

Nutrigenética y modulación del estrés oxidativo

Laura A. Da Costa^a Alaa Badawi^b Ahmed El-Sohemy^a

^a Departamento de Ciencias Nutricionales, Facultad de Medicina, Universidad de Toronto, y ^b Oficina de Biotecnología, Genómica y Salud Poblacional, *Public Health Agency of Canada*, Toronto, Ont., Canadá

Mensajes clave

- La variación genética en los sistemas de defensas antioxidantes endógenos puede afectar el estrés oxidativo y el desarrollo subsecuente de enfermedades.
- La dieta modifica la relación entre variación genética en enzimas antioxidantes endógenas y biomarcadores de estrés oxidativo y riesgo de enfermedades relacionadas.
- La variación genética en la absorción, metabolismo, distribución o eliminación de los antioxidantes exógenos puede influir sobre el grado de exposición de los antioxidantes a las células diana.

Palabras clave

Antioxidantes • Interacciones entre genes y dieta • Variación genética • Nutrigenética • Nutrigenómica • Estrés oxidativo

Antecedentes

El estrés oxidativo se desarrolla como consecuencia de un desequilibrio entre la producción y acumulación de especies reactivas y la capacidad del organismo para manejarlas mediante antioxidantes endógenos y exógenos. Los antioxidantes exógenos obtenidos de la dieta, incluidos vitamina C, vitamina E y carotenoides, juegan impor-

tantes papeles en la prevención y disminución del estrés oxidativo. La variación genética individual que afecta a las proteínas implicadas en la captación, utilización y metabolismo de estos antioxidantes puede alterar las concentraciones séricas, la exposición a células diana o blanco y su contribución subsecuente al grado del estrés oxidativo. Los antioxidantes endógenos incluyen las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, paraoxanasa y glutatión S-transferasa. Estas enzimas metabolizan especies reactivas y sus subproductos, lo cual disminuye el estrés oxidativo. La variación en los genes que codifican para estas enzimas pueden tener un impacto sobre su actividad antioxidante enzimática y, con ello, sobre las concentraciones de especies reactivas, estrés oxidativo y riesgo de desarrollar enfermedades. El estrés oxidativo puede contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas, incluidas osteoporosis, diabetes tipo 2, enfermedades neurodegenerativas, padecimientos cardiovasculares y cáncer. En efecto, los polimorfismos en la mayoría de los genes que codifican para enzimas antioxidantes se han relacionado con varios tipos de cáncer, aunque se han informado hallazgos inconsistentes entre estudios. Estas inconsistencias pueden explicarse de manera parcial por interacciones ambientales, como la modificación por la dieta. En esta revisión se destacan algunos de los estudios recientes en el campo de la nutrigenética, los cuales han examinado las interacciones entre dieta, variación genética en enzimas antioxidantes y estrés oxidativo.

Copyright © 2012 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

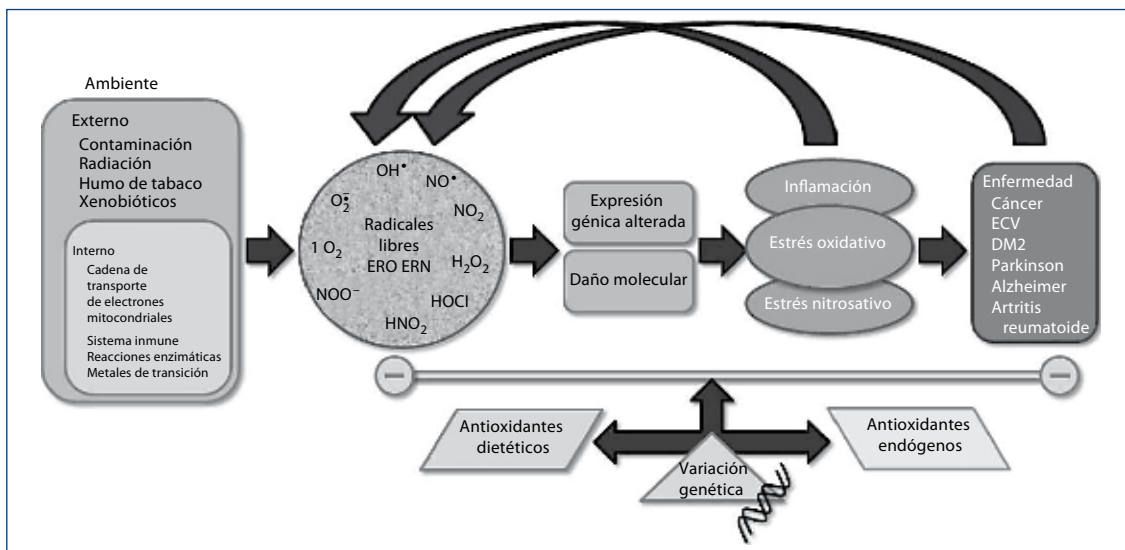


Figura 1. Panorama general de la relación entre la producción de especies reactivas, estrés oxidativo, desarrollo de enfermedades y el papel de los antioxidantes y la variación genética. La acumulación de especies reactivas por estímulos externos e internos puede ocasionar daño molecular y provocar estrés oxidativo o nitrosativo. Las especies reactivas también pueden alterar la expresión génica, lo cual da paso a la liberación de citocinas e inflamación, lo que ocasiona mayor producción de radicales libres, especies reactivas de oxígeno (ERO) y especies reactivas de nitrógeno (ERN).

