

Nutrigenetika – uloga ishrane i nasleđa u nastanku i sprečavanju malignih bolesti

Sonja S. Radaković*, Maja Šurbatović[†], Anđelka Radaković[‡], Milan Pavlica*

Vojnomedicinska akademija, *ZPM, Institut za higijenu, [†]Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Beograd, [‡]Dom zdravlja „Dr Milutin Ivković“, Beograd

K l j u č n e r e č i : ishrana; neoplazme; ćelija, neoplastička transformacija; genetika.

Key words : nutrition; neoplasms; cell transformation, neoplastic; genetics.

Tokom poslednjih 125 godina poboljšana zdravstvena briga i upotreba antibiotika dovele su do produženja životnog veka od ispod 50 godina (doba u kojem su maligne bolesti retke) na preko 70 (kada su uobičajene). Maligne bolesti su u 2000. godini predstavljale jedan od dva najčešća uzroka smrti u Americi (1). Tokom XX veka smenjivale su se teorije o uzrocima obolevanja od malignih bolesti: mislilo se da je izazivač životna sredina zagađena hemijskim i fizičkim kancerogenima, zatim su okrivljeni virusi i drugi infektivni agensi i, najzad, smanjenje aktivnosti imunskog sistema. Danas se smatra da su tri najvažnija činioca koji dovode do nastanka i razvoja malignih bolesti: pušenje, infekcija/inflamacija i ishrana (2). Rezultati anketa pokazuju da su ljudi sve više svesni mogućih uzroka karcinoma koji leže u spoljnim činiocima: 70% anketiranih stanovnika Nemačke smatra da životna sredina može biti kancerogena, 55% da to može biti hrana i/ili voda (3). Podaci iz literature ukazuju na to da su sa ishranom najviše povezani tumori dojke u menopauzi, distalnog kolona, prostate, pankreasa, jajnika i endometrijuma (4). Veza između ishrane i maligniteta krajnje je složena. Opšte je prihvaćeno da je ishrana faktor koji doprinosi nastanku velikog broja karcinoma, ali, uz nekoliko izuzetaka, još uvek nismo u stanju da identifikujemo specifične uzročnike. Mnogo sastojaka hrane poseduje genotoksični potencijal, a još više takvih supstanci biva proizvedeno endogeno tokom varenja. Sa druge strane, postoje ubedljivi dokazi da unos određenih namirnica može smanjiti rizik od karcinoma, a u ispitivanjima je potvrđeno da brojna jedinjenja iz biljaka sprečavaju različite stadijume kancerogeneze. Mi još uvek dovoljno ne razumemo interak-

cije između genotoksičnih i zaštitnih faktora iz hrane. Dodatnu komplikaciju predstavlja variranje u individualnoj sklonosti i osetljivosti ljudskog organizma, tako da još uvek nismo u stanju da odredimo optimalni režim ishrane koji bi rizik od karcinoma sveo na najmanju meru.

