

BIOLOGÍA MOLECULAR GENÉTICA Y SU PAPEL BIOLÓGICO EN LA NUTRIGENÓMICA Y NUTRIGENÉTICA

David Hernández Mateo y Guillermo Vivero Salmerón

Codirectores LABODIAGEN

E-mail: biotecnol@hotmail.com

¿Cuántas veces hemos oído el tópico “somos lo que comemos”?; pues bien, con la Biología Molecular se ha conseguido dar base científica al mismo.

Remontándonos en el tiempo, ya desde la Grecia clásica, el filósofo y biólogo Hipócrates se percató del hecho de que ciertos alimentos podían tener efectos terapéuticos sobre el organismo.

Con el avance de la genética y sus efectos sobre la biología a nivel genético y epigenético, hemos abierto la puerta a la solución más próxima a muchas patologías moleculares, como cáncer, diabetes, enfermedades coronarias, etc.

Debemos entender que nuestras células están constituidas por minerales, aminoácidos, agua, lípidos, y a su vez estos se reorganizan en macromoléculas nutricionales y estructurales como hormonas, neurotransmisores. Por lo tanto un equilibrio biológico de estos nutrientes es esencial para la vida y el intercambio de células ancianas y envejecidas por células sanas y genéticamente equilibradas.

Aproximándonos más allá a la nutrigenómica y nutrigenética, simplemente podemos observar como la ingesta de isoflavonas, se comportan como mensajeros hormonales que directamente modifican el comportamiento genético de expresión de genes, (epigenética) y así modificando su silenciamiento desmetilándolos.

Incluso más allá en otra rama de la biología nutricional funcional, debemos resaltar la farmacogenómica, es decir, la implicación de los fármacos en la modificación del comportamiento biocinético y biológico, cuando ingresan y se reclutan en el torrente sanguíneo, adentrándonos en terreno de la biofarmacogenómica.

Un ejemplo de lo comentado anteriormente serían tanto los casos de efectos positivos como los casos de aparición de cáncer y neoplasias en su componente epigenético.

Por lo tanto, los seres vivos sexuales, que poseen variabilidad genética también poseen la capacidad de afrontar un ambiente variable, encontrándose influenciados y adaptados por la dieta en particular.

Existen variables genéticas nutricionales condicionadas por los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP). Debemos comprender y diferenciar dos con-

ceptos en estas áreas de la biología genética, nutrigenómica y nutrigenética.

La nutrigenómica es el estudio de la interacción de nutrientes específicos, así como dietas específicas en la expresión y silenciamiento de ciertos genes y su interrelación con la metabolómica, proteínómica, y transcriptómica. Por otro lado, la nutrigenética es el estudio de la respuesta fenotípica de nuestra variabilidad genética al estar expuestos a ciertos tipos de nutrientes y dietas, en función del genotipo de cada individuo.

Integrando estas dos ciencias podemos encontrar biomarcadores de procesos de cascadas biológicas, que producen ciertas patologías según el estímulo alimentario al que estemos expuestos. En definitiva, se trata de cambiar el concepto de alimento y comenzar a considerarlo como principio activo, es decir, como un farmaconutriente biofuncional, ya que ciertas personas según su acervo genético pueden metabolizar un alimento o no. Pensemos en un alimento que en condiciones normales resulte perjudicial, pero que, a su vez, dependiendo de la tolerabilidad genética de cada individuo, según su capacidad dosis-respuesta frente a este, acabará resultando beneficioso.

Aquí juega un papel importante los citocromos hepáticos, que detoxifican estos alimentos como si de biomoléculas farmacéuticas se trataran. Para ir más allá, un alimento es una combinación no lineal de multitud de principios bioactivos sin composición ni dosis definida y a veces desconocidos en su estructura biológica y bioquímica. Un fármaco, por ejemplo, es dosis conocida y pauta conocida.

Otro dato de importancia biológica es la interacción entre ellos, que pueden ser sinérgicos y antagónicos. Un ejemplo lo podemos encontrar en la bioasimilación de hierro orgánico con vitamina C. Por tanto, las dietas actuales propuestas son del todo absurdas, es decir, “no a todos le podemos dar chocolate”, porque no les sentarán, ni conformarán por igual a todos los individuos según su genotipo.

