

Нутригенетика и модуляция окислительного стресса

Лаура А. Да Коста^а Алаа Бадави^б Ахмед Эль-Соэми^а

^а Кафедра диетологии, медицинский факультет, университет Торонто и ^б Отдел биотехнологий, геномики и здоровья населения, министерство здравоохранения, Торонто, Онтарио, Канада

Основные идеи

- Индивидуальная генетическая изменчивость в эндогенных защитных антиоксидантных системах может повлиять на окислительный стресс и последующее развитие болезни.
- Режим питания изменяет отношения между генетической изменчивостью в эндогенных антиоксидантных энзимах и биомаркерами окислительного стресса и связанного с ним риска заболевания.
- Генетическая изменчивость в поглощении, усвоении, распределении или выведении экзогенных антиоксидантов может повлиять на уровень воздействия антиоксидантов на целевые клетки.

Ключевые слова

Антиоксиданты • Взаимодействие генов и режима питания • Генетическая изменчивость • Нутригенетика • Нутригеномика • Окислительный стресс

Резюме

Окислительный стресс является результатом дисбаланса между образованием и накоплением активных радикалов и способностью организма нейтрализовать их с помощью экзогенных и эндогенных антиоксидантов. Экзогенные антиоксиданты, получаемые из пищи, включая витамин С, витамин Е и каротиноиды, играют важную роль в предотвращении и сокращении окислительного стресса.

Индивидуальная генетическая изменчивость белков, участвующих во всасывании, утилизации и усвоении данных антиоксидантов, может изменять их содержание в сыворотке, воздействие на ключевые клетки и последующее влияние на степень окислительного стресса.

Эндогенные антиоксиданты включают антиоксидантные энзимы: супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион пероксидаза, параоксаназа и глутатион S- трансфераза. Эти энзимы метаболизируют свободные радикалы и их побочных продуктов, снижая окислительный стресс. Изменение в генетическом коде этих энзимов может повлиять на их ферментативную антиоксидантную активность и, таким образом, на уровень содержания активных форм кислорода, окислительный стресс и риск развития заболеваний. Окислительный стресс может стать причиной развития таких хронических заболеваний, как остеопороз, инсулиннезависимый диабет, нейродегенеративных и сердечнососудистых заболеваний и рака.

Действительно, полиморфизмы в большинстве генов, несущих информацию об антиоксидантных энзимах, принято связывать с несколькими типами рака, несмотря на сообщения о противоречивости данных разных исследований. Такая противоречивость отчасти может быть объяснена взаимодействиями с внешней средой, такими как изменение режима питания. В данном журнале мы выделяем некоторые из недавних исследований в области нутригенетики, которые проверили взаимовлияние режима питания, генетической изменчивости антиоксидантных энзимов и окислительного стресса.

Все права защищены © 2012 «НестекЛтд.», Веве/»С. Каргер», Базель

KARGER

© Все права защищены. 2012 «НестекЛтд.», Веве/»С. Каргер»,
Базель
0250–6807/12/0607–0008\$38.00/0
Факс +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

Ahmed El-Soehmy
Department of Nutritional Sciences
University of Toronto, 150 College Street, Room 350
Toronto, ON M5S 3E2 (Canada)
Tel. +1 416 946 5776, E-Mail a.el.sohemy @ utoronto.ca

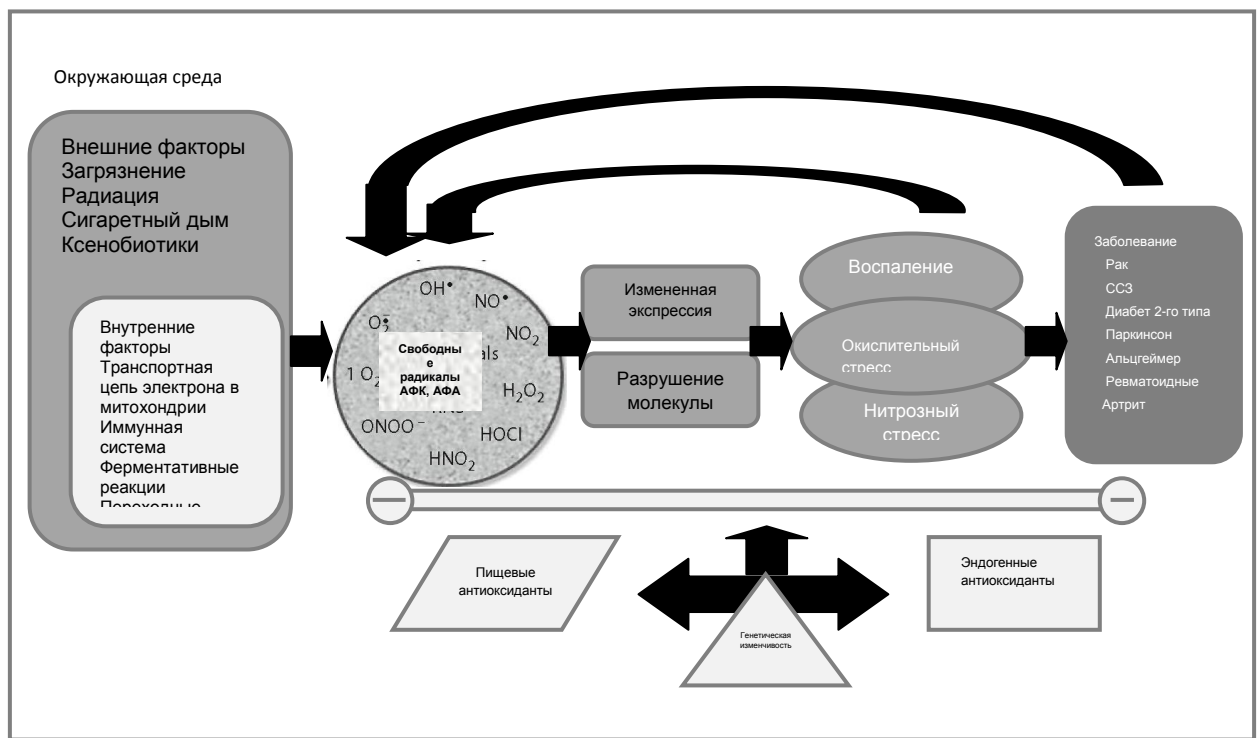


Рис. 1. Обзор взаимосвязи между образованием свободных радикалов, окислительным стрессом, развитием заболеваний и ролью антиоксидантов и генетической изменчивости. Накопление свободных радикалов в результате внешних и внутренних стимулов могут привести к разрушению молекулы и окислительному и нитрозному стрессу. Активные вещества могут также изменить экспрессию генов, что приводит к высвобождению цитокинов и воспалению, которое в свою очередь приводит к дальнейшему образованию свободных радикалов активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА).