La inflamación y el estrés oxidativo entonces pueden contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas y a la producción adicional de especies reactivas. Los antioxidantes endógenos y dietéticos funcionan juntos para disminuir el desarrollo de y daño por estrés oxidativo; su funcionamiento se modifica aún más por la variación genética individual. ECV = enfermedad cardiovascular; DM2 = diabetes mellitus tipo 2.

Estrés oxidativo

Las especies reactivas, incluidos los radicales libres, especies reactivas de oxígeno y las especies reactivas de nitrógeno, se producen como consecuencia de procesos fisiológicos normales y tienen papeles importantes en la señalización celular, la transcripción de genes y la respuesta inmune.¹ En el proceso del metabolismo aerobio, la fuga de electrones a lo largo de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria da paso a la producción del anión superóxido (O_2^-). Otras reacciones biológicas, incluidas las irrupciones oxidativas producidas por los fagocitos y los sistemas enzimáticos como el citocromo P_{450} y la xantina oxidasa, también contribuyen a la producción de estas especies altamente reactivas.² Sin embargo, la producción o acumulación excesiva de especies reactivas puede tener efectos deletéreos al participar en reacción de óxido-reducción (redox) y ocasionar daño de macromoléculas, membranas celulares y DNA.^{1,3} Esto puede alterar las propiedades biológicas de las membranas, enzimas y receptores, afectar el funcionamiento celular y provocar la muerte celular.⁴ Por esta razón, se ha desarrollado

Esto se ha apoyado por diversos estudios que muestran que las dietas con gran contenido de frutas y vegetales, y por tanto, ricas en antioxidantes dietéticos, se relacionan con un riesgo reducido de enfermedad crónica.

una red compleja de sistemas de defensa en humanos para protegerle contra la producción excesiva de y el daño por las especies reactivas en un esfuerzo por mantener la “homeostasis redox”.¹ Cuando la producción o acumulación de radicales libres o especies reactivas de oxígeno y nitrógeno supera la capacidad del organismo para defenderlo, se produce un estado de estrés oxidativo (o estrés nitrosativo).^{1,4} Además del daño directo de moléculas biológicas y tejidos, el estrés oxidativo también puede activar factores de transcripción como el factor nuclear κB (NF- κB), que desencadena cascadas de señalización que provocan la liberación de citocinas e inflamación.⁵ El estrés oxidativo ha sido objeto de investigación intensa en años recientes y se ha vinculado con la patogenia de varias enfermedades crónicas, incluidos cáncer, osteoporosis, diabetes tipo 2, padecimientos neurodegenerativos y enfermedad cardiovascular.¹ Esto se ha fundamentado por diversos estudios que demuestran que las dietas con gran contenido de frutas y vegetales, y por ello, ricas en antioxidantes dietéticos, se relacionan con un riesgo reducido de enfermedad crónica. Los antioxidantes comprenden un grupo grande de enzimas

Cuadro 1. Antioxidantes exógenos frecuentes y ejemplos de sus fuentes dietéticas

Antioxidantes exógenos	Fuentes dietéticas
Vitamina C (ácido ascórbico/ascorbato)	Pimiento, fresa, kiwi, col de bruselas, brócoli
Vitamina E (tocoferoles, toco-trienoles)	Aceite vegetal y sus derivados (margarina, aderezos para ensalada), nueces, semillas
Carotenoides (α -caroteno, β -caroteno, zeaxantina, luteína, licopeno, β -criptoxantina, etc.)	Vegetales y frutas de color anaranjado o rojizo (zanahoria, jitomate, durazno, ciruela) y vegetales de hoja verde (espinaca, col)
Polifenoles (flavonoles, flavanoles, antocianinas, isoflavonas, ácido fenólico)	Frutas (manzana, moras, uvas), vegetales (apio, col, cebolla), leguminosas (frijol, soya), nueces, vino, té, café, chocolate
Elementos traza (selenio, zinc)	Pescados y mariscos, carne, granos enteros

y compuestos endógenos, así como componentes dietéticos exógenos, que protegen contra el estrés oxidativo al prevenir la formación de especies reactivas, recolectar, neutralizar y eliminar especies reactivas, lo que inhibe las reacciones en cadena oxidativas, interacción de metales reactivos y repara el daño de ciertas moléculas biológicas. La capacidad para manejar y prevenir el estrés oxidativo depende del funcionamiento de los sistemas de defensa antioxidantes endógenos y exógenos, los cuales pueden influirse por la variación genética individual. Los polimorfismos de nucleótido único (PNU) en genes que codifican para enzimas antioxidantes endógenas o proteínas implicadas en la captación y utilización de antioxidantes dietéticos pueden tener un impacto directo sobre la capacidad para manejar el estrés oxidativo y prevenir el desarrollo subsecuente de enfermedades en un individuo. Inclusive, los sistemas antioxidantes endógenos y exógenos interactúan, y las complejas interacciones entre genes y dieta pueden influir aún más sobre la capacidad de un individuo para manejar el estrés oxidativo (Figura 1). Esta revisión se enfoca en resumir la relación entre los polimorfismos en genes que codifican para enzimas antioxidantes endógenas y su interacción con componentes dietéticos para modular el estrés oxidativo.