Según la filosofía genética de aplicación a la nutrigenómica, podemos estudiar genes y sus SNP continuando después con el estudio de sus ARNm transcritos y seguir la actividad biológica de cada individuo, para constituir una dieta específica biosaludable. Entendiendo la complejidad del método científico en el aislamiento de los principios bioactivos de los alimentos y su aplicación terapéutica, un ejemplo claro

lo constituye el té verde, el resveratrol, las coles de Bruselas, en estos ejemplos se ha demostrado que el té por ejemplo puede proteger en el cáncer de mama a través de la fosforilación del receptor Her2 en su residuo tirosina, aquí tenemos un ejemplo clave el té, pero ¿cuántos principios bioactivos tiene el té?, lo que si sabemos y conocemos es que contiene polifenoles por lo tanto se puede usar en prevención de cáncer de mama.

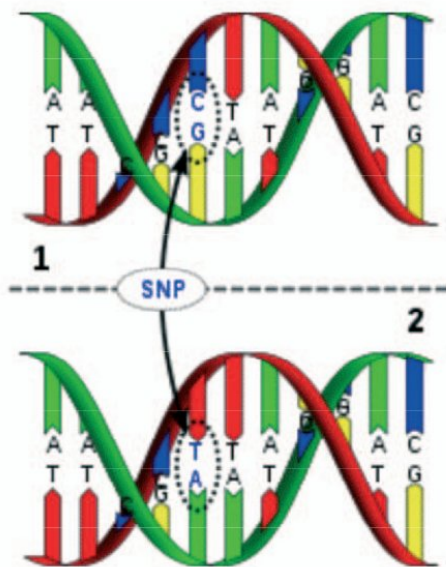


Figura 1: Implicación de las variables en un solo nucleótido SNP.

Repercusión de la genética nutricional en la biología del cáncer y enfermedades cardiovasculares Partiendo de la base de la modificación en la expresión genética de los individuos según nuestra ingesta, la relación en este tipo de patologías está demostrada. Pongamos el componente apolipoproteína E como ejemplo, hay distintas isoformas que se expresan en distintos fenotipos humanos por lo tanto el tratamiento de la patología será distinto en unos casos u otros, es decir una persona de etiología asiática se comporta distinta de una europea u negra.

Respecto a la implicación de la nutrigenómica en el cáncer, destacar que estos fundamentalmente son causados por etiología poligenética y ambiental, por lo tanto hoy en día tenemos herramientas para su prevención. Ejemplos de agentes carcinogénicos comúnmente conocidos son los hidrocarburos aromáticos policíclicos, como el benceno, xileno, p-benceno, etc, los cuales se encuentran en humos de coches, tabaco, carnes a la brasa, frituras y reacciones bioquímicas de estos con radicales libres a alta temperatura. Estos inducen enzimas de la fase I en la desintoxicación hepática produce mayor riesgo de compuestos bioactivos perjudiciales, mientras que en la fase II, podemos recurrir a un reclutamiento mayor de estas enzimas, las cuales eliminan radicales libres de esta etiología.

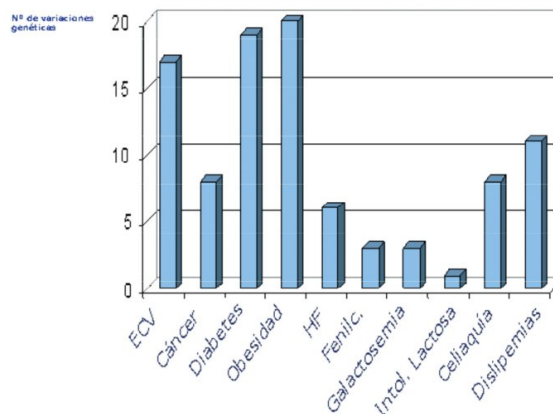


Figura 2: Relación de las variantes genéticas vinculadas con la dieta que han sido detectadas en este informe en cada una de las enfermedades descritas.

Genes implicados en el control del balance energético Relación Gen-Función:

- Ob. Señal anorexígena (leptina).
- LepR. Receptor de leptina.
- MC4-R. Receptor de señal anorexígena (a-MSH).
- POMC. Precursor de a-MSH.
- CRH. Señal anorexígena.
- CRH-R1. Receptor de CRH.
- IR. Receptor de señal anorexígena (insulina).
- IRS-2. Componente de la cascada de la insulina.
- Tub. ¿Componente de la cascada de la insulina?
- PTP-1B. Desfosforilación del IR.
- Y1-R. Receptor de NPY.
- Y5-R. Receptor de NPY.
- Agouti. Antagoniza la unión de a-MSH a MC1-R y MC4-R.
- AGRP. Antagonista endógeno de MC4-R.
- Atractina. Potencia los efectos de AGRP.
- Orexinas. Señales orexígenas.
- CB1-R. Receptor de señal orexígena (endocannabinoides).
- CCK-AR. Receptor de señal de saciedad.
- GLP-1R. Receptor de señal de saciedad.
- BRS-3. ¿Receptor de señal de saciedad?
- 5HT-R 2c. Receptor de serotonina.
- MCH. Señal orexígena.