Воспаление и окислительный стресс могут в дальнейшем послужить одной из причин развития хронических заболеваний и дополнительному образованию активных веществ. Пищевые и эндогенные антиоксиданты действуют совместно на сокращение окислительного стресса и приносимого им вреда; их функционирование в дальнейшем меняется в зависимости от индивидуальной генетической изменчивости. ССЗ = сердечнососудистые заболевания; Диабет 2-го типа = инсулиннезависимый диабет.

Окислительный стресс

Реактивные молекулы, включая свободные радикалы, активные формы кислорода и азота образуются в результате протекания нормальных физиологических процессов и играют важную роль в передаче клеточных сигналов, транскрипции генов, и иммунной реакции [1]. В процессе аэробного метаболизма утечка электрона из электронной транспортной цепи в митохондрии приводит к образованию супероксид-аниона (O_2^-). Другие биологические реакции, включая окислительные выбросы, производимые фагоцитами и системами ферментов, такими как цитохром P450 и ксантин-оксидаза, также приводят к образованию этих высокоактивных веществ [2]. Производство избыточного количества или накопление активных веществ, которые вмешиваются в окислительно-восстановительные реакции, может пагубно сказаться на макромолекулах, клеточных мембранах и ДНК [1, 3]. Все вышперечисленное может изменить биологические свойства мембран, ферментов и рецепторов, нарушить функционирование клетки и привести к её гибели [4]. Поэтому в человеческом

Многие исследования подтвердили, что рацион питания, богатый фруктами и овощами, а значит, пищевыми антиоксидантами, сокращает риск развития хронических заболеваний.

организме развилась сложная система для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза и защиты от избыточного образования активных веществ и причиняемого ими вреда [1]. Когда образование накопление свободных радикалов или активных форм кислорода и азота превышает возможности организма по защите, происходит окислительный или нитрозный стресс. [1, 4]. Кроме прямого ущерба, наносимого биологическим молекулам и тканям, окислительный стресс может также активировать факторы транскрипции, напр. ядерный фактор κB (NF- κB), который провоцирует каскады сигналов, высвобождение цитокина и воспаление [5]. В последние годы окислительный стресс очень активно изучается и с ним связывается развитие нескольких хронических заболеваний, включая рак, остеопороз, диабет 2-го типа, нейродегенеративные и сердечнососудистые заболевания [1]. Многие исследования подтвердили, что рацион питания, богатый фруктами и овощами, а значит, пищевыми антиоксидантами, сокращает риск развития хронических заболеваний. Антиоксиданты входят в крупную группу эндогенных ферментов и

Таблица 1. Распространенные экзогенные антиоксиданты и продукты питания, являющиеся их источниками

Экзогенные антиоксиданты	Продукт питания
Витамин С (аскорбиновая кислота)	паприка, клубника, киви, брюссельская капуста, брокколи
Витамин Е (токоферол, токотриенол)	Растительное масло и его производные (маргарин, соус для салата), орехи, семена
Каротиноиды (α -каротин, β -каротин, зеаксантин, лютеин, ликопен, β -криптоксантин и т.д.)	Оранжевые и красные фрукты и овощи (морковь, томаты, абрикосы, сливы) овощи с зелеными листьями (шпинат, китайская капуста)
Полифенолы (флавонолы, флаванолы, антоцианины, изофлавоны, фенольная кислота)	Фрукты (яблоки, ягоды, виноград), овощи (сельдерей, китайская капуста, лук), бобовые (фасоль, соя), орехи, вино, чай, кофе, какао
Микроэлементы (селен, цинк)	морепродукты, мясо, цельное зерно

соединений наряду с экзогенными пищевыми компонентами, которые защищают от окислительного стресса путем препятствования образованию реактивных молекул, связывая, нейтрализуя и удаляя свободные радикалы, замедляя окислительные цепные реакции, хелируя активные металлы и восстанавливая нанесенный ущерб биологическим молекулам. Способность предотвращать окислительный стресс и справляться с ним зависит от функционирования эндогенной и экзогенной антиоксидантных защитных систем, на каждую из которых может влиять индивидуальная генетическая изменчивость. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах, несущие информацию об эндогенных антиоксидантных энзимах или белках, вовлеченных в усвоение и утилизацию пищевых антиоксидантов, могут напрямую влиять на способность организма человека справляться с окислительным стрессом и предотвращать последующее развитие заболевания. Более того, эндогенная и экзогенная антиоксидантные системы взаимодействуют друг с другом, и сложная взаимосвязь генов и режима питания может иметь дальнейшее влияние на способность индивида справляться с окислительным стрессом (рис. 1). В центре данной обзорной статьи суммирование взаимодействия полиморфизмов в генах, отвечающих за эндогенные антиоксидантные энзимы и их взаимодействие с пищевыми компонентами для модулирования окислительного стресса.

Пищевые антиоксиданты

Питательные вещества и фитохимикаты в рационе питания демонстрируют ряд функций антиоксидантов и играют важную роль в защите от окислительного стресса. (таблица1). Витамин

С – жизненно-необходимое питательное вещество и основной антиоксидант гидрофильной плазмы [5]. Кроме связывания и нейтрализации свободных радикалов, витамин С (аскорбиновая кислота) также играет важную роль в регенерации α -токоферола. α -Токоферол - один из нескольких компонентов группы витаминов Е и выполняет важные антиоксидантные функции разрыва цепи и очистки в липидной фазе, защищая липопротеины и клеточные мембраны. Каротиноиды относятся к ещё одной группе важных пищевых антиоксидантов, которые, как и α -токоферол, являются растворимыми липидами и могут сыграть важную роль в защите от образования липидных перекисных соединений [6].