Antioxidantes dietéticos

Los nutrientes y fitoquímicos en la dieta muestran una gama de funciones antioxidantes y tienen un papel importante en la defensa contra el estrés oxidativo (Cuadro 1). La vitamina C es un nutriente esencial y el principal antioxidante plasmático hidrofílico.⁵ Además de recolectar y neutralizar radicales libres, la vitamina C (ácido ascórbico) también juega un papel importante en la regeneración del radical α -tocoferol. El α -

tocoferol es uno de los tantos compuestos de la familia de la vitamina E y tiene funciones de rotura de cadenas y recolección antioxidantes relevantes en la fase lipídica, al proteger las lipoproteínas y membranas celulares. Los carotenoides constituyen otro grupo de antioxidantes dietéticos trascendentales, que como α -tocoferol, son solubles en lípidos y pueden ser fundamentales en la protección contra la peroxidación lipídica.⁶

Las cantidades circulantes de los antioxidantes dietéticos han demostrado recibir influencia de varios factores, incluida la variación genética individual. Las concentraciones de ácido ascórbico en la circulación están influidos por PNU en la familia acarreadora de solutos 23, gen miembro 1 (*SLC23A1*), el cual codifica para el transportador tipo 1 de vitamina C (SVCT1), responsable del transporte activo de vitamina C desde el intestino delgado.^{7,8} Las cifras circulantes de α -tocoferol también reciben influencia de polimorfismos en los genes que codifican para proteínas implicadas en la captación, transporte y metabolismo de α -tocoferol, como apolipoproteínas, citocromo P₄₅₀ 4F2 y el receptor recolector transportador de colesterol clase B tipo 1, SR-B1.⁹ Las variantes en genes similares también han demostrado afectar las concentraciones circulantes de carotenoides.¹⁰ En conjunto, estos estudios sugieren que la variación genética individual puede influir sobre el estado de los antioxidantes dietéticos y, en consecuencia, en la capacidad del organismo para manejar el estrés oxidativo. En fecha reciente, se han revisado los factores determinantes genéticos del estado antioxidante.⁶ Las siguientes secciones se enfocan en la variación de la codificación de los genes que codifican para las enzimas antioxidantes endógenas y su interacción con la dieta, incluidos los antioxidantes dietéticos sobre el estrés oxidativo.

Antioxidantes endógenos y medidas de estrés oxidativo

El sistema de defensa natural del cuerpo contra el estrés oxidativo consiste en varias enzimas y compuestos no enzimáticos, así como proteínas de transferencia que secuestran metales prooxidantes que inhiben su participación en las reacciones redox (Cuadro 2). Los componentes del

En fecha reciente, se han revisado los factores determinantes genéticos del estado antioxidante.⁶ Esta sección se enfoca en la variación de los genes que codifican para las enzimas antioxidantes endógenas y su interacción con la dieta, incluidos los antioxidantes dietéticos, en el estrés oxidativo.

Cuadro 2. Antioxidantes endógenos

Antioxidantes endógenos	Ejemplos
Enzimas	Superóxido dismutasa Catalasa Glutación peroxidasa Paraoxanasa Glutación S-transferasa Glutación reductasa Tiorredoxina reductasa Hemo oxigenasa Aldehído deshidrogenasa 8-Oxoguanina glucosilasa
No enzimas	Glutación Ácido lipoico Bilirrubina Melatonina Ubiquinol Ácido úrico
Proteínas de unión a metales	Ferritina Lactoferrina Metalotioneína Transferrina Ceruloplasmina

sistema de defensa antioxidante endógeno funcionan en conjunción y en concierto con los antioxidantes dietéticos para prevenir y disminuir el estrés oxidativo. Además, la actividad antioxidante de varias de estas enzimas y compuestos se basa en minerales derivados de la dieta, como el selenio, el cobre, el manganeso y el zinc.¹¹ La variación genética en las enzimas antioxidantes también pueden tener un impacto sobre la eficacia del sistema de defensa antioxidante endógeno y la susceptibilidad al estrés oxidativo. Existen numerosas formas para medir el estrés oxidativo (Cuadro 3), la mayoría de las cuales son mediciones de productos oxidados de lípidos [p. ej. malondialdehído (MDA) o isoprostanos], proteínas (p. ej. carbonilos proteicos), o DNA (p. ej. 8-hidroxi-20-desoxiguanosina).⁴ Una revisión reciente examinó artículos publicados sobre un periodo de seis meses en 2006 que emplearon biomarcadores de estrés oxidativo y notaron que se utilizaron 71 biomarcadores diferentes.¹² Esto destaca la complejidad y dificultad de una selección apropiada de biomarcadores y una comparación de resultados a través de los estudios. Además de los aspectos analíticos conocidos, p. ej., la sensibilidad y estabilidad de los marcadores para el almacenamiento, una preocupación con el uso de biomarcadores de estrés oxidativo es que existen múltiples formas y en diversas matrices biológicas.¹² Mientras algunos estudios han investigado el papel de la variación genética en las enzimas antioxidantes y mediciones de estrés oxidativo, sólo unos cuantos han examinado además la modificación

