, no está claro, por qué un genotipo se asocia a un cáncer y no a otro. Al respecto, Wielandt y cols (2004), informaron diferencias significativas en la frecuencia de variantes genéticas en el gen resistencia múltiple a drogas (MDR1), lo que estaría explicado por diversidad étnica de la población chilena¹¹⁶.

Es indudable que dado el carácter multifactorial del cáncer, el análisis de una o dos variantes genéticas de enzimas asociadas al metabolismo de cancerígenos, no será suficiente como herramienta de evaluación de susceptibilidad. Es por ello que la farmacogenética persigue la búsqueda y evaluación de múltiples factores o biomarcadores que en su conjunto describan en mejor forma el potencial genético-metabólico individual frente a cancerígenos. En este contexto, paralelamente se estudian variantes alélicas de antioncogenes, enzimas de reparación y genes de resistencia a drogas^{116,120-127}. Asimismo, otro aspecto de gran interés es el estudio de aquellas enzimas de biotransformación específicamente asociadas al metabolismo de los más de 100 agentes químicos utilizados en quimioterapia. Con estos estudios se busca explicar el porqué de una respuesta exacerbada o disminuida de los pacientes y, al mismo tiempo, dirigir la investigación clínica hacia la búsqueda de protocolos de quimioterapia individualizada. El conocimiento de los patrones de

expresión de enzimas involucradas en el metabolismo y de proteínas de transporte de fármacos anticancerígenos, permitirá predecir los efectos de éstos y diseñar esquemas de tratamiento que aumenten la eficiencia, disminuyan los efectos adversos y bajen los costos involucrados.

La farmacogenética tiene importantes implicancias clínicas puesto que un médico debe considerar, cuando prescribe un medicamento, que la capacidad inherente de eliminación de éste, varía entre pacientes. Un paciente con metabolismo rápido requerirá dosis más altas y más frecuentes para alcanzar concentraciones terapéuticas y un paciente con metabolismo lento, requerirá dosis más bajas y menos frecuentes para evitar toxicidad, sobre todo para medicamentos con estrecho margen de seguridad. Esto mismo ocurre frente a un agente carcinogénico y podría explicar el porqué de la aparición de la enfermedad en personas poco expuestas.

Las correlaciones entre variantes genéticas de enzimas de biotransformación, exposición medioambiental, respuesta a quimioterapia y susceptibilidad a cáncer, constituyen un área excitante y prometedora de investigación básico-clínica que permitirá una mejor comprensión de por qué individuos con un grupo de genes casi idénticos pueden ser variables en su respuesta a agentes tóxicos, farmacológicos y en la generación de numerosas patologías, en particular del cáncer.

REFERENCIAS

1. LARES-ASSEFF I, TRUJILLO-JIMÉNEZ F. [Pharmacogenetics and its importance in the clinical]. *Gac Med Mex* 2001; 137: 227-36.
2. MEYER UA. Genotype or phenotype: the definition of a pharmacogenetic polymorphism. *Pharmacogenetics* 1991; 1: 66-7.
3. MCLEOD HL, EVANS WE. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 101-21.
4. QUIÑONES L, LUCAS D, GODOY J, CÁCERES D, BERTHOU F, VARELA N ET AL. CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 genetic polymorphisms. The effect of single and combined genotypes on lung cancer susceptibility in Chilean people. *Cancer Lett* 2001; 174: 35-44.
5. MATTHIAS C, BOCKMUHL U, JAHNKE V, JONES PW, HAYES JD, ALLDERSEA J ET AL. Polymorphism in cytochrome P450 CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1 and glutathione S-transferase, GSTM1, GSTM3, GSTT1 and susceptibility to tobacco-related cancers: studies in upper aerodigestive tract cancers. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 91-100.
6. KATO T, KANEKO S, BOISSY R, WATSON M, IKEMURA K, BELL DA. A pilot study testing the association between N-acetyltransferases 1 and 2 and risk of oral squamous cell carcinoma in Japanese people. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1803-7.
7. KIYOHARA C, YAMAMURA KI, NAKANISHI Y, TAKAYAMA K, HARA N. Polymorphism in GSTM1, GSTT1, and GSTP1 and Susceptibility to Lung Cancer in a Japanese Population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2000; 1: 293-8.
8. ROLLINSON S, RODDAM P, KANE E, ROMAN E, CARTWRIGHT R, JACK A ET AL. Polymorphic variation within the glutathione S-transferase genes

- and risk of adult acute leukaemia. *Carcinogenesis* 2000; 21: 43-7.
9. RAUNIO H, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K, ANTILA S, HIETANEN E, HIRVONEN A, PELKONEN O. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility, a review. *Gene* 1995; 159: 113-21.
10. NEBERT DW, MCKINNON RA, PUGA A. Human drug-metabolizing enzyme polymorphisms: effects on risk of toxicity and cancer. *DNA Cell Biol* 1996; 15: 273-80.
11. HENGSTLER JG, ARAND M, HERRERO ME, OESCH F. Polymorphisms of N-acetyltransferases, glutathione S-transferases, microsomal epoxide hydrolase and sulfotransferases: influence on cancer susceptibility. *Recent Results Cancer Res* 1998; 154: 47-85.