Исследования показали, что уровни пищевых антиоксидантов в циркуляции подвержены влиянию нескольких факторов, включая индивидуальную генетическую изменчивость. На уровень аскорбиновой кислоты в циркуляции влияют SNP в группе растворенных агентов 23, член 1 (*SLC23A1*) ген, отвечающий за 1 тип переносчика витамина С (*SVCT1*), активно переносящего витамин С из тонкого кишечника [7, 8]. На циркулирующие уровни α -токоферола также влияют полиморфизмы в генах, отвечающих за белки, участвующие в усвоении, транспортировке и расщеплении α -токоферола, такие как аполипопротеины, цитохром P₄₅₀ 4F2, и очиститель and и переносчик холестерина класса В тип 1 SR-B1 [9]. Исследования показали, что варианты в схожих генах влияют на уровень циркулирующих каротиноидов [10]. Вместе данные исследования свидетельствуют о влиянии индивидуальной генетической изменчивости на статус пищевых антиоксидантов и, соответственно, на способность организма справляться с окислительным стрессом. В последнее время генетические детерминанты статуса антиоксиданта были пересмотрены [6]. В центре внимания в следующих разделах изменчивость генов, отвечающих за эндогенные антиоксидантные энзимы, их взаимодействие с режимом питания, в том числе, с пищевыми антиоксидантами, и окислительный стресс.

.....
В последнее время генетические детерминанты статуса антиоксиданта были пересмотрены [6]. В центре внимания настоящего раздела изменчивость генов, отвечающих за эндогенные антиоксидантные энзимы, их взаимодействие с режимом питания, в том числе, с пищевыми антиоксидантами, и окислительный стресс.

Экзогенные антиоксиданты	Примеры
Энзимы	Супероксид дисмутаза Каталаза Глутатион пероксидаза Параоксаназа Глутатион S-трансфераза Глутатион редуктаза Тиоредоксин-редуктаза Геме-оксигеназа Альдегид-дегидрогеназа 8-оксогуанин гликозилаза
Не энзимы	Глутатион Липоевая кислота Билирубин Мелатонин Убикинол Мочевая кислота
Белки связывающие металлы	Ферритин Лактоферрин Металлотионин Трансферрин Церулоплазмин

<i>Перокисление липидов</i> Малондиальдегид (MDA) Тиобарбитураты кисло-активные вещества (TBARS) Изопростаны Сопряженные диены 4-гидрокси-2-ноненал (HNE) 2-пропенал (акролеин)
<i>Разрушение белков</i> Окиси аминокислот (o,o_-дитиозин), нитраты (3-нитротирозин), и галогенаты (3-хлоротирозин, 3-бромтирозин) Протеин-карбонилы [_-глутаминовый полуальдегид (GGS), аминоадипиновый полуальдегид (AAS)]
<i>Окисление основания ДНК/РНК</i> 8-гидрокси-2-деоксигуанозин (8-OHdG) 8-гидроксигуанин (8-OHGua) 8-гидроксигуанозин (8-OHG) 5-гидроксиметил-2-деоксиуридин (5-OH-mdU, HMD) 5-гидроксиметилурацил (5-OHmU) 7-гидрокси-8-оксо-2-деоксигуанозин (8-oxo-dG, 8OX) Тимин гликоль (Tg)

Эндогенные антиоксиданты и измерение степени окислительного стресса

Естественная система защиты организма от окислительного стресса состоит из нескольких энзимных (ферментных) и неэнзимных составляющих, а также транспортирующих белков, которые изолируют склонные к окислению металлы, замедляя их участие в окислительно-восстановительных реакциях (таблица 2). Компоненты эндогенной системы защиты от окисления действуют в совокупности и в согласовании с пищевыми антиоксидантами по предотвращению и сокращению окислительного стресса.

Антиоксидантное действие многих из этих энзимов и соединений зависит от минералов, получаемых из продуктов питания, таких как селен, медь, марганец и цинк [11]. Генетическая изменчивость антиоксидантных энзимов может также оказать влияние на эффективность антиоксидантной эндогенной системы защиты и восприимчивость к окислительному стрессу. Существует множество измерителей окислительного стресса (таблица 3), большинство из которых являются измерителями уровня окисей липидов [напр. малондиальдегид (MDA) или изопростаны], протеины (напр. протеинкарбонилы), или ДНК (напр. 8-гидрокси-2-деоксигуанозин) [4]. Для настоящего обзора мы проверили статьи, опубликованные в течение 6 месяцев в 2006 г., в которых использовались биомаркеры окислительного стресса, и было отмечено использование 71 различных биомаркера [12]. Это подчеркивает сложность правильного подбора биомаркеров и сравнения результатов различных исследований.

В дополнение к известным аналитическим проблемам, напр. чувствительности и устойчивости маркеров при хранении, при использовании биомаркеров окислительного стресса беспокойство вызывает тот факт, что некоторые из них существуют в разнообразных формах и в различных биологических матрицах [12]. В то время как довольно многие исследования глубоко изучили роль генетической изменчивости антиоксидантных энзимов и измерители окислительного стресса, только небольшое количество исследований углубились в возможность трансформации с помощью режима питания.

Тем не менее, довольно большое число исследований изучают взаимодействие режима питания и генетической изменчивости антиоксидантных энзимов в отношении к заболеваниям, которые принято связывать с окислительным стрессом, в частности, раку.

Окислительный приводит к канцерогенезу в силу нескольких причин, включая прямой ущерб ДНК от активных веществ в виде разрыва нитей, окисление основания, продукты присоединения и сшивания белков [13]. Повреждение ДНК, ведущее к мутации, может быть особенно канцерогенно, когда затрагивает онкогены и гены подавления опухолей [14]. Реактивные молекулы также могут влиять на канцерогенез посредством атаки на восстановительные механизмы ДНК, а также дополнительное воздействие на клеточный цикл, экспрессию генов, и апоптоз [15]. В следующих разделах рассказывается о некоторых из основных энзимах-антиоксидантах, изменчивости генов, несущих информацию об этих энзимах, и их взаимодействии вместе с режимом питания на биомаркеры и заболевания, связываемые с окислительным стрессом.