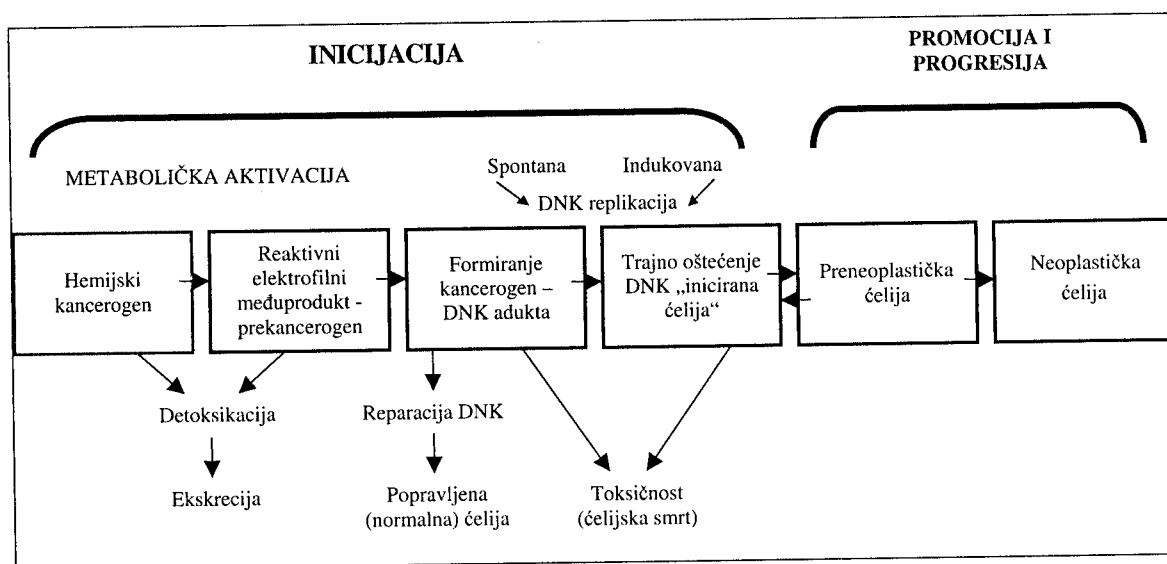
Mehanizam hemijske kancerogeneze

Hemijska kancerogeneza se danas opisuje kao serija događaja uključenih u procese tumorske inicijacije i promocije, a koji se međusobno preklapaju. Iako inicijacija i promocija nisu striktno razdvojene, ovaj dvofazni „protokol“ kancerogeneze omogućava nam da definišemo agense koji su uključeni u proces, kao i da ih povežemo sa svojevrsnom „genetskom mapom“ događaja.

Slika 1 prikazuje opšti mehanizam hemijski indukovane kancerogeneze (5). Tokom inicijacije dolazi do ireverzibilnih promena koje se ogledaju u genotoksičkim efektima, mutacijama, hromosomskim aberacijama. Mehanizam kojim kancerogeni agensi deluje na ćeliju odvija se preko novostvorenog reaktivnog metabolita, koji se zatim vezuje za molekul DNK (najčešće metilovanjem azota u gvaninskoj bazi DNK). Ovaj kompleks DNK i karcinogena (odnosno njegovog reaktivnog metabolita) naziva se DNK adukt i čini suštinu inicijacije (6). Ćelija raspolaže sa nekoliko mehanizama za oslobađanje od kancerogenih metabolita. To su: detoksikacija i ekskrecija, popravka izmenjene DNK i ćelijska smrt. Ali, ako oni izostanu, nastaje inicirana ćelija. Ovakva ćelija neretko već poseduje potencijal za dalji razvoj u pravcu maligne, nezavisno od učešća promotivnih čini-

nilaca. Međutim, ukoliko je kancerogeni agens delovao u subliminalnoj dozi, neophodno je prisustvo i faktora promocije.

belog creva, prostate). Do sada je najbolje proučen mehanizam kancerogenog dejstva PhIP-a. On se aktivira enzimski, prvo N-hidroksilacijom, katalizovanom enzimima CYP1A 1



Sl. 1 – Mehanizam hemijski indukovane kancerogeneze

Promotivni agensi dovode do klonske ekspanzije inicirane ćelije. Promocija obuhvata stimulaciju deobe iniciranih ćelija (onih koje sadrže kancerogen – DNK adukt), zatim hiperplaziju (do koje dolazi usled nekontrolisane stimulacije rasta ili odlaganja/poremećaja diferencijacije i apoptoze) i eventualno inflamaciju. Tako se stvara fokalna preneoplastička lezija.

Većina preneoplastičnih lezija regredira, ali u nekim slučajevima dolazi do daljeg razvoja i pojave neoplastičnih ćelija. Progresija je proces koji podrazumeva promenu fenotipa maligne lezije tako što se povećava invazivnost, smanjuje stadijum diferencijacije i menja histološki tip nastale lezije. Takođe dolazi do daljeg nagomilavanja mutacija u ćelijama.