12. CLAPPER ML. Genetic polymorphism and cancer risk. *Curr Oncol Rep* 2000; 2: 251-6.
13. AU WW. Life style factors and acquired susceptibility to environmental disease. *Int J Hyg Environ Health* 2001; 204: 17-22.
14. VAINIO H. Use of biomarkers—new frontiers in occupational toxicology and epidemiology. *Toxicol Lett* 1998; 102-103: 581-9.
15. ACEVEDO C, OPAZO JL, HUIDOBRO C, CABEZAS J, ITURRIETA J, QUIÑONES L. Positive correlation between single or combined genotypes of CYP1A1 and GSTM1 in relation to prostate cancer in Chilean people. *Prostate* 2003; 57: 111-7.
16. QUIÑONES L, LUCAS D, GODOY J, CÁCERES D, BERTHOU F, VARELA N ET AL. CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 genetic polymorphisms. The effect of single and combined genotypes on lung cancer susceptibility in Chilean people. *Cancer Lett* 2001; 174: 35-44.
17. QUIÑONES L, GIL L. Induction of rat hepatic P4501A1 by organic extracts from airborne particulate matter in Santiago, Chile. *Xenobiotica* 1995; 25: 81-9.
18. STRANGE RC, SPITERI MA, RAMACHANDRAN S, FRYER AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res* 2001; 482: 21-6.
19. STEPHENS EA, TAYLOR JA, KAPLAN N, YANG CH, HSIEH LL, LUCIER GW ET AL. Ethnic variation in the CYP2E1 gene: polymorphism analysis of 695 African-Americans, European-Americans and Taiwanese. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 185-92.
20. LUCAS D, MENEZ C, GIRRE C, BERTHOU F, BODENEZ P, JOANNET I ET AL. Cytochrome P450 2E1 genotype and chlorzoxazone metabolism in healthy and alcoholic Caucasian subjects. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 298-304.
21. GARTE S. The role of ethnicity in cancer susceptibility gene polymorphisms: the example of CYP1A1. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1329-32.
22. MUÑOZ S, VOLLRATH V, VALLEJOS MP, MIQUEL JF, COVARRUBIAS C, RADDATZ A ET AL. Genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP1A1 and CYP2E1 in the South-Amerindian population of Chile. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 343-51.
23. QUIÑONES 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: 167-71.
24. ORELLANA M, GUAJARDO V. [Cytochrome P450 activity and its alteration in different diseases]. *Rev Méd Chil* 2004; 132: 85-94.
25. LIN JH, LU AY. Interindividual variability in inhibition and induction of cytochrome P450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 535-67.
26. STIBOROVA M, FREI E, HODEK P, WIESSLER M, SCHMEISER HH. Human hepatic and renal microsomes, cytochromes P450 1A1/2, NADPH:cytochrome P450 reductase and prostaglandin H synthase mediate the formation of aristolochic acid-DNA adducts found in patients with urothelial cancer. *Int J Cancer* 2005; 113: 189-97.
27. SPINK BC, HUSSAIN MM, KATZ BH, EISELE L, SPINK DC. Transient induction of cytochromes P450 1A1 and 1B1 in MCF-7 human breast cancer cells by indirubin. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 2313-21.
28. BACHMANN KA. The Cytochrome P450 Enzymes of Hepatic Drug Metabolism: How are their Activities Assessed In Vivo, and what is their Clinical Relevance? *Am J Ther* 1996; 3: 150-71.
29. WEDLUND PJ, KIMURA S, GONZÁLEZ FJ, NEBERT DW. 1462V mutation in the human CYP1A1 gene: lack of correlation with either the Msp I 1.9 kb (M2) allele or CYP1A1 inducibility in a three-generation family of east Mediterranean descent. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 21-6.
30. JACQUET M, LAMBERT V, BAUDOUX E, MULLER M, KREMERS P, GIELEN J. Correlation between P450 CYP1A1 inducibility, MspI genotype and lung cancer incidence. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1701-6.

31. SHIMADA T, YUN CH, YAMAZAKI H, GAUTIER JC, BEAUNE PH, GUENGERICH FP. Characterization of human lung microsomal cytochrome P-450 1A1 and its role in the oxidation of chemical carcinogens. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 856-64.
32. HAZRA A, GROSSMAN HB, ZHU Y, LUO S, SPITZ MR, WU X. Benzo[a]pyrene diol epoxide-induced 9p21 aberrations associated with genetic predisposition to bladder cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 41: 330-8.
33. KOURI RE, MCKINNEY CE, SLOMIANY DJ, SNODGRASS DR, WRAY NP, MCLEMORE TL. Positive correlation between high aryl hydrocarbon hydroxylase activity and primary lung cancer as analyzed in cryopreserved lymphocytes. *Cancer Res* 1982; 42: 5030-7.
34. KAWAJIRI K, WATANABE J, GOTOH O, TAGASHIRA Y, SOGAWA K, FUJII-KURIYAMA Y. Structure and drug inducibility of the human cytochrome P-450c gene. *Eur J Biochem* 1986; 159: 219-25.