- M3-R. Receptor de acetilcolina, necesario para la producción regulada de MCH.
- NPY. Señal orexígena.
- ERa. Receptor de estrógenos (¿estimuladores del gasto?).
- Aromatasa. Producción de estrógenos.
- UCP1. Termogénesis.
- UCP2. ¿Termogénesis en diferentes tejidos?
- UCP3. ¿Termogénesis en el músculo?
- b3-AR. Termogénesis y lipólisis.
- b1-AR. Lipólisis y proliferación de adipocitos marrones.
- RIIB. Regulación de la PKA por AMPc.
- HSL. Lipólisis.
- VGF. ¿Reducción del gasto energético?
- alfa2-AR. Efecto anti-lipolítico.
- C/EBPs. Factores de transcripción adipogénicos.
- PPARg. Factor de transcripción adipogénico.
- RXRa. Receptor de retinoico y función de PPARs.
- SREBP-1. Factor de transcripción adipogénico?
- TGF-a1. ¿Citoquina inhibidora de la adipogénesis?
- Hmgic. ¿Proliferación de los preadipocitos?
- Dgat. Síntesis de triglicéridos.
- LPL. Hidrólisis de triglicéridos en lipoproteínas.
- GLUT4. Transporte de glucosa dependiente.
- PPARa. Activación de la transcripción de enzimas para el catabolismo de ácidos grasos en el hígado.
- ACC2. Producción del malonil-CoA.
- MC3-R. Receptor de a-MSH.
- IR. Receptor de insulina.
- CPE. Procesamiento de prohormonas.

Pilares básicos de la genómica nutricional

-Es básico comprender que los componentes de la dieta actúan directamente o indirectamente en la expresión de los genes.

-Los genes a su vez implicados en la dieta serán responsables de la biocinética de ciertos tipos de enfermedades.

-Dependiendo del genotipo de los individuos una misma dieta puede ocasionar riesgo o protección a la vez.

-Es fundamental realizar el estudio genómico y nutricional del individuo y sus interacciones recíprocas.

Referencias bibliográficas:

- 1. Chavez A, Munoz de Chavez M. 2003. Nutri-genomics in public health nutrition: short-term perspectives. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(Suppl. 1): 97-100.
- 2. Elliott R, Ong TJ. Nutritional genomics. *Br Med J* 2002; 324: 1438-42.
- 3. Kritchevsky D. Diet and cancer: what's next? *J Nutr* 2003; 133: 3827S-29S.
- 4. Trayhurn P. Nutritional genomics - "Nutrigenomics." *Br J Nutr* 2003; 89: 1-2.
- 5. van Ommen B, Stierum R. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 517-21.
- 6. Haga SB, Khoury MJ, Burke W. Genomic profiling to promote a healthy lifestyle: not ready for prime time. *Nat Genet* 2003; 34: 347-50.
- 7. Holtzman NA. Genetic variation in nutritional requirements and susceptibility to disease: policy implications. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1510-16.
- 8. Tiret L. Gene-environment interaction: a central concept in multifactorial diseases. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 457-63.
- 9. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, et al. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet* 1999; 22: 231-38.
- 10. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
- 11. Loktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 426-51.
- 12. Ordovas JM. Gene-diet interaction and plasma lipid responses to dietary intervention. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 68-73.
- 13. Mensink RP, Plat J. Post-genomic opportunities for understanding nutrition: the nutritionist's perspective. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 401-4.
- 14. Guttmacher AE, Collins FS. Welcome to the genomic era. *N Engl J Med* 2003; 349: 996-98.