Cuadro 3. Biomarcadores de estrés oxidativo

<i>Peroxidación lipídica</i>
Malondialdehído (MDA)
Sustancias reactivas con ácido tiobarbitúrico (TBARS)
Isoprostanos
Dienos conjugados
4-hidroxi-2-nonenal (HNE)
2-propenal (acroleína)
<i>Daño proteico</i>
Oxidación de aminoácidos (o,o'-ditirosina), nitración (3-nitrotirosina), y halogenación (3-clorotirosina, 3-bromotirosina)
Carbonilos proteicos [γ -semialdehído glutámico (GGS), semi-aldehído aminoácido (AAS)]
Oxidación de bases de DNA/RNA
8-hidroxi-2-deoxyguanosina (8-OHdG)
8-hidroxiguanina (8-OHGua)
8-hidroxiguanosina (8-OHG)
5-hidroxi-2-desoxiuridina (5-OH-mdU, HMD)
5-hidroxi-2-desoxitimidina (5-OHmU)
7-hidroxi-8-oxo-20-desoxiguanosina (8-oxo-dG, 8OX)
Timina glicol (Tg)

potencial con la dieta. Sin embargo, numerosos estudios han evaluado interacciones entre la dieta y la variación genética en las enzimas antioxidantes en relación con enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, en particular, el cáncer. El estrés oxidativo se ha implicado en el desarrollo de carcinogénesis en varias maneras, incluido el daño directo del DNA por especies reactivas en la forma de roturas de los filamentos, oxidación de bases, aductos y enlaces cruzados proteicos.¹³ El daño del DNA que provoca mutaciones puede ser particularmente carcinogénico cuando afecta oncogenes y genes supresores de tumores.¹⁴ Las especies reactivas también pueden influir sobre la carcinogénesis mediante el ataque de los mecanismos de reparación del DNA, así como efectos adicionales sobre el ciclo celular, la expresión genética y la apoptosis.¹⁵ Las siguientes secciones abarcan unas cuantas de las enzimas antioxidantes clave, la variación genética en los genes que codifican para estas enzimas y su interacción con la dieta sobre biomarcadores y enfermedades relacionadas con estrés oxidativo.

Superóxido dismutasa

La superóxido dismutasa (SOD) tiene importantes funciones antioxidantes en la conversión de radicales superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno seguida de una degradación adicional del peróxido de hidrógeno mediante catalasa y peroxidasa (Figura 2). Se encuentran tres isoformas de SOD en humanos, incluidas SOD cobre/zinc (CuZn) (SOD1), SOD

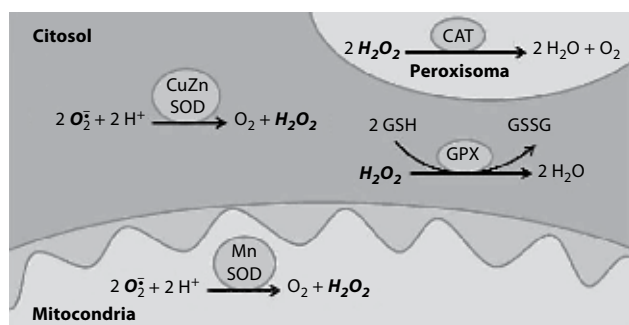


Figura 2. Funciones antioxidantes de las enzimas antioxidantes endógenas SOD, catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX). Las especies reactivas están en negrita y cursivas. SOD eliminan el anión superóxido ($O_2^{\bullet -}$) en la mitocondria (MnSOD) y el citosol (CuZnSOD) al disgregarse en H_2O_2 y oxígeno. CAT y GPX [mediante conjugación con glutatión (GSH)] disgregan aún más H_2O_2 en agua y oxígeno.