35. CROFTS F, COSMA GN, CURRIE D, TAIOLI E, TONIOLO P, GARTE SJ. A novel CYP1A1 gene polymorphism in African-Americans. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1729-31.
36. GARTE SJ, TRACHMAN J, CROFTS F, TONIOLO P, BUXBAUM J, BAYO S ET AL. Distribution of composite CYP1A1 genotypes in Africans, African-Americans and Caucasians. *Hum Hered* 1996; 46: 121-7.
37. CASCORBI I, BROCKMOLLER J, ROOTS I. A C4887A polymorphism in exon 7 of human CYP1A1: population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility. *Cancer Res* 1996; 56: 4965-9.
38. AYNACIOGLU AS, CASCORBI I, MROZIKIEWICZ PM, ROOTS I. High frequency of CYP1A1 mutations in a Turkish population. *Arch Toxicol* 1998; 72: 215-8.
39. HIRVONEN A, HUSGAFVEL-PURSIANEN K, ANTILA S, KARJALAINEN A, SORSA M, VAINIO H. Metabolic cytochrome P450 genotypes and assessment of individual susceptibility to lung cancer. *Pharmacogenetics* 1992; 2: 259-63.
40. BUCH S, KOTEKAR A, KAWLE D, BHISEY R. Polymorphisms at CYP and GST gene loci. Prevalence in the Indian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 553-5.
41. GASPAR PA, KVITKO K, PAPADOPOLIS LG, HUTZ MH, WEIMER TA. High frequency of CYP1A1*2C allele in Brazilian populations. *Hum Biol* 2002; 74: 235-42.
42. DANDARA C, SAYI J, MASIMIREMBWA CM, MAGIMBA A, KAAYA S, DE SOMMERS K ET AL. Genetic polymorphism of cytochrome P450 1A1 (Cyp1A1) and glutathione transferases (M1, T1 and P1) among Africans. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 952-7.
43. VALENZUELA CY, CARVAJAL T, MARINKOVIC K. [Differences in hematologic variables according to ABO blood group]. *Rev Méd Chil* 1988; 116: 981-4.
44. LANDI MT, BERTAZZI PA, SHIELDS PG, CLARK G, LUCIER GW, GARTE SJ ET AL. Association between CYP1A1 genotype, mRNA expression and enzymatic activity in humans. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 242-6.
45. SAPUNAR J, BRAVO P, SCHNEIDER H, JIMÉNEZ M. [Is Mapuche ethnicity a risk factor for hip fracture in aged?]. *Rev Méd Chil* 2003; 131: 1135-41.
46. CARMELLA SG, BORUKHOVA A, AKERKAR SA, HECHT SS. Analysis of human urine for pyridine-N-oxide metabolites of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, a tobacco-specific lung carcinogen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 113-20.
47. JOHANSSON I, INGELMAN-SUNDBERG M. Benzene metabolism by ethanol-, acetone-, and benzene-inducible cytochrome P-450 (IIE1) in rat and rabbit liver microsomes. *Cancer Res* 1988; 48: 5387-90.
48. THOMAS PE, BANDIERA S, MAINES SL, RYAN DE, LEVIN W. Regulation of cytochrome P-450j, a high-affinity N-nitrosodimethylamine demethylase, in rat hepatic microsomes. *Biochemistry* 1987; 26: 2280-9.
49. GUENGERICH FP, SHIMADA T. Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P-450 enzymes. *Chem Res Toxicol* 1991; 4: 391-407.
50. YANG CS, TU YY, KOOP DR, COON MJ. Metabolism of nitrosamines by purified rabbit liver cytochrome P-450 isozymes. *Cancer Res* 1985; 45: 1140-5.
51. YANG CS, YOO JS, ISHIZAKI H, HONG JY. Cytochrome P450IIE1: roles in nitrosamine metabolism and mechanisms of regulation. *Drug Metab Rev* 1990; 22: 147-59.
52. NIEUSMA JL, CLAFFEY DJ, KOOP DR, CHEN W, PETER RM, NELSON SD ET AL. Oxidation of 1,3-butadiene to (R)- and (S)-butadiene monoxide by purified recombinant cytochrome P450 2E1 from rabbit, rat and human. *Toxicol Lett* 1998; 95: 123-9.

53. JACKSON TE, LILLY PD, RECIO L, SCHLOSSER PM, MEDINSKY MA. Inhibition of cytochrome P450 2E1 decreases, but does not eliminate, genotoxicity mediated by 1,3-butadiene. *Toxicol Sci* 2000; 55: 266-73.
54. CAI L, YU SZ, ZHAN ZF. Cytochrome P450 2E1 genetic polymorphism and gastric cancer in Changle, Fujian Province. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 792-5.
55. WU MS, CHEN CJ, LIN MT, WANG HP, SHUN CT, SHEU JC ET AL. Genetic polymorphisms of cytochrome p450 2E1, glutathione S-transferase M1 and T1, and susceptibility to gastric carcinoma in Taiwan. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 338-43.
