

Rak jelita grubego (RJG) stanowi poważny problemem epidemiologiczny w krajach wysoko rozwiniętych zarówno ze względu na stały wzrost zachorowań, jak i niewielki odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów. Większość przypadków RJG (ok. 70%) stanowią zachorowania sporadyczne, których etiologia pozostaje niewyjaśniona. Ryzyko rozwoju sporadycznego RJG w dużej mierze zależy od indywidualnej wrażliwości na zachorowanie, kształtowanej przez współdziałanie czynników genetycznych z czynnikami środowiskowymi. Obecnie uważa się, że w modulowaniu tej wrażliwości istotną rolę wśród czynników genetycznych odgrywają polimorfizmy genów niskiej penetracji (np. geny naprawy DNA). Najważniejszym czynnikiem środowiskowym są natomiast czynniki związane z dietą (np. nadmierne spożycie kwasów tłuszczowych omega 6 oraz czerwonego mięsa czy brak w diecie dostatecznej ilości warzyw i owoców).

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego (RJG), geny niskiej penetracji, polimorfizm genów, dieta.

## Sporadyczny rak jelita grubego – czynniki modulujące indywidualną wrażliwość na zachorowanie

*Sporadic colorectal cancer – factors modulating individual susceptibility to cancer*

Justyna Gil, Agnieszka Stembalska, Izabela Łacmańska, Maria Sąsiadek

Katedra i Zakład Genetyki, Akademia Medyczna we Wrocławiu

### Epidemiologia raka jelita grubego

Rak jelita grubego (RJG) występuje głównie wśród mieszkańców uprzemysłowionych i wysoko rozwiniętych ekonomicznie krajów. Według światowych danych statystycznych RJG jest jednym z częściej występujących nowotworów złośliwych i zajmuje 2.–4. miejsce pod względem częstości zachorowań. Rocznie na świecie odnotowuje się ponad 875 tys. nowych przypadków RJG [1]. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują tendencję wzrostową zarówno w odniesieniu do liczby zachorowań na RJG, jak i liczby zgonów z powodu tego nowotworu w Polsce. Szacuje się, że RJG stanowi ok. 11,3% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 10,4% u kobiet [2]. Wczesne wykrycie zmian o charakterze przednowotworowym lub nowotworowym znacznie wpływa na okres przeżycia pacjentów. W Polsce RJG jest diagnozowany często w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego, w związku z czym tylko ok. 30–33% pacjentów przeżywa 5 lat [2]. Istotne znaczenie dla obniżenia odsetka śmiertelności z powodu RJG ma więc udoskonalenie metod diagnostycznych umożliwiających rozpoznanie zmian przednowotworowych lub RJG we wczesnych stadiach rozwoju.

### Dziedziczny rak jelita grubego

W ok. 20–25% przypadków RJG głównym czynnikiem ryzyka jest dziedziczna predyspozycja genetyczna. Silne predyspozycje genetyczne stwierdza się w ok. 10% wszystkich RJG. Występują one jako jednogenowo uwarunkowane zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów: dziedziczny RJG niezwiązany z polipowatością, zespół polipowatości gruczolakowatej jelita grubego oraz inne rzadziej występujące zespoły.

W wyżej wymienionych zespołach stwierdza się mutacje w genach kodujących białka naprawy DNA (np. *mismatch repair* – MMR) lub w genach supresorowych, charakteryzujące się wysoką penetracją (bardzo wysokie ryzyko zachorowania wśród nosicieli zmiany). Dziedziczny niezwiązany z polipowatością RJG (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer* – HNPCC) uwarunkowany jest mutacjami w genach kodujących białka, które biorą udział w usuwaniu błędnie sparowanych zasad – MMR. Ryzyko rozwoju RJG u nosicieli mutacji w genach MMR rośnie wraz z wiekiem pacjentów. Szacuje się, że ok. 80. roku życia sięga ono 80–90% [3]. Dziedziczny niezwiązany z polipowatością RJG odpowiada w przybliżeniu za ok. 5–8% wszystkich zachorowań na RJG. Zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej jelit (*familial adenomatous polyposis* – FAP) wiąże się z mutacjami w genie supresorowym *APC* (MIM \*611731) i jest przyczyną ok. 1% wszystkich RJG. U pacjentów z zespołem FAP obserwuje się w przewodzie pokarmowym setki polipów, spośród których w ciągu życia pacjenta co najmniej jeden przekształca się w nowotwór zło-