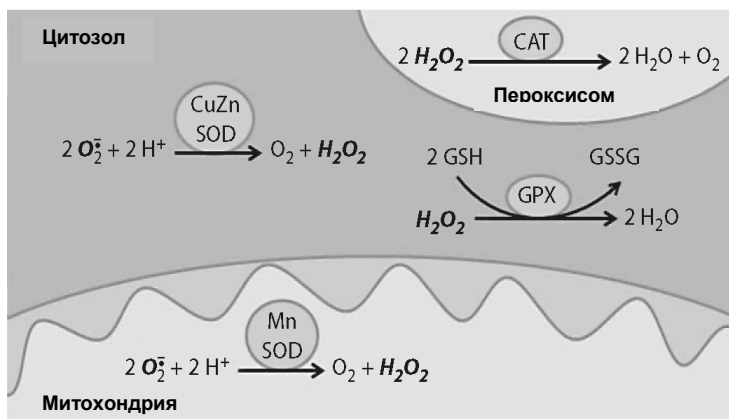


Рис. 2. Антиоксидантные функции эндогенных антиоксидантных энзимов SOD, каталаза (CAT), и глутатион-пероксидаза (GPX). Активные вещества выделены жирным курсивом. SOD нейтрализуют супероксид-анион ($O_2^{\cdot -}$) в митохондриях (MnSOD) и цитозоле (CuZnSOD) разлагая H_2O_2 на воду и кислород. CAT and GPX [в результате сопряжения с глутатионом (GSH)] дальше разлагает H_2O_2 на воду и кислород.

Супероксид дисмутаза

Супероксид дисмутаза (SOD) выполняет важные антиоксидантные функции по превращению супероксид радикалов в перекись водорода и кислород с последующим разложением перекиси водорода каталазой и пероксидазой (рис. 2). В человеческом организме SOD существует в трех изоформах, включая медь/цинк (CuZn) SOD (SOD1), марганец (Mn) SOD (SOD2), внеклеточный CuZn SOD (SOD3 or EC-SOD). SOD1 гомодимер, находящийся в цитозоле и внеклеточном пространстве, в то время как - тетрамер, находящийся исключительно во внеклеточном пространстве [16]. MnSOD - самая важная, единственная жизненно необходимая из изоформ SOD [17]. Предшественник MnSOD синтезируется в цитозоле, затем транспортируется в митохондрию, где активный гомотетрамер играет важную роль по нейтрализации свободных радикалов, образовавшихся в результате анаэробного метаболизма [17]. Ген *MnSOD* локализован в хромосоме 6q25, его наиболее изученный полиморфизм – замена валина на аланин-аминокислоту в кодоне 16 (Val16Ala) в направленной в митохондрию последовательности белка-предшественника (rs4880) [18, 19]. Полиморфизм изменяет функционирование энзима и переносимость белка-предшественника в митохондрию, что, как считают ученые, влияет на его способность защищать от окислительного стресса [18, 20, 21]. По данным одного из исследований уровни повреждения ДНК значительно отличались на *MnSOD* Val16Ala генотипы в основании, хотя никакой разницы по части реакции на антиоксидантное замещение на уровне повреждения ДНК по генотипу выявлено не было [22]. Данный полиморфизм активно изучается в связи

с заболеваниями, вызываемыми окислительным стрессом, такими как рак. Несколько исследований более глубоко изучают потенциальную модуляцию при помощи режима питания [23]. Так, например, выявлено, что режим питания изменяет отношения полиморфизмом между *MnSOD* Val16Ala цервикальной внутриэпителиальной неоплазией (CIN, подразделяется на CIN1 и CIN2/3 по типу гистологии) и цервикальный рак [24]. В этом контрольном исследовании переносчики аллеля С продемонстрировали сокращение риска CIN1 на 57.3%, но никакой связи с CIN2/3 или цервикальным раком, хотя было отмечено несколько важных взаимодействий с уровнем пищевых антиоксидантов в плазме по CIN1, CIN2/3, и риск цервикального рака, включая β -каротин, ликопен, цеаксантин/лютеин, ретинол, и α - и γ -токоферол. Сокращение риска CIN1, связанное с аллелем С было отмечено только у тех обследуемых, у которых уровень β -каротина в плазме был выше среднего [1 0.205 μ g/мл; вероятность успешного исхода (OR): 0.286, 95% интервал уверенности (CI): 0.086–0.953; взаимодействие $p = 0.002$] и γ -токоферола (1 0.30 μ g/мл; OR: 0.272, 95% CI: 0.079–0.944; взаимодействие $p = 0.033$) [24]. Два недавних мета-анализа также проверили связанность полиморфизма *MnSOD* Val16Ala и риска развития рака груди с модификацией посредством витамина С, витамина Е, каротиноида [25] и употреблением фруктов и овощей [19]. Оба мета-анализа не выявили независимого эффекта генотипа на риск развития рака груди, но показали, что применение антиоксидантов модифицировало риск развития заболевания у женщин перед менопаузой [25], тогда как употребление фруктов и овощей никакого влияния на этот риск не оказало [19].

Каталаза

Каталаза - это антиоксидантный энзим, который важен для защиты организма от окислительного стресса и находится в пероксисомах клетки и цитоплазме эритроцитов. Каталаза представлена повсеместно с наибольшей концентрацией в печени, почках и эритроцитах [26]. Энзим каталаза состоит из четырех идентичных гемосодержащих субблоков и катализирует разложение перекиси водорода на воду и кислород [26] (рис. 2). За энзим каталаза отвечает высоко полиморфный ген каталаза (CAT), находящийся в хромосоме 11p13 [26]. Распространенный однонуклеотидный полиморфизм существует на позиции -262 в 5' нетранслированном участке гена CAT, где замена С на Т приводит к снижению активности энзима, о чем свидетельствуют некоторые [27–29], но не все исследования [30]. Тем не менее, влияние этого полиморфизма на активность энзима могут оказывать и этническая принадлежность, пол и употребление в пищу овощей и фруктов [31]. При проверке 1,008 случаев заболевания раком груди 1,056 проверки в рамках Проекта по изучению рака груди Лонг-Айленда с генотипом CAT -262 CC

было связано увеличение риска развития рака груди на 17% в сравнении с переносчиками аллеля T (OR: 0.83, 95% CI: 0.69–1.00 адаптировано под возраст, семейную историю и индекс массы тела) [27]. При обследовании людей, в гене *CAT* которых замены не произошло, было отмечено значительное взаимодействие режима питания: потребления фруктов ($p = 0.02$) и прием витамина C ($p = 0.03$) - и генов полиморфизма *CAT* – 262. Употребление в пищу большего количества фруктов (1 10 порций в неделю) или витамина C (1 133.7 мг в день) в сочетании с генотипом CC показало самый низкий риск развития заболевания в данном исследовании (OR 0.59: 95% CI: 0.38–0.89 для употребления большого количества фруктов и 0.62, 0.40–0.95 для употребления витамина C) [27]. Другие однонуклеотидные полиморфизмы в гене *CAT* и выводы, относящиеся к окислительному стрессу требуют дальнейшего изучения[32] и должны углубить наше понимание влияние генетической изменчивости гена *CAT* на окислительный стресс и потенциал модуляции посредством режима питания.