56. KOOP DR, CASAZZA JP. Identification of ethanol-inducible P-450 isozyme 3a as the acetone and acetol monooxygenase of rabbit microsomes. *J Biol Chem* 1985; 260: 13607-12.
57. KOOP DR, COON MJ. Ethanol oxidation and toxicity: role of alcohol P-450 oxygenase. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10 (6 Suppl): 44S-49S.
58. BRADY JF, LEE MJ, LI M, ISHIZAKI H, YANG CS. Diethyl ether as a substrate for acetone/ethanol-inducible cytochrome P-450 and as an inducer for cytochrome(s) P-450. *Mol Pharmacol* 1988; 33: 148-54.
59. GUENGERICH FP, KIM DH, IWASAKI M. Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol* 1991; 4: 168-79.
60. PETER R, BOCKER R, BEAUNE PH, IWASAKI M, GUENGERICH FP, YANG CS. Hydroxylation of chlorzoxazone as a specific probe for human liver cytochrome P-450IIE1. *Chem Res Toxicol* 1990; 3: 566-73.
61. LECLERCQ I, DESAGER JP, HORSMANS Y. Inhibition of chlorzoxazone metabolism, a clinical probe for CYP2E1, by a single ingestion of watercress. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 144-9.
62. KHARASCH ED, THUMMEL KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 795-807.
63. GEBHARDT AC, LUCAS D, MENEZ JF, SEITZ HK. Chlormethiazole inhibition of cytochrome P450 2E1 as assessed by chlorzoxazone hydroxylation in humans. *Hepatology* 1997; 26: 957-61.
64. GIRRE C, LUCAS D, HISPARD E, MENEZ C, DALLY S, MENEZ JF. Assessment of cytochrome P4502E1 induction in alcoholic patients by chlorzoxazone pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1503-8.
65. O'SHEA D, DAVIS SN, KIM RB, WILKINSON GR. Effect of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 359-67.
66. DILGER K, METZLER J, BODE JC, KLOTZ U. CYP2E1 activity in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1997; 27: 1009-14.
67. LIEBER CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997; 77: 517-44.
68. HAYASHI S, WATANABE J, KAWAJIRI K. Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450IIE1 gene. *J Biochem (Tokyo)* 1991; 110: 559-65.
69. WATANABE J, HAYASHI S, KAWAJIRI K. Different regulation and expression of the human CYP2E1 gene due to the RsaI polymorphism in the 5'-flanking region. *J Biochem (Tokyo)* 1994; 116: 321-6.
70. MANNERVIK B. The isoenzymes of glutathione transferase. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1985; 57: 357-417.
71. BOARD PG, BAKER RT, CHELVANAYAGAM G, JERMIIN LS. Zeta, a novel class of glutathione transferases in a range of species from plants to humans. *Biochem J* 1997; 328 (Pt 3): 929-35.
72. KANAOKA Y, FUJIMORI K, KIKUNO R, SAKAGUCHI Y, URADE Y, HAYAISHI O. Structure and chromosomal localization of human and mouse genes for hematopoietic prostaglandin D synthase. Conservation of the ancestral genomic structure of sigma-class glutathione S-transferase. *Eur J Biochem* 2000; 267: 3315-22.
73. PEMBLE SE, WARDLE AF, TAYLOR JB. Glutathione S-transferase class Kappa: characterization by the cloning of rat mitochondrial GST and identification of a human homologue. *Biochem J* 1996; 319 (Pt 3): 749-54.
74. BOARD PG, COGGAN M, CHELVANAYAGAM G, EASTEAL S, JERMIIN LS, SCHULTE GK ET AL. Identification, characterization, and crystal structure of the Omega class glutathione transferases. *J Biol Chem* 2000; 275: 24798-806.
75. HUSSEY AJ, HAYES JD. Characterization of a human class-Theta glutathione S-transferase

- with activity towards 1-menaphthyl sulphate. *Biochem J* 1992; 286 (Pt 3): 929-35.
76. GSUR A, HAIDINGER G, HINTEREGGER S, BERNHOFER G, SCHATZL G, MADERSBACHER S ET AL. Polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTP1, GSTM1 and GSTT1) and prostate-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 95: 152-5.
77. HAYES JD, STRANGE RC. Potential contribution of the glutathione S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress. *Free Radic Res* 1995; 22: 193-207.
78. HURST R, BAO Y, JEMTH P, MANNERVIK B, WILLIAMSON G. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase activity of human glutathione transferases. *Biochem J* 1998; 332 (Pt 1): 97-100.
79. HAYES JD, STRANGE RC. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology* 2000; 61: 154-66.
80. BREDSCHNEIDER M, KLEIN K, MURDTER TE, MARX C, EICHELBAUM M, NUSSLER AK ET AL. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase A1, the major glutathione S-transferase in human liver: consequences for enzyme expression and busulfan conjugation. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 479-87.
81. KETTERER B, HARRIS JM, TALASKA G, MEYER DJ, PEMBLE SE, TAYLOR JB ET AL. The human glutathione S-transferase supergene family, its polymorphism, and its effects on susceptibility to lung cancer. *Environ Health Perspect* 1992; 98: 87-94.