Colorectal cancer (CRC) is a serious epidemiological problem in developed countries due to the growing incidence of CRC and low percentage of 5-year survival of patients with CRC. A large proportion of CRCs (approx. 70%) are sporadic with the aetiology remaining unexplained. Risk of CRC is mainly modulated by individual susceptibility to cancer development, shaped by the interplay between genetic and environmental factors. At present it is widely accepted that low penetration gene polymorphisms (e.g. DNA repair genes) are the main genetic factor in modulation of individual susceptibility. However, diet is considered as the most important environmental factor (overconsumption of omega-6 fats and red meat, diet poor in fruits and vegetables).

**Key words:** colorectal cancer (CRC), low penetration genes, gene polymorphism, diet.

śliwy (średni wiek zachorowania na nowotwór to 40 lat). Do grupy RJG, w których stwierdza się dominujące predyspozycje genetyczne, należą także rzadko występujące nowotwory, rozwijające się na podłożu polipów hamartomatycznych. Do tych zespołów zalicza się m.in. polipowatość młodzieńcza (*juvenile polyposis syndrome* – JPS) sprzężoną z mutacjami w genach *SMAD4* (MIM \*600993) i *BMPRI1A* (MIM \*601299), zespół Peuza-Jeghersa (*Peutz-Jeghers syndrome* – PJS) związany z mutacjami genu *STK11* (MIM \*602216), a także zespoły Bannayana, Riley'a i Ruvalcaby oraz zespół Cowdena, w których stwierdza się mutacje w genie supresorowym *PTEN* (MIM \*601728) [3].

Rzadziej występujący RJG, w którym stwierdza się recesywne predyspozycje genetyczne (mutacje w genie *MYH*), rozwija się na podłożu polipów gruczolakowatych. Gen *MUTYH* (MIM \*604933) koduje białko biorące udział w naprawie DNA przez wycięcie uszkodzonej zasady (*base excision repair* – BER) [4].

Wśród zespołów dziedzicznej predyspozycji do RJG wyróżnia się rodzinne zachorowania na ten nowotwór (ok. 10–15% wszystkich zachorowań na RJG). Predyspozycje rodzinne stwierdza się na podstawie kumulacji zachorowań na RJG. Zachorowania te nie spełniają kryteriów rodowodowo-klinicznych typowych dla nowotworów dziedzicznych. Przyjmuje się, że w tych przypadkach główną rolę odgrywa dziedziczenie wielogenowe [5].

### Sporadyczny rak jelita grubego – czynniki genetyczne

Większość przypadków RJG (75–80%) stanowią zachorowania sporadyczne, w których, jak się ocenia, podstawowym czynnikiem ryzyka jest indywidualna wrażliwość na zachorowanie, kształtowana przez współdziałanie czynników środowiskowych i genetycznych. Wystąpienie nawet pojedynczego przypadku RJG w rodzinie oznacza podwyższone ryzyko zachorowania na ten nowotwór u członków rodziny o ok. 2% ponad ryzyko populacyjne [6].