Глутатион пероксидаза

Глутатион пероксидазы – семейство селен-зависимых энзимов (ферментов), в которое входит, глутатион пероксидаза 1 (GPX1), GPX2, GPX3, и фосфолипид гидропероксид GPX4. Энзим GPX представлен в организме повсеместно, цитозольный GPX1 в наибольшем количестве находится в эритроцитах, почках и печени, цитозольный GPX2 – в кишечных тканях, а внеклеточный GPX3 – в плазме. В отличие от тетрамеров GPX1, GPX2, и GPX3, GPX4 является мономером и локализуется в цитозоле и мембране [26]. Эти энзимы сокращают перекись водорода, липид пероксид и другие гидропероксиды до соответствующих спиртовых форм, используя глутатион и другие сокращающие соединения [33]. За каждый энзим GPX отвечают обособленные гены, находящиеся на разных хромосомах. Ген *GPX 1* был обнаружен на хромосоме 3p21.3 и хорошо изученный полиморфизм на позиции 198 аминокислоты проявляется в замене пролина на леуцин, что повлияло на активность GPX в некоторых [34–36], но не во всех исследованиях [37, 38]. Также выяснилось, что переносчики леуцинового аллеля имеют значительно более высокий уровень липопероксидов и MDA в липопротеинах низкой плотности[36]. Исследования данного полиморфизма на связь с некоторыми типами рака привели к противоречивым результатам. Взаимодействия с окружающей средой, такие как курение [34], употребление селена [35, 39], алкоголя [35], фруктов и овощей[34, 40], изменяют активность GPX в некоторых исследованиях, возможно, с этими и связаны несоответствия. В одном из исследований употребление алкоголя изменило отношение между генотипом Pro198Leu и активностью GPX в эритроцитах, а употребление фруктов, овощей и прием селена

никак на неё не повлияли[35]. Связь полиморфизма Pro198Leu с колоректальным раком была исследована 375 случаях заболевания и 779 проверках женщин и мужчин в исследовании Питание, рак и здоровье [34]. Активность GPX в эритроцитах и полиморфизм Pro198Leu по отдельности не связываются с риском развития колоректального рака в данном исследовании, тем не менее, были отмечены значительные взаимодействия режима питания и генов, так что только у исследуемых с генотипом Leu/Leu, употребляющих алкоголь, наблюдается более высокий риск развития колоректального рака (взаимодействие $p = 0.02$), тогда как только у исследуемых с генотипом Pro/Pro, принимающих витамин C – сниженный риск развития колоректального рака (взаимодействие $p = 0.05$) [34]. В других исследованиях, потребление фруктов и овощей [41], а также антиоксиданты плазмы и антиоксидантная замена [42] по результатам исследований незначительно изменяют отношение полиморфизма Pro198Leu и рака легких.

Параоксаназа

Параоксаназа 1 (PON1) кальций-зависимый гидролизующий фермент, субстраты которого включают в себя инсектициды, нервные агенты, лактоны и другие эндогенные составляющие, такие как оксиды липопротеинов низкой плотности. Синтезируется в основном печени. PON1 циркулирует в плазме, связанный с поверхностью липопротеинов высокой плотности, увеличивая их антиоксидантную способность[43]. PON1 принадлежит к семейству 3 энзимов, за которые отвечают различные гены (*PON1*, *PON2*, и *PON3*), расположенные на хромосоме 7q21.22. Два распространенных полиморфизма на участке гена *PON1* были подробно изучены: замена леуцина на метионин на позиции 55 аминокислоты (L55M) и глутамина на аргинин на позиции 192 аминокислоты (Q192R).

Результаты исследований показали, что оба полиморфизма влияют на активность PON в направлении, зависимом от субстрата и могущем напрямую повлиять на способность энзима защищать от окислительного стресса [43, 44]. Другие факторы, могущие повлиять на активность PON1, были недавно пересмотрены с учетом возраста, пола, употребления лекарственных препаратов, пищевых антиоксидантов, полифенолов, пищевых липидов и алкоголя[43].

Несколько исследований показали, что влияние этих вариантов активности PON1 могут модулироваться при помощи режима питания, при помощи сока из апельсина и черной смородины [45] рациона, богатого овощами [46] и олеиновой кислотой [47]. Также было выявлено, что полиморфизм *PON1* модулирует окислительный стресс. Томатный сок, богатый ликопеном, значительно сокращает

содержание MDA в плазме (измеряемой как активные формы тиобарбитуровой кислоты или TBARS) в переносчиках аллеля 192R *PON1* при обследовании молодых здоровых мужчин [48] и пожилых людей [49]. По данным недавнего перекрестного исследования 107 женщин, ни полиморфизм *PON1* M55L, ни полиморфизм Q192R значительно не изменяют отношения между ликопеном плазмы и уровнем TBARS, тем не менее, оба полиморфизма продемонстрировали заметное взаимодействие с ликопеном плазмы в маркерах ремоделирования костной ткани, которые также могут являться индикаторами окислительного стресса [50]. Кроме того, исследования показали, что стейк с грецким орехом значительно взаимодействует с полиморфизмом *PON1* Q192R, так что мясо с грецким орехом сократило взаимодействие sVCAM-1 (взаимодействие $p = 0.026$), маркера воспаления и эндотелиальной активации [51], и перекисления липидов (взаимодействие $p = 0.04$) [52] только в переносчиках 192R аллеля.