Supstance unesene hranom mogu delovati i u smislu podsticanja i u smislu inhibicije kancerogeneze. Činioci iz hrane sadrže dve kategorije: genotoksične agense koji oštećuju DNK (učestvuju u fazi inicijacije) i supstance uključene u fenomen promocije i progresije tumora. Međutim, nemoguće je među njima napraviti ostru podelu, pošto jedna ista supstanca može stimulisati inicijaciju, ali blokirati progresiju i obratno. Grupu inicijatora čine mutageni/kancerogeni agensi iz biljaka, mikotoksini, nitriti, policiklični aromatični ugljovodonici i oksidativni agensi. Naročito se naglašava štetno dejstvo heterocikličnih amina kojima su ljudi neprekidno izloženi u svakodnevnom životu. Oni se uglavnom proizvode iz kreatin(in)a, šećera i aminokiselina iz mesa tokom pirolize, odnosno izlaganja namirnice visokoj temperaturi (Majlardova reakcija). U domaćinstvu se to najčešće dešava tokom pečenja mesa na roštilju (ćumuru). Najpoznatiji su imidazohinolin (IQ), imidazohinoksalinski derivati i fenilimidazopiridin (PhIP). To su pluripotentni kancerogeni (povezani sa malignim oboljenjima dojke, de-

i 2 i sledstvenom esterifikacijom. Novonastalo reaktivno jedinjenje vezuje se za DNK formirajući PhIP-DNK-adukt po strukturi: N-(dezoksigvanozin-8-ul)-PhIP. Ova promena u suštini predstavlja inicijaciju (7).

Osim pirolize i termolize, tj. izlaganje namirnica relativno nižim temperaturama (kuvanje) dovodi do oksidativnih i drugih potencijalno kancerogenih promena u molekulu masti, belančevina i ugljenih hidrata. N-nitrozamini, jedinjenja sintetisana endogeno iz konzervansa natrijum-nitrita u uslovima smanjene kiselosti želudačnog soka, takođe su potencijalni kancerogeni. Ali, u većini slučajeva antioksidans tokoferol, koji je takođe prisutan u hrani, sprečava formiranje N-nitrozamina (8).

Među sastojcima hrane identifikovani su i neki promotori kancerogeneze: forbolski i nenforbolski estri koji su ekstrahovani iz biljaka (palitoksin, toksin teleocidin iz gljiva i apliziatoksin iz algi). Promotersko dejstvo pokazuju i masti unete hranom, žučne kiseline, alkohol. Promociju takođe podstiču i neke endogeno stvorene supstance: diacilglicerol (aktivator protein-kinaze S), hormoni (estrogen) i različiti faktori rasta – faktor rasta koji potiče iz trombocita (*platelet derived growth factor* – PDGF) i faktor transformacije rasta β (*transforming growth factor- β* – TGF- β). Tumorski promotori pokazuju tkivnu specifičnost. Na primer, estrogini deluju na ciljno tkivo dojke, a metaboliti testosterona na prostatu.

Kancerogeni agensi iz hrane

Nesumnjivi kancerogeni iz hrane su mikotoksini: aflatoksin B₁, ohratoksin, fumonizin B₁, sterigmatocistin, zeralenon i neki penicilijumski toksini. Većina su genotoksični, osim fumonizina koji svoje kancerogeno dejstvo

ostvaruje tako što remeti signalno sprovođenje u ciljnoj ćeliji (9). U Evropi je rasprostranjen ohratoksin, koji je izolovan čak i iz humanog mleka. Na žalost, samo nekoliko država poseduje propise koji se odnose na prisustvo ohratoksina u namirnicama (10).

Pesticidi i aditivi takođe se spominju kao potencijalni kancerogeni. Organohlorni preparati (dihlordifeniltrihioretan – DDT, dihlordifeniletilen – DDE) su spororazgradljivi, liposolubilni, pa se nagomilavaju u hrani bogatoj mastima kao što je meso, riba, mleko, sir i ulje. Mehanizam njihovog dejstva je povećanje oksidativnog stresa i sinteza proinflammatoryh citokina, kao i oštećenje hormonskog sistema. DDT svojim estrogenskim dejstvom utiče na razvoj karcinoma dojke, a u Nemačkoj se procenjuje da uvozni paradajz koji se prodaje van sezone (uzgajan u područjima gde su se nekad koristila organofosfatna jedinjenja) utiče na progresiju postojećih karcinoma štitaste žlezde (11).