manganeso (Mn) (SOD2), y SPD CuZn extracelular (SOD3 o EC-SOD). SOD1 es un homodímero encontrado en el citosol del medio intracelular, mientras SOD3 es un tetrámero encontrado de modo exclusivo en dominios extracelulares.¹⁶ Mn-SOD es la más importante de las isoformas SOD, siendo el único esencial para la vida.¹⁷ Un precursor de MnSOD se sintetiza en el citosol antes de transportarse a las mitocondrias, donde el homotetrámero activo tiene un papel esencial al neutralizar los radicales libres producidos durante el metabolismo aerobio.¹⁷ El gen *MnSOD* se localiza en el cromosoma 6q25, y su polimorfismo más estudiado es un cambio del aminoácido valina en alanina en el codón 16 (Val16Ala) en la secuencia dirigida a las mitocondrias de la proteína precursora (rs4880).^{18,19} Este polimorfismo altera el funcionamiento de la enzima y la capacidad de la enzima precursora para transportarse a las mitocondrias, lo cual se piensa afecta su capacidad para defender contra el estrés oxidativo.^{18,20,21} En un estudio, el grado de daño del DNA difirió de manera significativa por los genotipos iniciales *MnSOD* Val16Ala, a pesar de que no hubo diferencias en la respuesta a la suplementación antioxidante en el grado de daño del DNA por genotipo.²² Este polimorfismo se ha estudiado de manera extensa en enfermedades relacionadas con estrés oxidativo, como el cáncer, donde varios estudios examinaron además la modulación potencial por la dieta.²³ Por ejemplo, la dieta ha demostrado modificar la relación entre el polimorfismo *MnSOD* Val16Ala y la neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC, subdividida en NIC1 y NIC2/3 con base en los hallazgos histológicos) y el cáncer cervicouterino.²⁴ En este estudio de casos y controles, los portadores del alelo C mostraron un riesgo disminuido en 57.3% de NIC1, pero ninguna relación con NIC2/3 o cáncer cervicouterino, se observaron varias alteraciones significativas en las concentraciones séricas con antioxidantes dietéticos en el riesgo de NIC1, NIC2/3 y cáncer cervicouterino, incluidos β -caroteno, licopeno, zeaxantina/

luteína, retinol y α - y γ -tocoferol. Por ejemplo, el riesgo disminuido de NIC1 relacionado con el alelo C sólo se observó entre aquellos con concentraciones mayores de la mediana de β -caroteno [$> 0.205 \mu\text{g/mL}$; cociente de probabilidades (OR): 0.286, intervalo de confianza de 95% (IC): 0.086 a 0.953; p para interacción = 0.002] y γ -tocoferol ($> 0.30 \mu\text{g/mL}$; CP: 0.272, IC 95%: 0.079 a 0.944; p para interacción = 0.033).²⁴ Dos metaanálisis recientes también han valorado la relación entre el polimorfismo *MnSOD* Val16Ala y el riesgo de cáncer de mama con la modificación por vitamina C, vitamina E y carotenoides²⁵ así como el consumo de frutas y verduras.¹⁹ Mientras ambos metaanálisis no mostraron efectos independientes del genotipo sobre el riesgo de cáncer de mama, la ingesta de antioxidantes demostró modificar el riesgo en mujeres premenopáusicas,²⁵ en tanto el consumo de frutas y verduras no lo hizo.¹⁹

Catalasa

La catalasa es una importante enzima antioxidante en la defensa del organismo contra el estrés oxidativo y se encuentra dentro de los peroxisomas de las células y el citoplasma de los eritrocitos. Se expresa en todos los tejidos, pero su expresión es mayor en el hígado, los riñones y los eritrocitos.²⁶ La enzima catalasa consiste en cuatro subunidades idénticas que contienen hemo y cataliza la descomposición de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.²⁶ (Figura 2).

La enzima catalasa está codificada por el gen de catalasa (*CAT*) localizado en el cromosoma 11p13 y se ha encontrado que es altamente polimórfico.²⁶ Existe un PNU frecuente en la posición -262 en la región 5' sin traducir del gen *CAT*, donde una sustitución de C por T ocasiona una menor actividad enzimática de catalasa, informada en algunos²⁷⁻²⁹ pero no en todos los estudios.³⁰ No obstante, el impacto de este polimorfismo sobre la actividad enzimática podría influirse de modo adicional por la etnicidad, el sexo y el consumo de frutas y verduras.³¹ En una evaluación de 1,008 casos de cáncer de mama y 1,056 controles del *Long Island Breast Cancer Study Project*, el genotipo *CAT* -262 CC se relacionó con una disminución del riesgo de 17% de cáncer de mama en comparación con los portadores del alelo T (OR: 0.83, IC 95%: 0.69 a 1.00 ajustado para la edad, antecedentes familiares e índice de masa corporal.²⁷ Cuando se valoró a quienes no consumían suplementos, se observaron interacciones significativas entre genes y dieta para el polimorfismo *CAT*-262 y el consumo de frutas ($p = 0.02$) y la ingesta dietética de vitamina C ($p = 0.03$). Un mayor consumo de frutas (> 10 porciones/semana) o vitamina C dietética ($> 133.7 \text{ mg/día}$) combinado con un genotipo CC mostró el menor riesgo de cáncer de mama en este estudio (OR 0.59; IC 95%: 0.38 a 0.89 para una ingesta elevada de frutas y 0.62, 0.40 a 0.95 para una ingesta elevada de vitamina C en la dieta).²⁷ Aún se llevan a cabo estudios sobre otros PNU en el gen *CAT* y enfermedades relacionadas con estrés oxidativo³² y deberán mejorar nuestra comprensión sobre el impacto de

la variación genética en el gen *CAT* en el estrés oxidativo y la modificación potencial por la dieta.