Глутатион S-трансферазы

Глутатион S-трансферазы (GSTs) – это большая группа многофункциональных белков, которые находятся в цитозоле, митохондриях и мембране клеток [53]. Они являются детоксификационными ферментами (ферментами), которые, сопрягаясь с глутатионом, переваривают ксенобиотики, такие как канцерогены, загрязнители, и побочные продукты окислительного стресса [54]. Существует 7 классов цитозольных GSTs, в том числе α , μ , ω , π , ζ , θ , и ζ , за которые отвечают гены на хромосомах 6, 1, 10, 11, 4, 22, и 14, соответственно [53, 54]. Исследования понутригенетике сконцентрировались на GST $\mu 1$ (*GSTM1*), $\theta 1$ (*GSTT1*), и $\pi 1$ (*GSTP1*), распространенные генетические варианты которых были выявлены и проявили влияние на активность ферментов. В гене *GSTM1*, также как и в гене *GSTT1* существует полиморфизм стирания, из-за которого гомозиготы в невыраженном аллеле теряют ферментные функции [55, 56]. В гене *GSTP1* было выявлено несколько полиморфизмов, включая несинонимичный кодируемый полиморфизм, в котором изолеуцин меняется на валин-аминокислоту в кодоне 105, (Ile105Val) а аланин на валин-аминокислоту в кодоне 114 (Ala114Val) [57]. Согласно одному из исследований, уровень 8-оксо-7,8-дигидро-2'-деоксигуанозина отличается на генотип *GSTP1*, но не генотипы *GSTM1* или *GSTT1* [58], другое исследование не выявило разницы в уровне протеин-карбонила ни на какой GST генотип [59]. Эти полиморфизмы в *GSTM1*, *GSTT1*, и *GSTP1* были глубоко изучены в связи с раком, и несколько исследований также изучили потенциальное взаимодействие риска заболеваний и режима питания [обзор в ссылках 23, 60]. К примеру недавнее исследование изучило 19 полиморфизмов в 13 генах, несущих информацию о ксенобиотических ферментах-метаболитах, включая *GSTM1*, *GSTT1*, и *GSTP1* в 308 случаях аденомы, выявленной колоноскопией, и 296 проверками [61].

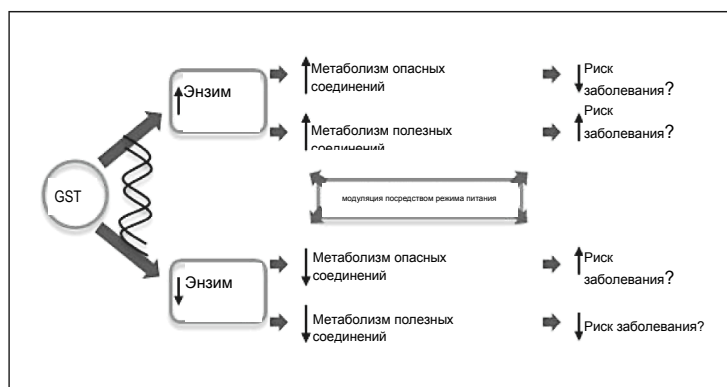


Рис. 3. Потенциальное влияние полиморфизмов глутатион S-трансферазы (GST) на риск заболевания. Генетическая изменчивость ферментов GST может вызвать изменение активности. Снижение активности может привести к активизации или ослаблению метаболизма как опасных соединений (включая побочные продукты окислительного стресса и канцерогены), так и полезных соединений (таких как изотиоцианат). Ученые предполагают, что полиморфизм GST как таковой увеличивает или снижает риск развития заболевания, и это взаимодействие может быть углублено посредством режима питания.

Пищевые волокна, калорийность, употребление овощей вообще и овощей семейства крестоцветных в частности – все эти факторы связаны с риском возникновения колоректальной аденомы. Была выявлена едва заметная обратная зависимость от употребления в пищу фруктов, и никакой зависимости от употребления красного мяса.

Из полиморфизмов GST только невыраженный генотип *GSTM1* значительно связан с возрастанием риска колоректальной аденомы (OR: 1.43, 95% CI: 1.04–1.98). При дальнейшем исследовании взаимодействия генов и режима питания авторы обнаружили некоторые свидетельства воздействия полиморфизма *GSTP1* Ala114Val и употребления фруктов на (взаимодействие $p = 0.02$) риск возникновения колоректальной аденомы. Употребление фруктов не вызывало защиты носителей варианта *GSTP1* аллеля (OR: 1.28, 95% CI: 0.58–2.83), но в то же время вызывало защиту для гомозигот референтного аллеля (OR: 0.49, 95% CI: 0.34–0.71) [61]. Была выдвинута гипотеза о двойственном, как положительном, так и отрицательном влиянии полиморфизмов в ферментах GST на риск возникновения рака, возможно, это связано с ролью GST в подавлении опасных окислителей и канцерогенов, но также и полезных пищевых гемозащитных веществ, таких как изотиоцианаты, находящиеся в овощах семейства крестоцветных (рис. 3). Таким образом, полиморфизмы GST тоже могут изменять взаимоотношения между режимом питания и состояниями, связанными с окислительным стрессом, включая сердечно-сосудистые заболевания [62].

.....
**Дополнительные взаимодействия с
участием множества генов и
воздействия различных факторов
внешней среды, включая режим питания,
могут усложнить данную тему.**
.....

Вывод

С окислительным стрессом связано развитие нескольких хронических заболеваний, в том числе сердечнососудистых заболеваний и рака. В поддержку данного утверждения выступают результаты многих исследований, показавших, как изменчивость генов, отвечающих за антиоксидантные ферменты, значительно влияет на риск развития рака. Тем не менее, несоответствия исследований усложняют приход к определенным выводам. Поиск причин этих несоответствий привел к изучению потенциальных влияний внешней среды, таких как режим питания. Несколько исследований по нутригенетике действительно показали, что режим питания значительно влияет на отношения между полиморфизмами в генах, отвечающих за антиоксидантные ферменты, и риском заболевания раком. Несмотря на то, что это предполагает модуляцию окислительного стресса режимом питания и генетикой, гораздо меньше исследований использовали биомаркеры окислительного стресса.