W sporadycznych RJG istotną rolę odgrywa charakteryzująca się niską penetracją zmienność polimorficzna genów zaangażowanych w wielu szlakach komórkowych, jak geny biorące udział w biometabolizmie ksenobiotyków czy niektóre geny naprawy DNA. Polimorfizm jest definiowany jako wariant sekwencji DNA i częstość jego występowania w danej populacji powinna przekraczać wartość progową, która określona jest na 1% [7]. Geny, które mogą mieć znaczący wpływ na rozwój choroby nowotworowej, w tym przypadku RJG, typowane są na podstawie biologicznej funkcji kodowanych przez nie białek. Udział wariantów genów o niskiej penetracji w etiopatogenezie nowotworu można potwierdzić m.in. badaniami asocjacyjnymi (*association studies*), w których do chorych z nowotworem dobiera się pod względem wieku, płci i pochodzenia osoby z grupy kontrolnej (parowanie grup, *case-control studies*). Analizy te, chociaż często niejednoznaczne (brak powtarzalności wyników, zastosowanie odmiennych testów i progów w analizach statystycznych lub różny dobór grupy kontrolnej), mogą być wykorzystane do określenia indywidualnej podatności na rozwój choroby nowotworowej [8].

Wpływ określonych polimorfizmów na rozwój RJG został udowodniony w przypadku dwóch wariantów: jednego w genie *APC* I1307K (rs1801155), drugiego w genie *TGFBR1* (MIM \*190181)\*6Ala. [3]. Polimorfizm w genie *APC* I1307K powstaje w wyniku transwersji A→T i prowadzi do zamiany izoleucyny na lizynę. Mimo że zmiana ta nie wpływa na funkcje białka APC, udowodniono, że w jej obecności ryzyko wystąpienia RJG jest ok. dwukrotnie wyższe w porównaniu z ryzykiem populacyjnym. Niniejsze badania odnoszą się do homogennej populacji Żydów aszkenazyjskich [3]. Gen supresorowy *TGFBR1* ulega inaktywacji w 80% RJG. W eksonie 1 tego genu obserwuje się region kodujący łańcuch powtórzeń polialaninowych o zróżnicowanej liczbie reszt alaninowych. Wykazano, że u osób mających co najmniej jeden allel \*6Ala, występuje ok. 20% wyższe ryzyko rozwoju RJG oraz wyższe niż populacyjne ryzyko rozwoju raka jajników i piersi. Ponadto zaobserwowano, że homozygoty 6Ala/6Ala są bardziej narażone na wystąpienie nowotworu niż heterozygoty 6Ala/9Ala [3].

Zsekwencjonowanie ludzkiego genomu ułatwiło wytypowanie następnym kilkunastu polimorfizmów genów niskiej penetracji modulujących ryzyko rozwoju RJG m.in.: *HRAS* (MIM \*190020)\*VNTR, *PLA2G1B* (MIM \*172410), *PTGS2* (MIM \*600262), *NAT1* (MIM \*108345) i *NAT2* (MIM \*612182), *GSTM1* (MIM \*138350) oraz *GSTT1* (MIM \*600463) [8]. Istotną rolę w modulowaniu ryzyka rozwoju RJG wydaje się odgrywać polimorfizm genu *MTHFR* (MIM \*607093) C677T (Ala222Val) (rs1801133). Gen ten koduje reduktazę metylenotetrahydrofolianową, która jest kluczowym enzymem regulującym metabolizm kwasu foliowego w organizmie człowieka. W badaniach epidemiologicznych nad RJG wykazano, że niedobór kwasu foliowego w diecie stanowi ważny czynnik zwiększający ryzyko rozwoju nowotworu. Wysoka aktywność reduktazy *MTHFR* związana z genotypem CC677 może prowadzić do niedoboru tego związku i tym samym zwiększać ryzyko rozwoju RJG. Wykazano, że homozygotyczność 677TT prowadzi do powstania termolabilnej formy białka *MTHFR*, co przyczynia się do obniżenia jego aktywności. Zwiększa się tym samym dostęp do kwasu foliowego, który jest wykorzystywany do produkcji tymidyny oraz puryn biorących udział w procesie syntezy i naprawy DNA, prowadząc do obniżenia ryzyka rozwoju RJG [9]. Termolabilna forma białka *MTHFR* prowadzi jednak do zaburzenia procesu metabolizmu homocysteiny, co w konsekwencji prowadzi do hiperhomocysteinemii i m.in. do miażdżycy naczyń i choroby wieńcowej [10].