Aditivi su takođe veoma ispitivana grupa jedinjenja. Za neke se zna da su kancerogeni, kao karaginan (12) (koji se u prehrambenoj industriji koristio kao stabilizator) ili akrilamid (13, 14), za neke se zna da nisu, kao na primer sukraloza, ali kod nekih su rezultati istraživanja sasvim kontradiktorni. Postoje studije koje povezuju butil hidroksitolol – BHT i butil hidroksianizol – BHA (prehrambene antioksidanse) sa preneoplazmičkim i neoplazmičkim promenama na digestivnom traktu, dok druga ispitivanja to opovrgavaju i čak iznose podatke o antikancerogenom delovanju istih jedinjenja (15, 16). Mogući mehanizam dejstva ovih supstanci je direktno vezivanje i fragmentacija DNK i/ili povećanje sinteze peroksida. Kalijum bromat (takođe aditiv) izaziva karcinom bubrega, tako što se u proksimalnim tubulima redukuje u okside i bromin-radikale, koji su reaktivni i dovode do oksidacije azota u gvaninskoj bazi u molekulu DNK (17). I druga jedinjenja broma kao što je bromodihlormetan, koji se javlja kao nuzprodukt u procesu dezinfekcije pijaće vode, pokazuju toksičnost i kancerogenost (18). Međutim, svi ovi podaci o kancerogenosti aditiva dobijeni su u ispitivanjima na životinjama. Kod njih se testiranja supstanci iz hrane najčešće sprovode upotrebom maksimalne podnošljive doze (*Maximal Tolerant Dose* – MTD) i rezultati se linearno ekstrapolišu na ljudsku populaciju, koja je ovim supstancama izložena u mnogo manjoj dozi. Visoka učestalost karcinoma u ovim ispitivanjima delimično je posledica hroničnog oštećivanja i smrti ćelija sa sledstvenim ubrzanim zamenjivanjem, što je samo po sebi faktor rizika. Dalje, 99,99% pesticida koje čovek unese hranom zapravo su supstance koje same biljke prirodno proizvode u svrhu odbrane od insekata, a rezultati govore da je polovina ovih supstanci kancerogena za laboratorijske životinje, kada se testiraju na nivou MTD (19). Rezultati testiranja aditiva na životinjama u okviru Nacionalnog toksikološkog programa – bioanalize za glodare (*National Toxicological Programme Rodent Bioassay* – NTPRB) koje je sprovedla američka Uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration* – FDA) govore da je preko hiljadu aditiva kancerogeno za glodare. U životinjskim modelima javljaju se razli-

ke i usled različitog načina oralnog unosa ispitivane supstance. Ako se unese pomešana sa hranom ili vodom, tek svaka osamnaesta ispitivana supstanca pokazuje kancerogeno dejstvo, u odnosu na dve trećine supstanci unetih gastičnom sondom (20). Danas se u proceni bezbednosti hrane u smislu toksina i kancerogena sve više razvija koncept pod nazivom „Prag toksikološke brige“ (*The Threshold of Toxicological Concern* – TTC), kojim se utvrđuje nivo hemijske supstance u hrani ispod kojeg nema rizika po ljudsko zdravlje. Ovaj princip promovise *de minimis* vrednosti za sve supstance, čak i one čija je toksičnost nepoznata, i to tako što razmatra njihovu hemijsku strukturu. Od 1995. godine ovaj koncept je usvojila Ekspertska grupa za ispitivanje aditiva (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* – JECFA) (21).