Более того, многие исследования могут быть не достаточно компетентными

Ссылки

- 1 Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44–84.
- 2 Serafini M: The role of antioxidants in disease prevention. *Medicine* 2006; 34: 533–535.
- 3 McCord JM: The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652–659.
- 4 Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A: Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006; 52: 601–623.
- 5 Garcia-Bailo B, El-Sohemy A, Haddad P, Arora P, Benzaied F, Karmali M, Badawi A: Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. *Biologics* 2011; 5: 1–13.
- 6 Da Costa LA, Garcia-Bailo B, Badawi A, El-Sohemy A: Genetic determinants of dietary antioxidant status; in Bouchard C, Ordovas J (eds): *Nutrigenetics and Nutrigenomics*. Elsevier, 2012, in press.
- 7 Cahill LE, El-Sohemy A: Vitamin C transporter gene polymorphisms, dietary vitamin C and serum ascorbic acid. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2009; 2: 292–301.
- 8 Timpson NJ, Forouhi NG, Brion MJ, Harbord RM, Cook DG, Johnson P, McConnachie A, Morris RW, Rodriguez S, Luan J, Ebrahim S, Padmanabhan S, Watt G, Bruckdorfer KR, Wareham NJ, Whincup PH, Chanock S, Sattar N, Lawlor DA, Smith GD: Genetic variation at the SLC23A1 locus is associated with circulating concentrations of L-ascorbic acid (vitamin C): evidence from 5 independent studies with 1 15,000 participants. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 375–382.
- 9 Major JM, Yu K, Wheeler W, Zhang H, Cornelis MC, Wright ME, Yeager M, Snyder K, Weinstein SJ, Mondul A, Elaissan H, Purdue M, Hazra A, McCarthy CA, Hendrickson S, Virtamo J, Hunter D, Chanock S, Kraft P, Albanes D: Genome-wide association study identifies common variants associated with circulating vitamin E levels. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 3876–3883.
- 10 Borel P, Moussa M, Reboul E, Lyan B, Defoort C, Vincent-Baudry S, Maillot M, Gastaldi M, Darmon M, Portugal H, Lairon D, Planells R: Human fasting plasma concentrations of vitamin E and carotenoids, and their association with genetic variants in apo C-III, cholesteryl ester transfer protein, hepatic lipase, intestinal fatty acid binding protein and microsomal triacylglycerol transfer protein. *Br J Nutr* 2009; 101: 680–687.
- 11 Klotz LO, Kroncke KD, Buchczyk DP, Sies H: Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J Nutr* 2003; 133: 1448S–1451S.
- 12 Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D, Rossi R: Oxidative stress and human diseases: origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46: 241–281.
- 13 Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C: Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007; 121: 2381–2386.
- 14 Marnett LJ: Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21: 361–370.
- 15 Halliwell B: Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J* 2007; 401: 1–11.
- 16 Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ: Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 337–349.
- 17 Macmillan-Crow LA, Cruthirds DL: Invited review: manganese superoxide dismutase in disease. *Free Radic Res* 2001; 34: 325–336.

для выявления взаимодействия генов и режима питания в силу недостаточного размера образца [63]. Выводы по результатам нескольких исследований также усложняются различиями в типе исследуемых взаимодействий генов и режима питания и различий в методах исчисления и интерпретации [63, 64]. Дополнительные взаимодействия с участием множества генов и воздействия различных факторов внешней среды, включая режим питания, могут усложнить данную тему. С появлением все большего количества нутригенетических исследований мы продолжим углублять наше понимание сложной связи генетики, режима питания и развития заболевания. Наряду с пополнением знаний о роли окислительного стресса в патогенности заболевания такой тип исследования может иметь важное применение для общественного здравоохранения для определения подгрупп индивидов, которым пойдет на пользу вмешательство в режим питания.

Открытое заявление

Авторы заявляют, что не существует никакого конфликта финансовых интересов в отношении содержания данной статьи. Статья написана при поддержке Институтом передового питания и материалов и Институтом питания Nestlé.

- 18 Shimoda-Matsubayashi S, Matsumine H, Kobayashi T, Nakagawa-Hattori Y, Shimizu Y, Mizuno Y: Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 561–565.
- 19 Chen Y, Pei J: Possible risk modifications in the association between MnSOD Ala-9Val polymorphism and breast cancer risk: subgroup analysis and evidence-based sample size calculation for a future trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 495–504.
- 20 Rosenblum JS, Gilula NB, Lerner RA: On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4471–4473.
- 21 Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C, Cepanec C, Pessayre D, Degoul F: The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 145–157.
- 22 Cagle F, Williams EA, Spiers A, Tyson J, Burtle B, Daly AK, Mathers JC, Hesketh JE: Inter-individual variation in DNA damage and base excision repair in young, healthy nonsmokers: effects of dietary supplementation and genotype. *Br J Nutr* 2010; 103: 1585–1593.
- 23 Nowell SA, Ahn J, Ambrosone CB: Gene-nutrient interactions in cancer etiology. *Nutr Rev* 2004; 62: 427–438.
- 24 Tong SY, Lee JM, Song ES, Lee KB, Kim MK, Lee JK, Son SK, Lee JP, Kim JH, Kwon YI: Functional polymorphism in manganese superoxide dismutase and antioxidant status: their interactions on the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 272–276.
- 25 Wang S, Wang F, Shi X, Dai J, Peng Y, Guo X, Wang X, Shen H, Hu Z: Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) Val-9Ala polymorphism and cancer risk – a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2874–2881.
- 26 Forsberg L, De Faire U, Morgenstern R: Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch Biochem Biophys* 2001; 389: 84–93.
- 27 Ahn J, Gammon MD, Santella RM, Gaudet MM, Britton JA, Teitelbaum SL, Terry MB, Nowell S, Davis W, Garza C, Neugut AI, Ambrosone CB: Associations between breast cancer risk and the catalase genotype, fruit and vegetable consumption, and supplement use. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 943–952.
- 28 Nadif R, Mintz M, Jedlicka A, Bertrand JP, Kleeberger SR, Kauffmann F: Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli. *Free Radic Res* 2005; 39: 1345–1350.
- 29 Bastaki M, Huen K, Manzanillo P, Chande N, Chen C, Balmes JR, Tager IB, Holland N: Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 279–286.
- 30 Forsberg L, Lyrenas L, De Faire U, Morgenstern R: A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 500–505.
- 31 Ahn J, Nowell S, McCann SE, Yu J, Carter L, Lang NP, Kadlubar FF, Ratnasinghe LD, Ambrosone CB: Associations between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1217–1222.
- 32 Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA, Kozuhov MA, Panfilov VI: Tobacco smoking, fruit and vegetable intake modify association between –21A 1 T polymorphism of catalase gene and risk of bronchial asthma. *J Asthma* 2009; 46: 217–224.
- 33 Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C: Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 577–586.
- 34 Hansen RD, Krath BN, Frederiksen K, Tjonneland A, Overvad K, Roswall N, Loft S, Dragsted LO, Vogel U, Raaschou-Nielsen O: GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, interaction with alcohol consumption and smoking, and risk of colorectal cancer. *Mutat Res* 2009; 664: 13–19.
- 35 Ravn-Haren G, Olsen A, Tjonneland A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Vogel U: Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis* 2006; 27: 820–825.
- 36 Shuvalova YA, Kaminyi AI, Meshkov AN, Kukharchuk VV: Pro198Leu polymorphism of GPX-1 gene and activity of erythrocytic glutathione peroxidase and lipid peroxidation products. *Bull Exp Biol Med* 2010; 149: 743–745.
- 37 Arsova-Sarafinovska Z, Matevska N, Eken A, Petrovski D, Banev S, Dzikova S, Georgiev V, Sikole A, Erdem O, Sayal A, Aydin A, Dimovski AJ: Glutathione peroxidase 1 (GPX1) genetic polymorphism, erythrocyte GPX activity, and prostate cancer risk. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 63–70.
- 38 Forsberg L, De Faire U, Marklund SL, Andersson PM, Stegmayr B, Morgenstern R: Phenotype determination of a common Pro-Leu polymorphism in human glutathione peroxidase 1. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 423–426.
- 39 Hu YJ, Diamond AM: Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res* 2003; 63: 3347–3351.
- 40 Dragsted LO, Pedersen A, Hermetter A, Basu S, Hansen M, Haren GR, Kall M, Breinholt V, Castenmiller JJM, Stagsted J, Jakobsen J, Skibsted L, Rasmussen SE, Loft S, Sandstrom B: The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1060–1072.
- 41 Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Hansen RD, Frederiksen K, Tjonneland A, Overvad K, Vogel U: GPX1 Pro198Leu polymorphism, interactions with smoking and alcohol consumption, and risk for lung cancer. *Cancer Lett* 2007; 247: 293–300.
- 42 Ratnasinghe D, Tangrea JA, Andersen MR, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D: Glutathione peroxidase codon 198 polymorphism variant increases lung cancer risk. *Cancer Res* 2000; 60: 6381–6383.
- 43 Costa LG, Giordano G, Furlong CE: Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: the hunt goes on. *Biochem Pharmacol* 2011; 81: 337–344.
- 44 Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Durrington PN: Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high-density lipoproteins in protecting low-density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997; 349: 851–852.
- 45 Dalgard C, Christiansen L, Jonung T, Mackness MI, De Maat MPM, Horder M: No influence of increased intake of orange and blackcurrant juices and dietary amounts of vitamin E on paraoxonase-1 activity in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Nutr* 2007; 46: 354–363.
- 46 Rantala M, Silaste ML, Tuominen A, Kaikkonen J, Salonen JT, Alftan G, Aro A, Antero Kesaniemi Y: Dietary modifications and gene polymorphisms alter serum paraoxonase activity in healthy women. *J Nutr* 2002; 132: 3012–3017.
- 47 Tomas M, Senti M, Elosua R, Vila J, Sala J, Masia R, Marrugat J: Interaction between the Gln-Arg 192 variants of the paraoxonase gene and oleic acid intake as a determinant of high-density lipoprotein cholesterol and paraoxonase activity. *Eur J Pharmacol* 2001; 432: 121–128.
- 48 Bub A, Barth SW, Watzl B, Briviba K, Rechkemmer G: Paraoxonase 1 Q192R (PON1–192) polymorphism is associated with reduced lipid peroxidation in healthy young men on a low-carotenoid diet supplemented with tomato juice. *Br J Nutr* 2005; 93: 291–297.