Dotychczasowe wyniki badań nad niektórymi polimorfizmami genów kodujących białka z różnych ścieżek naprawy są jednak czasem niejednoznaczne. Przykładem jest gen *OGG1* (MIM \*601982) kodujący glikozylazę, która bierze udział w rozpoznawaniu uszkodzeń na drodze przez wycięcie zasady (BER). Badano m.in. polimorfizm c.977 C→G (rs 1052133) prowadzący do substytucji seryny w cytozynie w kodonie 326 tego genu i jego związek z RJG. Moreno i wsp. stwierdzili zależność między wystąpieniem wariantu Cys/Cys a podwyższonym ryzykiem wystąpienia RJG [11]. Wykazali, że u osób młodych układ Cys/Cys przyczynia się do podniesienia ryzyka rozwoju RJG przez obniżenie aktywności naprawczej glikozylazy *OGG1*. Kim i wsp. nie wykazali jednak bezpośrednich korelacji pomiędzy polimorfizmem Cys a rozwojem RJG [12]. Zaobserwowali oni natomiast związek między obecnością tego wariantu polimorficznego, konsumpcją mięsa, paleniem tytoniu i zwiększonym ryzykiem rozwoju RJG. Zupełnie inne wyniki uzyskali Hansen i wsp., według ich badań obecność allele Cys w genie *OGG1* obniża ryzyko rozwoju RJG, chociaż nie ma wpływu na rozwój gruczolaków [13]. Hansen i wsp. zaproponowali dwie możliwe interpretacje swoich wyników: 1) hipoteza „nasiloniej apoptozy” – komórki z niesprawnie działającym systemem naprawy uszkodzeń DNA spowodowanych stresem tlenowym poprzez programowaną śmierć unikają kumulacji mutacji, 2) obserwowany efekt ochronny homozygoty Cys/Cys prawdopodobnie wynika ze współdziałania tego wariantu z wariantem innego genu [13]. Przykład polimorfizmu genu *OGG1* ilustruje problemy obecnie prowadzonych badań, których wyniki jednoznacznie nie potwierdzają ani nie wykluczają związku polimorfizmów z RJG. Może to wiązać się z różnicami: 1) etnicznymi, 2) w zaawansowaniu cho-

roby, 3) w liczebności grup badanej i kontrolnej, 4) w zastosowanych metodach statystycznych, 5) w narażeniu na czynniki środowiskowe.

Najnowszym trendem badawczym w poszukiwaniu zmian w genomie zwiększających ryzyko rozwoju RJG są tzw. badania asocjacyjne całego genomu (*genome-wide association studies* – GWAS). Są one wynikiem projektu poznania ludzkiego genomu (*Human Genome Project*), podczas którego zmapowano setki tysięcy zmian typu SNP. W badaniach GWAS analizowanych jest jednorazowo ok. 500 tys. SNP. Z założenia są to badania wolne od hipotez badawczych (bezsronne), analizie poddawane są tysiące osób chorych (badani) oraz zdrowych (grupa kontrolna). Do chwili obecnej zidentyfikowano kilkanaście różnych *loci*, potencjalnie modulujących ryzyko rozwoju RJG. Największe znaczenie, ze względu na powtarzalność w niezależnych badaniach, wydają się mieć dwa miejsca: 1) na długim ramieniu chromosomu 8 (8q24: potencjalne geny ryzyka *POU5F1B* – MIM \*611469, *HsG57825*, *DQ515897* – LOC727677) oraz 2) na długim ramieniu chromosomu 18 (18q21: potencjalny gen ryzyka *SMAD7* – MIM \*602932, rs4939827). Statystycznie wzrost ryzyka rozwoju choroby nowotworowej, uzyskiwany w badaniach GWAS dla pojedynczych *loci* jest nieznaczny (OR ok. 1,2 dla danego *loci*). Większe znaczenie wydają się mieć „sieci” zmian typu SNP.