Međutim, osim nabrojanih nenutritivnih sastojaka hrane, i neke gradivne i energetske materije su se u ispitivanjima pokazale kao potencijalno kancerogene. Različite studije opisuju povezanost unosa zasićenih masti sa karcinomom debelog creva i prekancerskom adenomatozom. Ishrana bogata mastima ubrzava razvoj hemijski izazvanih karcinoma dojke i kolona kod laboratorijskih životinja. Polinezasićene masne kiseline ω -6 reda dejstvuju kao promotori, a ω -3 reda kao inhibitori procesa tumorogeneze. Objašnjenje kancerogenog dejstva masti leži u pojačanoj sekreciji žuči, koja dovodi do povećanja proliferacije (posredovane protein-kinazom C) u debelom crevu. Masti, takođe, menjaju profil polnih hormona i pomažu razvoj hormon-zavisnih tumora (dojka, prostata, endometrijum), a utiču i na metabolizam arahidonske kiseline (endometrijum, pankreas). Što se tiče ugljenih hidrata, zna se da veći energetski unos pogoduje rastu i proliferaciji svih ćelija, a naročito maligno izmenjenih. Nasuprot ovome, redukcija energetskog unosa dovodi do smanjenja mitotskog indeksa i povećanja učestalosti apoptoze u preneoplastičnim ćelijama, čime se ostvaruje izvesna zaštita od malignih bolesti. Ishrana bogata skrobom i šećerom povezana je sa karcinomom debelog creva, što podržava hipotezu o ulozi postprandijalne hiperinsulinemije u nastanku ove bolesti. Takođe je bitan i sastav ugljenih hidrata: unos saharoze pokazuje pozitivnu, a kompleksnih ugljenih hidrata negativnu povezanost sa smrtnošću od karcinoma dojke. Uticaj unosa belančevina nije lako ispitati nezavisno od ukupnog energetskog unosa i unosa masti (22). Osim stvaranja već pomenutih kancerogenih jedinjenja termo- i pirolizom, povećan unos belančevina može dovesti do fermentacije aminokiselina u debelom crevu i oslobađanja kancerogenog amonijaka. Preteran unos „crvenog“ mesa takođe nosi povećan rizik zbog sadržaja hema u mioglobinu, – dokazano je da gvožđe iz hema u višku doprinosi razvoju malignih oboljenja (23).

Alkohol je, takođe, definisan kao faktor rizika za neke vrste karcinoma, naročito onih tkiva sa kojima je u direktnom kontaktu (usna šupljina, ždrelo), a od udaljenih organa pogađa dojku i debelo crevo. Alkohol remeti sintezu DNK, dovodi do stvaranja oksidativnih radikala, inhibiše reparativne enzime (sva ova dejstva alkohol ostvaruje preko svog

međuprodukta acetaldehida), a takođe remeti ekskreciju i recirkulaciju žučnih kiselina, kao i nivo estrogena. U alkoholnim pićima se mogu naći i drugi kancerogeni agensi: kroton-aldehid, nitrozamini i policiklični aromatični ugljovodonici.

Od ostalih činilaca u ishrani koji mogu uticati na pojavu i razvoj malignih obolenja u literaturi se spominje i natrijum hlorid iz usoljenih namirnica, koji povećava rizik za obolevanje od karcinoma želuca. So nadražuje sluznicu i razgrađuje mukus, pa tako povećava izloženost epitelnih ćelija dejstvu raznih kancerogenih iz hrane, a, sem toga, u oštećenju sluznici dolazi do njihove ubrzane replikacije.