82. HARADA S, ABEI M, TANAKA N, AGARWAL DP, GOEDDE HW. Liver glutathione S-transferase polymorphism in Japanese and its pharmacogenetic importance. *Hum Genet* 1987; 75: 322-5.
83. SEIDEGARD J, PERO RW. The genetic variation and the expression of human glutathione transferase mu. *Klin Wochenschr* 1988; 66 Suppl 11: 125-6.
84. LIN D, MEYER DJ, KETTERER B, LANG NP, KADLUBAR FF. Effects of human and rat glutathione S-transferases on the covalent DNA binding of the N-acetoxy derivatives of heterocyclic amine carcinogens *in vitro*: a possible mechanism of organ specificity in their carcinogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4920-6.
85. STRANGE RC, LEAR JT, FRYER AA. Polymorphism in glutathione S-transferase *loci* as a risk factor for common cancers. *Arch Toxicol Suppl* 1998; 20: 419-28.
86. COGGAN M, WHITBREAD L, WHITTINGTON A, BOARD P. Structure and organization of the human theta-class glutathione S-transferase and D-dopachrome tautomerase gene complex. *Biochem J* 1998; 334 (Pt 3): 617-23.
87. REBBECK TR, WALKER AH, JAFFE JM, WHITE DL, WEIN AJ, MALKOWICZ SB. Glutathione S-transferase-mu (GSTM1) and -theta (GSTT1) genotypes in the etiology of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(4 Pt 1): 283-7.
88. LANDI S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat Res* 2000; 463: 247-83.
89. YANG Y, SHARMA R, ZIMNIAK P, AWASTHI YC. Role of alpha class glutathione S-transferases as antioxidant enzymes in rodent tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 182: 105-15.
90. PEMBLE S, SCHROEDER KR, SPENCER SR, MEYER DJ, HALLIER E, BOLT HM ET AL. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994; 300 (Pt 1): 271-6.
91. HU X, SINGH SV. Differential catalytic efficiency and enantioselectivity of murine glutathione S-transferase isoenzymes in the glutathione conjugation of carcinogenic anti-diol epoxides of chrysene and benzo(g) chrysene. *Arch Biochem Biophys* 1997; 345: 318-24.
92. SMITH CM, WELLS SA, GERHARD DS. Mapping eight new polymorphisms in 11q13 in the vicinity of multiple endocrine neoplasia type 1: identification of a new distal recombinant. *Hum Genet* 1995; 96: 377-87.
93. NEBER DW, ROE AL. Ethnic and genetic differences in metabolism genes and risk of toxicity and cancer. *Sci Total Environ* 2001; 274: 93-102.
94. DIALYNA IA, ARVANITIS DA, SPANDIDOS DA. Genetic polymorphisms and transcriptional pattern analysis of CYP1A1, AhR, GSTM1, GSTP1 and GSTT1 genes in breast cancer. *Int J Mol Med* 2001; 8: 79-87.
95. MITRUNEN K, JOURENKOVA N, KATAJA V, ESKELINEN M, KOSMA VM, BENHAMOU S ET AL. Glutathione S-transferase M1, M3, P1, and T1 genetic polymorphisms and susceptibility to breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 229-36.
96. MURATA M, WATANABE M, YAMANAKA M, KUBOTA Y, ITO H, NAGAO M ET AL. Genetic polymorphisms in cytochrome P450 (CYP) 1A1, CYP1A2, CYP2E1, glutathione S-transferase (GST) M1 and GSTT1 and susceptibility to prostate cancer in the Japanese population. *Cancer Lett* 2001; 165: 171-7.

97. CÁCERES D, ITURRIETA J, ACEVEDO C, HUIDOBRO C, VARELA N, ESCALA M ET AL. [Gene-gene and gene-environment interactions as modifier factors of prostatic cancer risk: «a case-only» design study]. *Rev Méd Chil* 2004; 132: 961-70.
98. CÁCERES D, ITURRIETA J, ACEVEDO C, HUIDOBRO C, VARELA N, QUINONES L. Relationship among metabolizing genes, smoking and alcohol use as modifier factors on prostate cancer risk: Exploring some gene-gene and gene-environment interactions. *European Journal of Epidemiology* 2005; 20: 78-88.
99. KISS I, SANDOR J, EMBER I. Allelic polymorphism of GSTM1 and NAT2 genes modifies dietary-induced DNA damage in colorectal mucosa. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 429-32.
100. SHERRATT PJ, PULFORD DJ, HARRISON DJ, GREEN T, HAYES JD. Evidence that human class Theta glutathione S-transferase T1-1 can catalyse the activation of dichloromethane, a liver and lung carcinogen in the mouse. Comparison of the tissue distribution of GST T1-1 with that of classes Alpha, Mu and Pi GST in human. *Biochem J* 1997; 326 (Pt 3): 837-46.
101. KIHARA M, NODA K. Risk of smoking for squamous and small cell carcinomas of the lung modulated by combinations of CYP1A1 and GSTM1 gene polymorphisms in a Japanese population. *Carcinogenesis* 1995; 16: 2331-6.