W interpretacji wyników badań GWAS należy uwzględnić różnice populacyjne (międzypopulacyjne różnice w częstości SNP).

Wyniki GWAS aktualnie nie stanowią podstawy do wszczęcia postępowania klinicznego (badania profilaktyczne), ponieważ mechanizmy, które prowadzą do podwyższenia ryzyka rozwoju RJG, wciąż pozostają niewyjaśnione. Systematyczne powiększanie analizowanych grup (badani i kontrola) będzie prowadzić do zwiększania czułości testu i znajdowania wariantów rzadszych, modulujących ryzyko rozwoju choroby nowotworowej [14].

Podsumowując wyniki dotychczas opublikowanych badań, nie można jednoznacznie potwierdzić wpływu polimorfizmów różnych genów na modulowanie indywidualnego ryzyka rozwoju RJG. Potrzebne są dalsze badania prowadzące do wyjaśnienia roli proponowanych polimorfizmów w modulowaniu ryzyka rozwoju RJG, w tym oddziaływań kumulatywnych (współwystępowanie, „sieć”) wielu polimorfizmów różnych genów.

### Sporadyczny rak jelita grubego – czynniki środowiskowe

Do najważniejszych czynników środowiskowych zwiększających ryzyko rozwoju RJG należą m.in. dieta (np. wysoka przetworzona żywność, niedostateczna zawartość błonnika), palenie tytoniu, spożywanie alkoholu i brak aktywności fizycznej. Na podstawie wyników badań populacyjnych oszacowano, że można by uniknąć aż 70% zachorowań na RJG poprzez prowadzenie odpowiedniego stylu życia [15].

#### Dieta – otyłość

Dieta większości mieszkańców krajów zachodnich często jest źle zbilansowana i opiera się w głównej mierze na węglowodanach, takich jak rafinowane cukry oraz produk-

ty mączne, co prowadzi do nadwagi oraz otyłości. Wyniki badań populacyjnych pozwalają na stwierdzenie, że otyłość staje się poważnym zagrożeniem epidemiologicznym krajów rozwiniętych. Wykazano, że choroby jej towarzyszące są przyczyną wysokiej śmiertelności (np. choroby krążenia, nowotwory). Stwierdzono statystycznie istotną korelację pomiędzy nadwagą, wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) i zwiększonym ryzykiem rozwoju RJG, szczególnie u mężczyzn. Korelacji takiej nie stwierdzono u kobiet, co tłumaczy się różnicami w rozkładzie tkanki tłuszczowej u obu płci. Otyłość brzuszna, znacznie zwiększająca ryzyko rozwoju nowotworu, częściej obserwowana jest wśród mężczyzn. Stwierdzono, że obwód w pasie, zwiększony u mężczyzn powyżej 103 cm, a u kobiet powyżej 89 cm, jest dodatnio skorelowany z ryzykiem wystąpienia RJG, natomiast zwiększenie obwodu bioder skorelowano z ryzykiem rozwoju RJG tylko u mężczyzn. Analiza stosunku obwodu pasa do obwodu bioder (*waist to hip ratio* – WHR) wykazała, że podwyższenie tego współczynnika u obu płci zwiększa ryzyko wystąpienia RJG [16].

### Indeks glikemiczny

Ważnym elementem odpowiedniej diety jest niski indeks glikemiczny (IG) spożywanych produktów, który określa się na podstawie procentowego wzrostu stężenia glukozy we krwi po ich konsumpcji. Na podstawie wyników badań populacji amerykańskiej, której dieta w większości składa się z węglowodanów (produkty zawierające dużo cukru oraz takie, których podstawą jest mąka rafinowana), stwierdzono, że istnieje powiązanie pomiędzy wartościami ładunku glikemicznego dla ilości spożywanej żywności i wysokim IG oraz zwiększeniem ryzyka rozwoju RJG. Wyeliminowanie z diety produktów o wysokim IG powinno częściowo chronić przed rozwojem nowotworu [17].