Faktori prevencije

Međutim, ishranom se u organizam unose i zaštitni faktori. Osim hemoprevencije farmakološkim agensima, zaštita se može postići i antioksidansima, folnom kiselinom i kalcijumom. Antioksidativno dejstvo karotenoida odavno je poznato. Osim beta-karotina, antikancerogeno dejstvo pokazuju i alfa-karotin, lutein, zeaksantin, likopen, fukoksantin, peridinin, astaksantin i, možda, fitoen. Poznato je da askorbinska kiselina i tokoferol inhibišu endogeno formiranje kancerogenih N-nitrozo jedinjenja, a isto dejstvo pokazuju i polifenoli iz zelenog čaja. Hemopreventivno deluju i izotiocijanati (nenutritivne komponente povrća iz grupe krstašica). Mehanizam njihovog antikancerogenog dejstva ostvaruje se preko nishodne regulacije citohroma P-450, zatim indukcije detoksikujućih enzima i glutathion-S-transferaze. Ishrana bogata sojom koja sadrži genistein i daidzein, izoflavone slabog estrogenskog dejstva, povećava pretvaranje endogenih estrogena u protektivne 2-hidroksilisane međuprodukte, što smanjuje rizik od karcinoma dojke (24). Beli luk ostvaruje antikancerogeni efekat tako što njegove hidro- i liposolubilne alilsumporne komponente indukuju detoksikujuće enzime prve i druge faze, zatim indukuju apoptozu izmenjenih ćelija i poboljšavaju oporavak DNK (25). Selen je poznati antimutageni agens, koji predupređuje malignu transformaciju normalne ćelije i aktivaciju onkogena. Svoje hemoprotektivno dejstvo ostvaruje višestrukim mehanizmima: selenoenzimi (glutathion-peroksidaza) štite DNK od dejstva oksidativnih radikala, učestvuju u detoksikaciji, indukciji apoptoze i funkcionisanju imunskog sistema, a takođe su u stanju da delimično retransformišu tumorsku ćeliju u normalnu i inaktiviju onkogene (26).

Hemoprotektivno dejstvo pokazuju i supstance koje se kao začini koriste u tradicionalnoj ishrani nekih naroda: arktiin pokazuje protektivno dejstvo u promotivnoj fazi razvoja karcinoma dojke, dok kurkumin deluje kao mogući inhibitor reaktivnih enzima koji generišu oksidativne radikale, a takođe blokira i sprovođenje signala u ciljnoj ćeliji (27).

U sklopu koncepta funkcionalne hrane u poslednje vreme se često spominju pro- i prebiotici, odnosno njihove kombinacije (tzv. sinbiotici). Probioticima se nazivaju sojevi laktobakterija koji, uneti hranom, u većoj meri naselja-

vaju debelo crevo, a čije se prisustvo pokazalo blagotvornim za zdravlje domaćina. Prebiotici su po sastavu najčešće nesvarljivi oligosaharidi koji selektivno stimulišu rast probiotske flore. Mehanizmi preventivnog dejstva pro- i prebiotika jesu inhibicija rasta patogenih mikroorganizama, imunska modulacija ili antikancerogeno dejstvo (u ranoj fazi promocije), što dovodi do smanjenja učestalosti neoplazmi kolona (28).

Nutrigenetika - budućnost nauke o ishrani?

U protekloj dekadi istraživanja u oblasti ishrane pretrpela su važan zaokret u fokusiranju od epidemiologije i fiziologije na molekulsku biologiju i genetiku. Termin nutrigenetika/nutrigenomika prvi je upotrebio Brenan u svojoj knjizi iz 1975. godine: *Nutrigenetics. New Concepts for Relieving Hypoglycemia*. To je nova disciplina gde lekari, nutricionisti i genetičari proučavaju efekte genetskih varijacija i interakcija između gena i nutrijenata radi tretmana hroničnih bolesti kao što su kardiovaskularne, insulin-nezavisni dijabetes i rak (29).

Kakvo je sadejstvo nasleđa i ishrane u nastanku i odbrani od malignih bolesti? Nasleđe definiše sklonost ka bolesti, a faktori sredine (nutrijenti) određuju ko će od onih sa sklonošću razviti bolest. Kako smo već naveli, nutrigenetika izučava ulogu genetskih varijacija u nastanku i tretmanu hroničnih bolesti, a nutrigenomika proučava uticaj nutrijenata na genom, odnosno na ekspresiju gena (29, 30). Mehanizam inicijacije maligniteta odvija se preko modulacije biotransformacije enzima, kao što su npr. citohrom P450 (prva faza) i glutathion-S-transferaza (druga faza). Međutim, genetski polimorfizam ovih enzima igra veliku ulogu u kancerogenezi, kao i u odbrani od nje. Variranje u sekvenci enzima čini nas podložnijim ili manje podložnim mutagenom dejstvu supstanci unetih hranom. Ovaj polimorfizam isto tako može biti odgovoran za sporiji ili brži metabolizam određenog nutrijenta koji oslobađa kancerogene komponente. Neka hrana može imati povoljno dejstvo kod neke bolesne osobe, dok kod druge, koja ima drukčiji genotip i njime uslovljenu drukčiju varijantu enzima, ta hrana nije efikasna ili će čak dovesti do daljeg oštećenja zdravlja.