- 15. Mooser V, Ordovas JM. Editorial comment: 'Omic' approaches and lipid metabolism: Are these new technologies holding their promises? *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 115-19.
- 16. Roberts MA, Mutch DM, German JB. Genomics: food and nutrition. *Curr Opin Biotechnol* 2001; 12: 516-22.
- 17. Hoffmann I. 2003. Transcending reductionism in nutrition research. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 514-16.
- 18. DellaPenna D. Nutritional genomics: manipulating plant micronutrients to improve human health. *Science* 1999; 285: 375-79.
- 19. Watkins SM, Hammock BD, Newman JW, German JB. Individual metabolism should guide agriculture toward foods for improved health and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 283-86.
- 20. Muller M, Kersten S. 2003. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 4: 315-22.
- 21. Freudenheim JL. Study design and hypothesis testing: issues in the evaluation of evidence from research in nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1315-21.
- 22. Hill A. The environment and disease: association or causal? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 300.
- 23. Weed DL. Interpreting epidemiological evidence: how meta-analysis and causal inference methods are related. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 387-90.
- 24. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large, randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-42.
- 25. Willett WC. Nutritional epidemiology issues in chronic disease at the turn of the century. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 82-86.
- 26. Beaty TH, Khoury MJ. Interface of genetics and epidemiology. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 120-25.
- 27. Fraser GE. A search for truth in dietary epidemiology. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 521S-5S.
- 28. Bailar JC. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997; 337: 559-61.
- 29. Most MM, Ershow AG, Clevidence BA. An overview of methodologies, proficiencies, and training resources for controlled feeding studies. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 729-35.
- 30. Willett W. Nutritional epidemiology: issues and challenges. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 312-17.
- 31. Kipnis V, Subar AF, Midthune D, Freedman LS, Ballard-Barbash R, et al. Structure of dietary measurement error: results of the OPEN biomarker study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 14-21.
- 32. Schaefer EJ, Augustin JL, Schaefer MM, Rasmussen H, Ordovas JM, et al. Lack of efficacy of a food-frequency questionnaire in assessing dietary macronutrient intakes in subjects consuming diets of known composition. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 746-51.
- 33. Kipnis V, Midthune D, Freedman L, Bingham S, Day NE, et al. Bias in dietary-report instruments and its implications for nutritional epidemiology. *Public Health Nutr* 2002; 6A:915-23.
- 34. Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, Casagrande C, Clavel-Chapelon F, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutr* 2002; 5:1125-45.
- 35. Sempos CT, Liu K, Ernst ND. Food and nutrient exposures: what to consider when evaluating epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1330-38.
- 36. Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 517S-20S.
- 37. Young VR. 2001 W.O. Atwater Memorial Lecture and the 2001 ASNS President's Lecture: human nutrient requirements: the challenge of the postgenome era. *J Nutr* 2002; 132: 621-29.
- 38. Jacobs DR Jr, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 508S-13.
- 39. Bingham SA. Biomarkers in nutritional epidemiology. *Public Health Nutr* 2002; 5: 821-27.
- 40. Prentice RL, Sugar E, Wang CY, Neuhouser M, Patterson R. Research strategies and the use of nutrient biomarkers in studies of diet and chronic disease. *Public Health Nutr* 2002; 5: 977-84.
- 41. Little J, Bradley L, Bray MS, Clyne M, Dorman J, et al. Reporting, appraising, and integrating data on genotype prevalence and gene-disease associations. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 300-10.
- 42. Daly MJ, Rioux JD, Schaffner SF, Hudson TJ, Lander ES. High-resolution haplotype structure in the human genome. *Nat Genet* 2001; 29: 229-32.