102. GARCÍA-CLOSAS M, KELSEY KT, WIENCKE JK, XU X, WAIN JC, CHRISTIANI DC. A case-control study of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferase M1, cigarette smoking and lung cancer susceptibility (Massachusetts, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 544-53.
103. AKTAS D, HASCICEK M, SOZEN S, OZEN H, TUNCBILEK E. CYP1A1 and GSTM1 polymorphic genotypes in patients with prostate cancer in a Turkish population. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 154: 81-5.
104. YANG XR, WACHOLDER S, XU Z, DEAN M, CLARK V, GOLD B ET AL. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in relation to lung cancer risk in Chinese women. *Cancer Lett* 2004; 214: 197-204.
105. CHENG YJ, CHIEN YC, HILDESHEIM A, HSU MM, CHEN IH, CHUANG J ET AL. No association between genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT2, and nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 179-80.
106. WATANABE J, YANG JP, EGUCHI H, HAYASHI S, IMAI K, NAKACHI K ET AL. An Rsa I polymorphism in the CYP2E1 gene does not affect lung cancer risk in a Japanese population. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 245-8.
107. KATO S, SHIELDS PG, CAPORASO NE, HOOVER RN, TRUMP BF, SUGIMURA H ET AL. Cytochrome P450IIE1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. *Cancer Res* 1992; 52: 6712-5.
108. HAMADA GS, SUGIMURA H, SUZUKI I, NAGURA K, KIYOKAWA E, IWASE T ET AL. The heme-binding region polymorphism of cytochrome P450IA1 (CypIA1), rather than the RsaI polymorphism of IIE1 (CypIIE1), is associated with lung cancer in Rio de Janeiro. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 63-7.
109. WANG J, DENG Y, LI L, KURIKI K, DING J, PAN X ET AL. Association of GSTM1, CYP1A1 and CYP2E1 genetic polymorphisms with susceptibility to lung adenocarcinoma: a case-control study in Chinese population. *Cancer Sci* 2003; 94: 448-52.
110. TAN W, SONG N, WANG GQ, LIU Q, TANG HJ, KADLUBAR FF ET AL. Impact of genetic polymorphisms in cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferases M1, T1, and P1 on susceptibility to esophageal cancer among high-risk individuals in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 551-6.
111. PARK GT, LEE OY, KWON SJ, LEE CG, YOON BC, HAHM JS ET AL. Analysis of CYP2E1 polymorphism for the determination of genetic susceptibility to gastric cancer in Koreans. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1257-63.
112. PERSSON I, JOHANSSON I, BERGLING H, DAHL ML, SEIDEGARD J, RYLANDER R ET AL. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 in a Swedish population. Relationship to incidence of lung cancer. *FEBS Lett* 1993; 319: 207-11.
113. EL-ZEIN R, ZWISCHENBERGER JB, WOOD TG, ABDELRAHMAN SZ, BREKELBAUM C, AU WW. Combined genetic polymorphism and risk for development of lung cancer. *Mutat Res* 1997; 38: 189-200.
114. FURNESS LM, HENRICHWARK S, EGERTON M. Expression databases—resources for pharmacogenomic R&D. *Pharmacogenomics* 2000; 1: 281-8.
115. GARTE S, GASPARI L, ALEXANDRIE AK, AMBROSONE C, AUTRUP H, AUTRUP JL ET AL. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1239-48.

116. WIELANDT AM, VOLLRATH V, CHIANALE J. [Polymorphisms of the multiple drug resistance gene (MDR1) in Mapuche, Mestizo and Maori populations in Chile]. *Rev Méd Chil* 2004; 132: 1061-8.
117. GAUDERMAN WJ. Sample size requirements for matched case-control studies of gene-environment interaction. *Stat Med* 2002; 21: 35-50.
118. GAUDERMAN WJ. Sample size requirements for association studies of gene-gene interaction. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 478-84.
119. VINEIS P, MALATS N. Strategic issues in the design and interpretation of studies on metabolic polymorphisms and cancer. *IARC Sci Publ* 1999; (148): 51-61.
120. IRARRÁZABAL CE, ROJAS C, ARACENA R, MÁRQUEZ C, GIL L. Chilean pilot study on the risk of lung cancer associated with codon 72 polymorphism in the gene of protein p53. *Toxicol Lett* 2003; 144: 69-76.
121. HUANG SP, WU WJ, CHANG WS, WU MT, CHEN YY, CHEN YJ ET AL. p53 Codon 72 and p21 Codon 31 Polymorphisms in Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2217-24.
122. MECHANIC LE, MARROGI AJ, WELSH JA, BOWMAN ED, KHAN MA, ENEWOLD L ET AL. Polymorphisms in XPD and TP53 and mutation in human lung cancer. *Carcinogenesis* 2005; 26: 597-604.
123. LUNG FW, LEE TM, SHU BC, CHANG FH. p53 codon 72 polymorphism and susceptibility malignancy of colorectal cancer in Taiwan. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 728-32.