### Warzywa i owoce

Dieta współczesnego człowieka Zachodu opiera się na węglowodanach i jest uboga w składniki roślinne. Stwierdzono, że regularne spożywanie warzyw i owoców przyczynia się w sposób znaczący do obniżenia ryzyka rozwoju RJG. Warzywa i owoce są źródłem wielu mikroelementów, takich jak karotenoidy, kwas foliowy i askorbinowy oraz składniki bioaktywne typu fenole, flawonoidy, izotiocyjany i indole, błonnik i włókna roślinne, które działają antykanцерогennie. Bobe i wsp. stwierdzili, że konsumpcja roślin strączkowych, szczególnie gotowanej fasoli (*Phaseolus vulgaris*), wpływa ochronnie i bardzo obniża ryzyko rozwoju RJG [18]. Antynowotworowo działają prawdopodobnie zawarte w fasoli: saponina, monosacharydy, disacharydy i oligosacharydy, związki fenoli, kwas ferulowy, kwas p-kumarynowy, kemferol, oraz obecne w mniejszym stężeniu katechiny, antocyjanidyny i izoflawonoidy. Ich działanie przeciwnowotworowe może wynikać z działania pojedynczych związków lub ich kombinacji. Wpływ ww. czynników może być bezpośredni – chemoprotekcja lub pośredni – przez metabolity tych związków, które prowadzą do zmian w mikroflorze i pH jelita grubego [18]. Działanie przeciwnowotworowe wykazano również dla roślin z rodziny czosnkowatych, takich jak czosnek, cebula, por i szczypiorek. Ponadto, chlo-

rofil obecny w zielonych częściach roślin prawdopodobnie działa jako związek wiążący substancje kancerogenne, choć jego wpływ nie został jeszcze ostatecznie wyjaśniony [18].

### Kwasy tłuszczowe

Zaobserwowano, że w diecie przeciętnego człowieka zachwiana jest równowaga pomiędzy proporcjami w spożyciu kwasów tłuszczowych omega 3 (niskie spożycie) w stosunku do kwasów tłuszczowych omega 6 (wysokie spożycie). Pozytywny wpływ nienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3, głównie długołańcuchowych wielonienasyconych, takich jak kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA), stwierdzono wśród Eskimosów zamieszkujących Grenlandię. Podstawę ich diety stanowią ryby morskie bogate w ww. kwasy tłuszczowe. W populacji tej stwierdzono rzadkie występowanie chorób krążenia, astmy, cukrzycy typu 1 oraz stwardnienia rozsianego. Dodatkowo zaobserwowano inne korzyści zdrowotne wynikające ze spożywania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3, takie jak niższa zachorowalność na różnego typu nowotwory, zapalenie jelita grubego, reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycę [19, 20]. Odwrotne zależności, tj. promocję procesu nowotworzenia, stwierdzono dla kwasów tłuszczowych omega 6 (głównie dla kwasu linolowego i kwasu arachidonowego) [19]. Mechanizm ochronnej roli kwasów tłuszczowych wciąż nie jest do końca poznany i wymaga wielu dalszych badań. Obecnie istnieje kilka hipotez starających się wyjaśnić to zjawisko [21]:

1. Komórki nowotworowe wydzielają w znacznych ilościach hormon działający miejscowo, prostaglandynę E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Podwyższenie stężenia PGE<sub>2</sub> prowadzi do obniżenia aktywności układu immunologicznego (supresja), co sprzyja proliferacji komórek nowotworu. Wykazano, że suplementacja diety w kwasy tłuszczowe omega 3 przyczynia się do zmniejszenia stężenia PGE<sub>2</sub>.
2. Spożywanie długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 prowadzi do poprawy jakości właściwości błon komórkowych. Przede wszystkim zwiększa się ich przepuszczalność, co ma istotne znaczenie w chemioterapii. Lek przeciwnowotworowy szybciej pokonuje barierę błony komórkowej nowotworu.
3. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że dodanie do hodowli komórkowej linii nowotworowej wielonienasyconych kwasów tłuszczowych prowadzi do cytolizy tych komórek. Uważa się, że może być to spowodowane kumulacją w komórkach nowotworowych toksycznych metabolitów kwasów tłuszczowych, głównie ich produktów utleniania. Nie obserwowano cytolizy komórek prawidłowych po dodaniu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.