- 49 Bub A, Barth S, Watzl B, Briviba K, Herbert BM, Luhrmann PM, Neuhauser-Berthold M, Rechkemmer G: Paraoxonase 1 Q192R (PON1-192) polymorphism is associated with reduced lipid peroxidation in R-allelecarrier but not in QQ homozygous elderly subjects on a tomato-rich diet. *Eur J Nutr* 2002; 41: 237–243.
- 50 MacKinnon ES, El-Sohemy A, Rao AV, Rao LG: Paraoxonase 1 polymorphisms 172T 1 A and 584A 1 G modify the association between serum concentrations of the antioxidant lycopene and bone turnover markers and oxidative stress parameters in women 25–70 years of age. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2010; 3: 1–8.
- 51 Canales A, Sanchez-Muniz FJ, Bastida S, Librelotto J, Nus M, Corella D, Guillen M, Benedi J: Effect of walnut-enriched meat on the relationship between VCAM, ICAM, and LTB4 levels and PON-1 activity in ApoA4 360 and PON-1 allele carriers at increased cardiovascular risk. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 703–710.
- 52 Nus M, Frances F, Librelotto J, Canales A, Corella D, Sanchez-Montero JM, Sanchez-Muniz FJ: Arylesterase activity and antioxidant status depend on PON1-Q192R and PON1-L55M polymorphisms in subjects with increased risk of cardiovascular disease consuming walnut-enriched meat. *J Nutr* 2007; 137: 1783–1788.
- 53 Nelson EC, Rodriguez RL, Dawson K, Galvez AF, Evans CP: The interaction of genetic polymorphisms with lifestyle factors: implications for the dietary prevention of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2008; 60: 301–312.
- 54 Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA: Glutathione- S-transferase family of enzymes. *Mutat Res* 2001; 482: 21–26.
- 55 Xu SJ, Wang YP, Roe B, Pearson WR: Characterization of the human class mu glutathione S-transferase gene cluster and the GSTM1 deletion. *J Biol Chem* 1998; 273: 3517–3527.
- 56 Bruhn C, Brockmoller J, Kerb R, Roots I, Borchert HH: Concordance between enzyme activity and genotype of glutathione S-transferase theta (GSTT1). *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 1189–1193.
- 57 Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR: Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 51–88.
- 58 Lagadu S, Lechevrel M, Sichel F, Breton J, Pottier D, Couderc R, Moussa F, Prevost V: 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative damage in oesophageal cancer patients: lack of association with antioxidant vitamins and polymorphism of hOGG1 and GST. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29:157.
- 59 Yeh CC, Lai CY, Hsieh LL, Tang R, Wu FY, Sung FC: Protein carbonyl levels, glutathione S-transferase polymorphisms and risk of colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 228–233.
- 60 Reszka E, Wasowicz W, Gromadzinska J: Genetic polymorphism of xenobiotic metabolizing enzymes, diet and cancer susceptibility. *Br J Nutr* 2006; 96: 609–619.
- 61 Northwood EL, Elliott F, Forman D, Barrett JH, Wilkie MJV, Carey FA, Steele RJC, Wolf R, Bishop T, Smith G: Polymorphisms in xenobiotic metabolizing enzymes and diet influence colorectal adenoma risk. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 315–326.
- 62 Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H: GSTT1 genotype modifies the association between cruciferous vegetable intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 752–758.
- 63 Minelli C, Gogele M: The role of antioxidant gene polymorphisms in modifying the health effects of environmental exposures causing oxidative stress: a public health perspective. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 925–930.
- 64 Thomas D: Gene-environment-wide association studies: emerging approaches. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 259–272.