Od nutrigenetike se u budućnosti očekuje da postavi okvir za razvoj novog koncepta ishrane koja će zavisiti od genotipa i učestvovati u unapređenju zdravlja i prevenciji i tretmanu hroničnih bolesti. Istraživači su do sada definisali mehanizme preko kojih geni utiču na apsorpciju, metabolizam i ekskreciju unete hrane, percepciju ukusa i stepen zasićenja, kao i mehanizme preko kojih nutrijenti utiču na ekspresiju gena.

Moguć je razvoj hrane i pića ili kao preventivnih agenasa ili za tretman pojedinaca, porodica i grupa predisponiranih za određene bolesti. U pedijatriji već postoji praksa korišćenja ketogene dijeta u tretmanu bolesnika sa nekontrolisanom epilepsijom, a takođe postoje i terapijske dijetete za bolesnike sa celijakijom, fenilketonurijom i drugim monogenim bolestima.

Zajedno sa farmakogenetikom, gde se izučavanje genotipa koristi za predviđanje efikasnosti i bezbednosti novih lekova, nutrigenetika postavlja osnove za novu paradigmu personalizovane medicine: usklađivanje pravog leka/nutrijenta i prave doze za svakog bolesnika. Drugim rečima, nutrigenetika najavljuje početak XXI veka kao doba u kome će medicina postati personalizovana i prediktivna (u smislu primene genetike za procenu rizika kod pojedinaca,

porodica i subpopulacija ka obolevanju od određene bolesti) i utemeljena na ishrani prilagođenoj genetskoj varijanti svakog od nas. U slučaju malignih bolesti cilj preventivnih mera je da se njihova eventualna pojava odloži sve do kasne faze ljudskog života. Time bismo se približili Japanu, čiji su stanovnici najdugovečniji na svetu i gde se maligna bolest u odmaklom životnom dobu naziva „karcinom prirodnog kraja“ (*Tenju-gann*).