### Mięso

Dieta bogata w przetworzone oraz czerwone/krwiste mięso jest czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na RJG. Mechanizmy leżące u podstaw tej zależności nie zostały poznane. Podwyższenie ryzyka zachorowania na RJG może być związane z zachwianiem w diecie równowagi pomiędzy ilością konsumowanego mięsa i ilością warzyw, owoców oraz ryb i/lub z używanymi jako konserwanty mięsa azotynami lub azotanami (egzogenna ekspozycja na

nitrozaminy). Poza tym w trakcie obróbki termicznej mięsa dochodzi do kumulacji heterocyklicznych amin i wielopierścieniowych węglowodorów cyklicznych biorących udział w nowotworzeniu. Mięso zawiera też duże ilości hemu, który stymuluje produkcję endogennych związków N-nitrozowych w przewodzie pokarmowym, co może prowadzić do rozwoju RJG [22, 23].

### Alkohol i palenie tytoniu

Stwierdzono, że nadmierne spożycie alkoholu należy do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na RJG. Korelacja ta może wynikać z kancerogennego wpływu produktu utleniania alkoholu, jakim jest aldehyd octowy. Dodatkowo alkohol, będąc antagonistą grup metylowych, może prowadzić do nieprawidłowej metylacji DNA, a poprzez supresję układu immunologicznego obniżyć zdolności systemów naprawy DNA. Alkohol może aktywować prokancerogeny przez indukcję enzymów cytochromu P-450 (działają w I fazie metabolizowania ksenobiotyków) lub przez zmiany w składzie kwasu żółciowego [24].

Prawdopodobnie również palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia RJG, chociaż jego wpływ nie został do końca scharakteryzowany [25].

### Czynniki chroniące przed zachorowaniem na raka jelita grubego

W związku z powyżej wymienionymi czynnikami ryzyka opracowane zostały zalecenia dietetyczne chroniące przed zachorowaniem na RJG. Rekomendowane jest odpowiednie zbilansowanie wartości kalorycznych spożywanych produktów. Zaleca się jedzenie dziennie ok. 10 różnych warzyw i owoców bogatych we włókna roślinne, chlorofil, antyoksydanty itp., utrzymanie równowagi pomiędzy ilością spożywanych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6, małe spożycie tłuszczu. Należy wykluczyć z diety cukry i mąkę rafinowaną oraz czerwone i przetworzone mięso. Stwierdzono ponadto, że aktywność fizyczna jest czynnikiem, który przyczynia się do obniżenia ryzyka wystąpienia RJG. Dotyczy to zarówno osób uprawiających sport zawodowo, jak i osób, które aktywnie spędzają wolny czas. Również regularne przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, takich jak aspiryna, zmniejsza ryzyko rozwoju RJG [26].

### Podsumowanie

Dalszy rozwój genetyki oraz biologii molekularnej doprowadzi do lepszego zrozumienia etiologii sporadycznych przypadków RJG. Wprowadzenie badań przesiewowych genomu, takich jak mikromacierze DNA, będzie pomocne w ustaleniu wzoru profilu genetycznego osób danej populacji, który może odpowiadać za zwiększoną podatność na zachorowanie na RJG. Umożliwi to w przyszłości zastosowanie metod przesiewowych, pozwalających na wyłonienie osób mających większą podatność na zachorowanie (diagnostyka predykcyjna), a następnie wprowadzenie efektywnego schematu związanego z ustaleniem diety oraz zasad stylu życia oraz leczenia w przypadku pojawienia się zmian przednowotworowych czy wczesnych nowotworowych.