Glutación peroxidasa

Las glutación peroxidases son una familia de enzimas dependientes de selenio que incluyen glutación peroxidasa 1 (GPX1), GPX2, GPX3 y fosfolípido hidroperóxido GPX4. La enzima GPX se expresa de modo ubicuo; GPX1 citosólica es más abundante en eritrocitos, riñones e hígado, mientras GPX2 citosólica lo es en tejidos gastrointestinales, y GPX3 extracelular en plasma. A diferencia de GPX1, GPX2 y GPX3 tetraméricas, GPX4 es monomérica y se ha localizado tanto en citosol como en las membranas.²⁶ Las enzimas reducen el peróxido de hidrógeno, el peróxido de lípidos y otros hidroperóxidos en sus formas alcohol correspondientes al utilizar glutación u otros compuestos reductores.³³ Cada enzima GPX está codificada por genes discretos localizados en diferentes cromosomas.

El gen *GPX1* se ha localizado en el cromosoma 3p21.3 y un polimorfismo bien estudiado en la posición del aminoácido 198 en un cambio de prolina a leucina, que ha demostrado afectar la actividad de GPX en algunos,³⁴⁻³⁶ pero no en todos los estudios.^{37, 38} Los portadores del alelo leucina también han demostrado tener cifras significativamente mayores de lipoperóxidos y MDA en lipoproteínas de baja densidad.³⁶ Este polimorfismo también se ha asociado a varios tipos de cáncer con los resultados contradictorios reportados. Las interacciones con el ambiente podrían explicar algunas de estas discrepancias, ya que el tabaquismo,³⁴ el selenio,^{35, 39} el alcohol,³⁵ y el consumo de frutas y verduras,^{34, 40} han mostrado modificar la actividad de GPX en algunos estudios. En uno de ellos, el consumo de alcohol modificó la relación entre el genotipo Pro198Leu y la actividad de GPX eritrocitaria; sin embargo, el consumo de frutas y verduras y la ingesta de selenio no lo hizo.³⁵ La relación entre el polimorfismo Pro198Leu y el cáncer colorrectal se examinó en 375 casos de cáncer colorrectal y 779 controles pareados por género a partir del *Diet, Cancer and Health Study*, una investigación prospectiva.³⁴ La actividad de GPX eritrocitaria y el polimorfismo Pro198Leu no se relacionaron de manera independiente con el riesgo de cáncer colorrectal en este estudio; aún así, se observaron interacciones significativas entre genes y dieta, que sólo los individuos con el genotipo Leu/Leu presentaban mayor riesgo de cáncer colorrectal con el consumo de alcohol (interacción $p = 0.02$) mientras sólo los sujetos con el genotipo Pro/Pro y una ingesta más elevada de vitamina C en la dieta mostraron menor riesgo de cáncer colorrectal (p para interacción = 0.05).³⁴ En otros estudios, el consumo de frutas y verduras,⁴¹ así como los antioxidantes séricos y la suplementación de antioxidantes⁴² no han demostrado modificar de manera significativa la relación entre el polimorfismo Pro198Leu y el cáncer pulmonar.

Paraoxanasa

La paraoxanasa 1 (PON1) es una enzima hidrolizante dependiente de calcio con sustratos que incluyen insecticidas, agentes nerviosos, lactonas y otros compuestos endógenos como las lipoproteínas de baja densidad. Se sintetiza principalmente en el hígado, PON1 circula en el plasma unida con la superficie de las lipoproteínas de alta densidad y contribuye a la capacidad antioxidante de dichas lipoproteínas.⁴³ PON1 pertenece a una familia de tres enzimas codificadas por tres genes diferentes (*PON1*, *PON2* y *PON3*) localizados en el cromosoma 7q21.22. Se han investigado dos polimorfismos comunes en la región codificante del gen *PON1*: una sustitución de metionina por leucina en la posición del aminoácido 55 (L55M) y una sustitución de arginina por glutamina en la posición del aminoácido 192 (Q192R). Ambos polimorfismos han demostrado tener un impacto sobre la actividad de PON de un modo que depende del sustrato y pueden influir de manera directa sobre la capacidad de la enzima para defender contra el estrés oxidativo.^{43, 44} Otros factores que pueden influir sobre la actividad de PON1 se han revisado en fecha reciente, e incluyen la edad, el género, los fármacos, los antioxidantes y polifenoles dietéticos, los lípidos en la dieta y el alcohol.⁴³