L I T E R A T U R A

1. Hill MJ. Changes and developments in cancer prevention. *J R Soc Health* 2001; 121(2): 94–7.
2. Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 2000; 21(3): 387–95.
3. Risberg T, Wist E, Bremnes RM. Patients' opinion and use of non-proven therapies related to their view on cancer aetiology. *Anticancer Res* 1998; 18(1B): 499–505.
4. Weisburger JH. Approaches for chronic disease prevention based on current understanding of underlying mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6 Suppl): 1710S–4S.
5. Archer MC. Cancer and diet. In: Ziegler EE, Filer LJ, editors. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th ed. Washington: ILSI Press; 1996. p. 483.
6. Kulesz-Martin M. Chemical Carcinogenesis. Available at URL: <http://www.ohsu.edu/som/CellBio/Academics/cancer/week2/kulesz1.pdf>
7. He YH, Schut HA. Inhibition of DNA adduct formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline by dietary indole-3-carbinol in female rats. *J Biochem Mol Toxicol* 1999; 13(5): 239–47.
8. Radaković SS, Pavlica M, Mraović T. Nutrition and malignant diseases In: Đorđević Lj, Marušić P, Milić N, editors. "Ecologic Truth". Proceedings of the IX Scientific Expert Meeting about natural resources and the environment maintenance; 2001 June 3–6; Donji Milanovac, Yugoslavia; Donji Milanovac: Organizacioni odbor "Ekološke istine"; 2001. p. 355–7. (in Serbian)
9. Wang JS, Groopman JD. DNA damage by mycotoxins. *Mutat Res* 1999; 424(1–2): 167–81.
10. Hohler D. Ochratoxin A in food and feed: occurrence, legislation and mode of action. *Z Ernährungswiss* 1998; 37(1): 2–12.
11. Frentzel-Beyme R, Helmert U. Association between malignant tumors of the thyroid gland and exposure to environmental protective and risk factors. *Rev Environ Health* 2000; 15(3): 337–58.
12. Tobacman JK. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. *Environ Health Perspect* 2001; 109(10): 983–94.
13. Radaković SS, Marjanović M, Jakovljević Lj, Maksimović M, Pavlica M. New trends in food packaging. In: Aleksić N, editor. *Safe Food*. Vol II. Proceedings of Eco-Conference 2002 with International Participation; Sep 25–28; Novi Sad: Yugoslavia; Novi Sad: Ekološki pokret grada Novog Sada; 2002. p. 225–9. (in Serbian)
14. Radaković SS. Advantages and disadvantages of modern trends in packaging. *Hrana i ishrana* 2002; 43(3–6): 128–30. (in Serbian)
15. Botterweck AA, Verhagen H, Goldbohm RA, Kleinjans J, van den Brandt PA. Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands Cohort Study. *Food Chem Toxicol* 2000; 38(7): 599–605.
16. Williams GM, Iatropoulos MJ, Whysner J. Safety assessment of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene as antioxidant food additives. *Food Chem Toxicol* 1999; 37(9–10): 1027–38.
17. Murata M, Bansho Y, Inoue S, Ito K, Ohnishi S, Miodorikawa K, et al. Requirement of glutathione and cysteine in guanine-specific oxidation of DNA by carcinogenic potassium bromate. *Chem Res Toxicol* 2001; 14(6): 678–85.
18. Allis JW, Anderson BP, Zhao G, Ross TM, Pegram RA. Evidence for the involvement of CYP1A2 in the metabolism of bromodichloromethane in rat liver. *Toxicology* 2002; 176(1–2): 25–37.
19. Ames BN, Gold LS. The causes and prevention of cancer: the role of environment. *Biotherapy* 1998; 11(2–3): 205–20.
20. Johnson FM. How many food additives are rodent carcinogens? *Environ Mol Mutagen* 2002; 39(1): 69–80.
21. Kroes R, Kozianowski G. Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment. *Toxicol Lett* 2002; 127(1–3): 43–6.
22. Radaković SS, Marjanović M, Pavlica M. Nutritive aspects of malignant diseases development and prevention. In: Rakić B, editor. *Neoplastic diseases: the problem of the 21st century*. Proceedings of the International Congress "Health for All" – Health Perspective in the 21st century. Vol 4. 2003 June 4–8; Banja Luka:

- Republika Srpska; Banja Luka: Udruženje "Zdravlje za sve"; 2003. p. 172–80. (in Serbian)
23. *Mandishona E, MacPhail AP, Gordeuk VR, Kedda MA, Paterson AC, Rouault TA, et al.* Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in Black Africans. *Hepatology* 1998; 27(6): 1563–6.
24. *Lu LJ, Cree M, Josyula S, Nagamani M, Grady JJ, Anderson KE.* Increased urinary excretion of 2-hydroxyestrone but not 16alpha-hydroxyestrone in premenopausal women during a soya diet containing isoflavones. *Cancer Res* 2000; 60(5): 1299–305.
25. *Milner JA.* A historical perspective on garlic and cancer. *J Nutr* 2001; 131(3s): 1027S–31S.
26. *Schrauzer GN.* Anticarcinogenic effects of selenium. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57(13–14): 1864–73.
27. *Lin JK, Pan MH, Lin-Shiau SY.* Recent studies on the biofunctions and biotransformations of curcumin. *Biofactors* 2000; 13(1–4): 153–8.
28. *Burns AJ, Rowland IR.* Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2000; 1(1): 13–24.
29. *Simopoulos AP.* Genetic variation and dietary response: nutrigenetics/nutrigenomics. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11(6 Suppl): S117–28.
30. *Muller M, Kersten S.* Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 4(4): 315–22.

Rad je primljen 19. VIII 2003. god.