*Niniejszy artykuł powstał w ramach grantu ministerialnego nr 1423/PO1/2007/32 realizowanego w latach 2007–2010 w Katedrze i Zakładzie Genetyki AM we Wrocławiu.*

### Piśmiennictwo

1. Wciśło G, Szenajch J, Bodnar L i wsp. Rak jelita grubego w świetle współczesnych badań molekularnych. *Współcz Onkol* 2006; 10: 103-10.
2. Nowacki MP, Bujko K, Krzakowski M i wsp. Rak jelita grubego. W: *Onkologia w praktyce klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Część I. Praca zbiorowa.* Krzakowski MP, Herman K, Jassem J i wsp. (red.). Via Medica, 2007; 153-78.
3. de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 769-80.
4. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G : C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227-32.
5. Boardman LA, Morlan BW, Rabe KG, Petersen GM, Lindor NM, Nigon SK, Goldberg J, Gallinger S. Colorectal cancer risks in relatives of young-onset cases: is risk the same across all first-degree relatives? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1195-8.
6. Rawl SM, Champion VL, Scott LL, Zhou H, Monahan P, Ding Y, Loehrer P, Skinner CS. A randomized trial of two print interventions to increase colon cancer screening among first-degree relatives. *Patient Educ Couns* 2008; 71: 215-27.
7. <http://rarediseases.info.nih.gov/Glossary.aspx?acronym=False#P>
8. Küry S, Buecher B, Robiou-du-Pont S, et al. Low-penetrance alleles predisposing to sporadic colorectal cancers: a French case-controlled genetic association study. *BMC Cancer* 2008; 8:326.
9. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE. The MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1198-203.
10. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG; MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023-31.
11. Moreno V, Gemignani F, Landi S, et al. Polymorphisms in genes of nucleotide and base excision repair: risk and prognosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 1; 12: 2101-8.
12. Kim IJ, Ku JL, Kang HC, et al. Mutational analysis of OGG1, MYH, MTH1 in FAP, HNPCC and sporadic colorectal cancer patients: R154H OGG1 polymorphism is associated with sporadic colorectal cancer patients. *Hum Genet* 2004; 115: 498-503.
13. Hansen R, Sæbø M, Skjelbred CF, et al. GPX Pro198Leu and OGG1 Ser326Cys polymorphisms and risk of development of colorectal adenomas and colorectal cancer. *Cancer Lett* 2005; 229: 85-91.
14. Tenesa A, Farrington SM, Prendergast JG, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat Genet* 2008; 40: 631-7.
15. Labianca R, Beretta G, Gatta G, de Braud F, Wils J. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 51: 145-70.
16. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 5; 98: 920-31.
17. Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J* 2004; 20: 19.
18. Bobe G, Barrett KG, Mentor-Marcel RA, et al. Dietary cooked navy beans and their fractions attenuate colon carcinogenesis in azoxymethane-induced ob/ob mice. *Nutr Cancer* 2008; 60: 373-81.
19. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 674-88.
20. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 15; 97: 906-16.
21. Jelińska M. Kwasy tłuszczowe – czynniki modyfikujące procesy nowotworowe. *Biul Wydz Farm AMW* 2005; 1.

22. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS Med* 2007; 4: e325.
23. Kapiszewska M. A Vegetable to Meat Consumption Ratio as a Relevant Factor Determining Cancer Preventive Diet. *Forum Nutr* 2006; 59: 130-53.
24. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140: 603-13.
25. Mizoue T, Inoue M, Tanaka K, et al. Tobacco smoking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 25-39.
26. Slattery ML, Samowitz W, Hoffman M, Ma KN, Levin TR, Neuhausen S. Aspirin, NSAIDs, and colorectal cancer: possible involvement in an insulin-related pathway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 538-45.

**Adres do korespondencji**

dr **Justyna Gil**  
Katedra i Zakład Genetyki  
Akademia Medyczna we Wrocławiu  
ul. Marcinkowskiego 1  
50-368 Wrocław  
tel. +48 71 784 12 61  
e-mail: justyna@gen.am.wroc.pl