Varios estudios han demostrado que el impacto de estas variantes en la actividad de PON1 también pueden modularse por la dieta, incluidos el jugo de naranja y de grosella negra⁴⁵ así como las dietas ricas en vegetales⁴⁶ y ácido oléico.⁴⁷ La dieta también ha demostrado interactuar con los polimorfismos *PON1* para modular el estrés oxidativo. El jugo de tomate, que es rico en licopeno, ha demostrado disminuir de manera significativa la cantidad de MDA plasmático (medido como sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico o TBARS) en portadores del alelo *PON1* 192R en un estudio de hombres jóvenes saludables⁴⁸ e individuos de edad avanzada.⁴⁹ En un estudio reciente de corte transversal en 107 mujeres, los polimorfismos *PON1* M55L y Q192R no modificaron de manera significativa la relación entre licopeno sérico y cifras de TBARS; sin embargo, ambos polimorfismos mostraron interacciones significativas con licopeno sérico sobre los marcadores de recambio óseo, lo cual también puede indicar estrés oxidativo incrementado.⁵⁰ Ciertos estudios también han demostrado que el consumo de filetes enriquecidos con pasta de nuez reestructurada interactúa de manera significativa con el polimorfismo *PON1* Q192R, de tal manera que la carne enriquecida con nuez disminuyó sVCAM-1 (p para interacción = 0.026), un marcador de inflamación y de activación endotelial,⁵¹ y la peroxidación lipídica (p para interacción = 0.04)⁵² sólo en portadores del alelo 192R.

Glutación S-transferasas

Las glutación S-transferasas (GST) son un grupo grande de proteínas multifuncionales localizadas en el citosol, las mitocondrias y las membranas celulares.⁵³ Son enzimas de

desintoxicación fase II que, mediante conjugación con glutatión, metabolizan xenobióticos como carcinógenos y contaminantes, y los subproductos del estrés oxidativo.⁵⁴ Existen siete clases de GST citosólicas, que incluyen α , μ , ω , π , θ , γ y ζ , codificadas por genes en los cromosomas 6, 1, 10, 11, 4, 22 y 14, respectivamente.^{53,54} Los estudios de nutrigenética se han enfocado en las clases GST μ 1 (GSTM1), θ 1 (GSTT1), y π 1 (GSTP1), clases para las cuales se han identificado variantes genéticas comunes y se ha demostrado que afectan la actividad enzimática. Tanto en el gen *GSTM1* como en el *GSTT1*, existe un polimorfismo de delección de tal manera que las personas homocigóticas para el alelo nulo muestran una pérdida de la función enzimática.^{55,56} En el gen *GSTP1*, se han identificado varios polimorfismos, que incluyen un polimorfismo codificador no sinónimo que ocasiona un cambio del aminoácido isoleucina por valina en el codón 105 (Ile105Val) y un cambio del aminoácido alanina por valina en el codón 114 (Ala114Val).⁵⁷ Mientras un estudio demostró que las concentraciones de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina difieren por el genotipo *GSTP1* pero no por los genotipos *GSTM1* o *GSTT1*,⁵⁸ otro no encontró diferencia alguna en las cifras de carbonilos proteicos por cualquier genotipo GST.⁵⁹

Estos polimorfismos en *GSTM1*, *GSTT1* y *GSTP1* se han estudiado de manera extensa en relación con cáncer y varios estudios también han examinado las interacciones potenciales entre genes y dieta sobre el riesgo de cáncer [revisado en las refs. 23, 60]. Por ejemplo, un estudio reciente examinó 19 polimorfismos en 13 genes que codifican para enzimas metabolizadoras de xenobióticos, incluidas *GSTM1*, *GSTT1* y *GSTP1* en 308 casos de adenoma premaligno identificados por colonoscopia y 296 controles.⁶¹ Se encontró que la fibra, la energía, el consumo total de vegetales y crucíferas tenían una relación inversa con el riesgo de adenoma colorrectal, mientras que sólo hubo una sugerencia modesta sobre una relación inversa con el consumo de frutas y ninguna relación con el consumo de carnes rojas. De los polimorfismos GST, sólo el genotipo *GSTM1* nulo presentó una relación significativa con riesgo incrementado de adenoma colorrectal (OR: 1.43, IC 95%: 1.04 a 1.98). En una evaluación adicional de interacciones entre genes y dieta, los autores encontraron cierta evidencia de una interacción entre el polimorfismo *GSTP1* Ala114Val y el consumo de fruta en el riesgo de adenoma colorrectal (*p* para interacción = 0.02). el consumo de fruta no fue protector entre los portadores del alelo variante *GSTP1* (CP: 1.28, IC 95%: 0.58 a 2.83), mientras se demostró que era protector entre los homocigóticos para el alelo de referencia (CP: 0.49, IC 95%: 0.34 a 0.71).⁶¹ Se ha propuesto la hipótesis y se ha demostrado que los polimorfismos en las enzimas GST tienen un impacto tanto benéfico como adverso sobre el riesgo de cáncer, y es posible que esto se deba al papel de GST en la eliminación de especies oxidativas deletéreas