- 43. Stram DO, Leigh Pearce C, Bretsky P, Freedman M, Hirschhorn JN, et al. Modeling and E-M estimation of haplotype-specific relative risks from genotype data for a case-control study of unrelated individuals. *Hum Hered* 2003; 55: 179-90.
- 44. Page GP, Edwards JW, Barnes S, Weindruch R, Allison DB. A design and statistical perspective on microarray gene expression studies in nutrition: the need for playful creativity and scientific hardmindedness. *Nutrition* 2003; 19: 997-1000.
- 45. Potter JD. Epidemiology, cancer genetics and microarrays: making correct inferences, using appropriate designs. *Trends Genet* 2003; 19: 690-95.
- 46. Leong NM, Mignone LI, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Baron JA, et al. Early life risk factor-sin cancer: the relation of birth weight to adult obesity. *Int J Cancer* 2003; 103: 789-91.
- 47. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 8th Edition. New York: McGraw-Hill, 2001; 2863-2913.
- 48. Bertolini S, Cantafora A, Averna M, Cortese C, Motti C, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: E41-52.
- 49. Chaves FJ, Real JT, Garcia-Garcia AB Puig O, Ordovas JM, et al. Large rearrangements of the LDL receptor gene and lipid profile in a FH Spanish population. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 30917.
- 50. Durst R, Colombo R, Shpitzen S, Avi LB, Friedlander Y, et al. Recent origin and spread of a common Lithuanian mutation, G197del LDLR, causing familial hypercholesterolemia: positive selection is not always necessary to account for disease incidence among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1172-88.
- 51. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, et al. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001; 322: 1019-23.
- 52. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Paola Lombardi M, Havekes LM, et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 149: 421-25.
- 53. Williams RR, Hasstedt SJ, Wilson DE, Ash KO, Yanowitz FF, et al. Evidence that men with familial hypercholesterolemia can avoid early coronary death. An analysis of 77 gene carriers in four Utah pedigrees. *JAMA* 1986; 255: 219-24.
- 54. Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, Frohlich JJ, Hayden MR, et al. Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 309-15.
- 55. Sun XM, Patel DD, Webb JC, Knight BL, Fan LM, et al. Familial hypercholesterolemia in China. Identification of mutations in the LDL-receptor gene that result in a receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 85-94.
- 56. Hegele RA. 2002. Environmental modulation of atherosclerosis end points in familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2002; 2: 5-7.
- 57. Tinker A. The social implications of an ageing population. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 72935.
- 58. Kirkwood TB. Evolution of ageing. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 737-45.
- 59. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15: 617-31.
- 60. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-308.
- 61. Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, Perret C, Potvin C, et al. Nutritional factors and colon carcinoma: a case control study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer* 1997; 80: 858-64.
- 62. Meyer F, White E. Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 225-36.
- 63. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999 ; 340: 169-76.
- 64. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, et al. Intake of fat, meat, and fibre in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994; 54: 2390-97.
- 65. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 559-69.
- 66. Bertram JS, Bortkiewicz H. Dietary carotenoids inhibit neoplastic transformation and modulate gene expression in mouse and human cells. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1327-36.

- 67. Stahelin HB, Gey KF, Eichholzer M, Ludin E, Bernasconi F, et al. Plasma antioxidant vitamins and subsequent cancer mortality in the 12-year follow-up of the prospective Basel Study. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 766-75.
- 68. Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK, Taylor PR, Virtamo J, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1427-30.
- 69. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-49.
- 70. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-55.
- 71. Handelman GJ. The evolving role of carotenoids in human biochemistry. *Nutrition* 2001;17:818-22.
- 72. Vineis P. Diet, genetic susceptibility and carcinogenesis. *Public Health Nutr* 2001; 4: 485-91.
- 73. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norrat T, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002; 5(6B): 1113-24.
- 74. Milner JA, Richard G, Allison, James G, Elliott, et al. Opportunities and challenges for future nutrition research in cancer prevention: a panel discussion. *J Nutr* 2003; 133: 2502S-4S.
- 75. Kang SS, Wong PWK, Zhou J, Sora J, Lessick M, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in patients with coronary artery disease. *Metabolism* 1988; 37: 611-13.
- 76. Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1996; 56:4862-64.
- 77. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997;57:1098-102.
- 78. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002;132: 2350-55.
- 79. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 513-18.
- 80. Ulrich CM, Kampman E, Bigler J, Schwartz SM, Chen C, et al. Colorectal adenomas and the C677T MTHFR polymorphism: evidence for gene-environment interaction? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 659-68.
- 81. Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, Leff MA, Webb SJ, et al. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 29-42.
- 82. Roberts-Thomson IC, Ryan P, Khoo KK, Hart WJ, McMichael AJ, et al. Diet, acetylator phenotype, and risk of colorectal neoplasia. *Lancet* 1996; 347: 1372-74.
- 83. Chen J, Stampfer MJ, Hough HL, Garcia-Closas M, Willett WC, et al. A prospective study of N-acetyltransferase genotype, red meat intake, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 3307-11.
- 84. Rock CL, Lampe JW, Patterson RE. Nutrition, genetics, and risks of cancer. *Annu Rev Public Health* 2000; 21: 47-64.
- 85. Lin HJ, Probst-Hensch NM, Louie AD, Kau IH, Witte JS, et al. Glutathione transferase null genotype, broccoli, and lower prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 647-52.