124. DUELL EJ, MILLIKAN RC, PITTMAN GS, WINKEL S, LUNN RM, TSE CK ET AL. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 217-22.
125. BENHAMOU S, SARASIN A. ERCC2 /XPD Gene Polymorphisms and Lung Cancer: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 1-14.
126. SAKIYAMA T, KOHNO T, MIMAKI S, OHTA T, YANAGITANI N, SOBUE T ET AL. Association of amino acid substitution polymorphisms in DNA repair genes TP53, POLI, REV1 and LIG4 with lung cancer risk. *Int J Cancer* 2005; 114: 730-7.
127. PLASSCHAERT SL, GRONINGER E, BOEZEN M, KEMA I, DE VRIES EG, UGES D ET AL. Influence of functional polymorphisms of the MDR1 gene on vincristine pharmacokinetics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 220-9.
128. SMART J, DALY AK. Variation in induced CYP1A1 levels: relationship to CYP1A1, Ah receptor and GSTM1 polymorphisms. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 11-24.
129. HAYASHI SI, WATANABE J, NAKACHI K, KAWAJIRI K. PCR detection of an A/G polymorphism within exon 7 of the CYP1A1 gene. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 4797.
130. ZHANG ZY, FASCO MJ, HUANG L, GUENGERICH FP, KAMINSKY LS. Characterization of purified human recombinant cytochrome P4501A1-Ile462 and -Val462: assessment of a role for the rare allele in carcinogenesis. *Cancer Res* 1996; 56: 3926-33.
131. CHEVALIER D, ALLORGE D, LO-GUIDICE JM, CAUFFIEZ C, LHERMITTE M, LAFITTE JJ ET AL. Detection of known and two novel (M331I and R464S) missense mutations in the human CYP1A1 gene in a French Caucasian population. *Hum Mutat* 2001; 17: 355.
132. UMENO M, SONG BJ, KOZAK C, GELBOIN HV, GONZÁLEZ FJ. The rat P450IIE1 gene: complete intron and exon sequence, chromosome mapping, and correlation of developmental expression with specific 5' cytosine demethylation. *J Biol Chem* 1988; 263: 4956-62.
133. MCBRIDE OW, UMENO M, GELBOIN HV, GONZÁLEZ FJ. A Taq I polymorphism in the human P450IIE1 gene on chromosome 10 (CYP2E). *Nucleic Acids Res* 1987; 15: 10071.
134. HU Y, HAKKOLA J, OSCARSON M, INGELMAN-SUNDBERG M. Structural and functional characterization of the 5'-flanking region of the rat and human cytochrome P450 2E1 genes: identification of a polymorphic repeat in the human gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263: 286-93.
135. MCCARVER DG, BYUN R, HINES RN, HICHME M, WEGENEK W. A genetic polymorphism in the regulatory sequences of human CYP2E1: association with increased chlorzoxazone hydroxylation in the presence of obesity and ethanol intake. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 152: 276-81.
136. FAIRBROTHER KS, GROVE J, DE WAZIERS I, STEIMEL DT, DAY CP, CRESPI CL ET AL. Detection and characterization of novel polymorphisms in the CYP2E1 gene. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 543-52.
137. FRYER AA, ZHAO L, ALLDERSEA J, PEARSON WR, STRANGE RC. Use of site-directed mutagenesis of allele-specific PCR primers to identify the

- GSTM1 A, GSTM1 B, GSTM1 A,B and GSTM1 null polymorphisms at the glutathione S-transferase, GSTM1 locus. *Biochem J* 1993; 295 (Pt 1): 313-5.
138. YENGI L, INSKIP A, GILFORD J, ALLDERSEA J, BAILEY L, SMITH A ET AL. Polymorphism at the glutathione S-transferase locus GSTM3: interactions with cytochrome P450 and glutathione S-transferase genotypes as risk factors for multiple cutaneous basal cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 1974-7.
139. ALI-OSMAN F, BRUNNER JM, KUTLUK TM, HESS K. Prognostic significance of glutathione S-transferase pi expression and subcellular localization in human gliomas. *Clin Cancer Res* 1997; 3 (12 Pt 1): 2253-61.
140. TO-FIGUERAS J, GENE M, GÓMEZ-CATALÁN J, PIQUE E, BORREGO N, CARRASCO JL ET AL. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase P1 gene and lung cancer risk. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 65-70.
141. PARK JY, SCHANTZ SP, STERN JC, KAUR T, LAZARUS P. Association between glutathione S-transferase pi genetic polymorphisms and oral cancer risk. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 497-504.
142. QUIÑONES 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: 167-71.
143. WANG BG, CHEN SD, ZHOU WP, ZENG M, LI ZB, CAI XL ET AL. [A case control study on the impact of CYP450 MSPI and GST-M1 polymorphisms on the risk of lung cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2004; 26: 93-7.
144. SONG N, TAN W, XING D, LIN D. CYP 1A1 polymorphism and risk of lung cancer in relation to tobacco smoking: a case-control study in China. *Carcinogenesis* 2001; 22: 11-6.