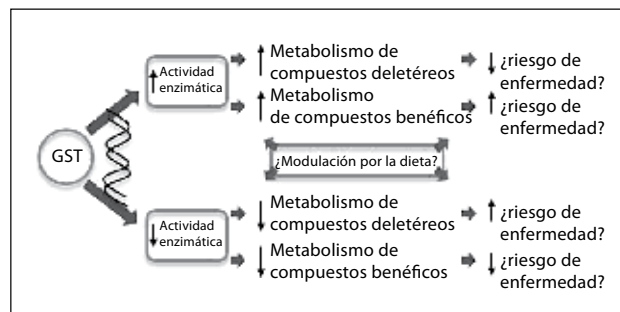


Figura 3. Papel potencial de los polimorfismos de glutatión S-transferasa (GST) en el riesgo de enfermedad. La variación genética en las enzimas GST puede ocasionar actividad alterada. La actividad disminuida puede provocar un incremento o decremento del metabolismo de ambos compuestos lesivos (incluidos los subproductos del estrés oxidativo y carcinógenos), así como de compuestos benéficos (como isotiocianatos). Como tal, se ha propuesto que los polimorfismos en GST incrementan o disminuyen el riesgo de enfermedad y esta relación podría modificarse con la dieta.

y carcinógenos, así como de sustancias quimioprotectoras dietéticas benéficas, como los isotiocianatos encontrados en los vegetales crucíferos (Figura 3). De este modo, los polimorfismos GST también pueden alterar la relación entre dieta y otras condiciones relacionadas con estrés oxidativo, incluida la enfermedad cardiovascular.⁶²

Conclusiones

El estrés oxidativo se ha implicado en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas, incluidos la enfermedad cardiovascular y el cáncer. El soporte para esta observación proviene de numerosos estudios que han demostrado que la variación genética en genes que codifican para enzimas antioxidantes afecta de manera significativa el riesgo de cáncer; sin embargo, las inconsistencias entre estudios han dificultado la elaboración de conclusiones definitivas. La búsqueda de explicaciones a estas inconsistencias ha derivado en la investigación de posibles factores modificadores ambientales, como la dieta. De hecho, varios estudios nutrigenéticos han demostrado que la dieta modifica de modo significativo la relación entre polimorfismos en genes que codifican para enzimas antioxidantes y cáncer. A pesar de que esto sugiere la modulación del estrés oxidativo por la dieta y la genética, menos estudios han utilizado biomarcadores de estrés oxidativo. Inclusive, varios estudios pueden tener poco poder para detectar interacciones entre genes y dieta debido a un tamaño de muestra inadecuado.⁶³ Perfilar conclusiones a partir de varios estudios también se complica por las diferencias en el tipo de interacciones entre genes y dieta examinadas y las diferencias al calcular e interpretar las interacciones.^{63, 64}

Otras interacciones que implican múltiples genes y exposiciones ambientales, incluida la dieta, podrían complicar aún más este aspecto.

Las interacciones adicionales que implican múltiples genes y exposiciones ambientales, incluida la dieta, podrían complicar este aspecto. Conforme emerja más investigación en nutrigenética, continuará mejorando nuestra comprensión

sobre la compleja relación entre genética, dieta y desarrollo de enfermedades. Además de obtener conocimientos sobre el papel del estrés oxidativo en la patogenia de la enfermedad, este tipo de investigación también puede tener implicaciones importantes para identificar subgrupos que podrían beneficiarse con intervenciones dietéticas.

Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los autores informó tener con conflictos de interés en relación con el contenido de este artículo. La redacción de este artículo recibió fondos de Advanced Food, Materials Network and Nestlé Nutrition Institute.

Referencias

- 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 García-Bailo B, El-Sohemy A, Haddad P, Aroora 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, García-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, Kröncke 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.
- 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 dis-

- ease. *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 Caple 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, Kleiberger 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, Lyrenäs 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, Ratnasিংhe 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, Kozhuhov 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, Tjønneland 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, Tjønneland 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, Kaminsky AI, Meshkov AN, Kukharчук 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-Sarafinavska Z, Matevska N, Eken A, Petrovski D, Banev S, Dzirkova 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, Sandström 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, Sørensen M, Hansen RD, Frederiksen K, Tjønneland 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 Ratnasিংhe 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 Dalgård C, Christiansen L, Jonung T, Mackness MI, De Maat MPM, Hørdler 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 Kesäniemi Y: Dietary modifications and gene polymorphisms alter serum paraoxonase activity in healthy women. *J Nutr* 2002; 132: 3012–3017.
 - 47 Tomás M, Sentí M, Elosua R, Vila J, Sala J, Masià 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, Lührmann PM, Neuhäuser-Berthold M, Rechkemmer G: Paraoxonase 1 Q192R (PON1-192) polymorphism is associated with reduced lipid peroxidation in R-allele carrier but not in QQ homozygous elderly subjects on a tomato-rich diet. *Eur J Nutr* 2002; 41: 237–243.
 - 50 MacKinnon ES, El-Sohehy A, Rao AV, Rao LG: Paraoxonase 1 polymorphisms 172T 1A and 584A 1G 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, Sánchez-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 ApoA4360 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, Sánchez-Montero JM, Sánchez-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, Brockmüller 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, Potier 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, Gögele 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.