145. SUN W, ZHANG J, HANKINSON O. A mutation in the aryl hydrocarbon receptor (AHR) in a cultured mammalian cell line identifies a novel region of AHR that affects DNA binding. *J Biol Chem* 1997; 272: 31845-54.
146. PERSSON I, JOHANSSON I, LOU YC, YUE QY, DUAN LS, BERTILSSON L ET AL. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolizing enzymes among Chinese lung cancer patients. *Int J Cancer* 1999; 81: 325-9.
147. SALAGOVIC J, KALINA I, STUBNA J, HABALOVA V, HRIVNAK M, VALANSKY L ET AL. Genetic polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 as a risk factor in lung and bladder cancers. *Neoplasma* 1998; 45: 312-7.
148. TO-FIGUERAS J, GENE M, GÓMEZ-CATALÁN J, GALAN MC, FUENTES M, RAMON JM ET AL. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) polymorphisms and lung cancer risk among Northwestern Mediterraneans. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1529-33.
149. KELSEY KT, SPITZ MR, ZUO ZF, WIENCKE JK. Polymorphisms in the glutathione S-transferase class mu and theta genes interact and increase susceptibility to lung cancer in minority populations (Texas, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 554-9.
150. ISHIBE N, WIENCKE JK, ZUO ZF, McMILLAN A, SPITZ M, KELSEY KT. Susceptibility to lung cancer in light smokers associated with CYP1A1 polymorphisms in Mexican- and African-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 1075-80.
151. WU X, SHI H, JIANG H, KEMP B, HONG WK, DELCLOS GL ET AL. Associations between cytochrome P4502E1 genotype, mutagen sensitivity, cigarette smoking and susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis* 1997; 18: 967-73.
152. MALATS N, CAMUS-RADON AM, NYBERG F, AHRENS W, CONSTANTINESCU V, MUKERIA A ET AL. Lung cancer risk in nonsmokers and GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 827-33.
153. HIRVONEN A, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K, ANTILA S, KARJALAINEN A, VAINIO H. Polymorphism in CYP1A1 and CYP2D6 genes: possible association with susceptibility to lung cancer. *Environ Health Perspect* 1993; 101 Suppl 3: 109-12.
154. SAARIKOSKI ST, VOHO A, REINIKAINEN M, ANTILA S, KARJALAINEN A, MALAVEILLE C ET AL. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer. *Int J Cancer* 1998; 77: 516-21.
155. JOURENKOVA N, REINIKAINEN M, BOUCHARDY C, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K, DAYER P, BENHAMOU S ET AL. Effects of glutathione S-transferases GSTM1 and GSTT1 genotypes on lung cancer risk in smokers. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 515-8.
156. DIALYNA IA, MIYAKIS S, GEORGATOU N, SPANDIDOS DA. Genetic polymorphisms of CYP1A1,

- GSTM1 and GSTT1 genes and lung cancer risk. *Oncol Rep* 2003; 10: 1829-35.
157. DEAKIN M, ELDER J, HENDRICKSE C, PECKHAM D, BALDWIN D, PANTIN C ET AL. Glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cancer: studies of interactions with GSTM1 in lung, oral, gastric and colorectal cancers. *Carcinogenesis* 1996; 17: 881-4.
 158. HARRISON DJ, CANTLAY AM, RAE F, LAMB D, SMITH CA. Frequency of glutathione S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 356-60.
 159. KIHARA M, NODA K. Lung cancer risk of GSTM1 null genotype is dependent on the extent of tobacco smoke exposure. *Carcinogenesis* 1994; 15: 415-8.
 160. OKADA T, KAWASHIMA K, FUKUSHI S, MINAKUCHI T, NISHIMURA S. Association between a cytochrome P450 CYP1A1 genotype and incidence of lung cancer. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 333-40.
 161. OYAMA T, KAWAMOTO T, MIZOUE T, SUGIO K, KODAMA Y, MITSUDOMI T ET AL. Cytochrome P450 2E1 polymorphism as a risk factor for lung cancer: in relation to p53 gene mutation. *Anticancer Res* 1997; 17: 583-7.
 162. MOREIRA A, MARTINS G, MONTEIRO MJ, ALVES M, DIAS J, DA COSTA JD ET AL. Glutathione S-transferase mu polymorphism and susceptibility to lung cancer in the Portuguese population. *Teratog Carcinog Mutagen* 1996; 16: 269-74.
 163. NYBERG F, HOU SM, HEMMINKI K, LAMBERT B, PERSHAGEN G. Glutathione S-transferase mu1 and N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 875-83.
 164. ALEXANDRIE AK, NYBERG F, WARHOLM M, RANNUG A. Influence of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, and NQO1 genotypes and cumulative smoking dose on lung cancer risk in a Swedish population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 908-14.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Srta. Jeannette Iturrieta G, por la recopilación de parte de la información incorporada en este manuscrito. A la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT) por el apoyo a su investigación a través de los proyectos FONDECYT 2950034 y 3020043, al Departamento de Investigación de la Universidad de Chile a través del proyecto DID 1102-002 y a la Corporación Nacional del Cáncer (CONAC) por el apoyo financiero y médico-clínico.