

SECȚIUNEA TERAPIE REVISTA LITERATURII

STRESUL OXIDATIV ȘI POLIMORFISMUL GENETIC AL SISTEMULUI ANTIOXIDANT ÎN COLITA ULCERATIVĂ

**Alina Tocan – doctorand anul I,
Svetlana Țurcan – prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Disciplina de gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: 069610222, tocan_alina@rambler.ru**

Rezumat

Lucrarea reprezintă analiza literaturii de specialitate privind rolul stresului oxidativ în patogenia colitei ulcerative. Colita ulcerativă este o boală inflamatorie intestinală cronică de natură multifactorială, caracterizată prin inflamația mucoasei intestinului gros la indivizii predispuși genetic. Stresul oxidativ este considerat mecanismul principal implicat în fiziopatologia colitei ulcerative, manifestînd o forță potențială de conducere în progresia bolii. Dovezi substanțiale sugerează că speciile reactive de oxigen sunt molecule cheie în medierea leziunilor tisulare promovate de procesele inflamatorii care apar în colita ulcerativă, iar stresul oxidativ datorat supraproducției speciilor reactive de oxigen și scăderii eficienței apărării antioxidante a fost considerat un factor patogen comun atât în colita ulcerativă cît și în complicațiile sale. Factorii genetici sunt recunoscuți ca factori importanți în patogenia bolilor inflamatorii intestinale. Printre cele mai importante mijloace de apărare împotriva speciilor reactive de oxigen sunt enzimele antioxidante. Polimorfismul genetic al genelor care codifică enzimele antioxidante poate modifica activitatea lor, provocînd un dezechilibru în sarcina oxidativă celulară.

Cuvinte-cheie: stres oxidativ, enzime antioxidante, polimorfism genetic

Summary. Oxidative stress and genetic polymorphism of the antioxidant system in ulcerative colitis

The article is literature review on the role of oxidative stress in the pathogenesis of ulcerative colitis. Ulcerative colitis is a chronic inflammatory bowel disease of multifactorial nature, characterized by inflammation of the large intestine mucosa in genetically predisposed individuals. Oxidative stress is considered the main mechanism involved in the pathophysiology of ulcerative colitis, demonstrating a potential driving force in the induction and progression of the disease. Substantial evidence suggests that reactive oxygen species are key molecules in the mediation of tissue lesions promoted by inflammatory processes occurring in ulcerative colitis, and oxidative stress due to overproduction of reactive oxygen species and decreased antioxidant defense efficiency is considered a common pathogen in both ulcerative colitis as well as in its complications. Genetic factors are recognized as important factors in the pathogenesis of intestinal inflammatory diseases. Among the most important means of defense against reactive oxygen species are antioxidant enzymes. Genetic polymorphism of genes encoding antioxidant enzymes may alter their activity, causing an disbalance in cellular oxidative load.

Key words: oxidative stress, antioxidant enzymes, genetic polymorphism

Резюме. Окислительный стресс и генетический полиморфизм антиоксидантной системы при язвенном колите

Работа представляет собой анализ современной литературы о роли оксидативного стресса в патогенезе язвенного колита. Язвенный колит представляет собой хроническое воспалительное заболевание кишечного, характеризующееся воспалением толстой кишки у генетически предрасположенных индивидуумов. Окислительный стресс считается одним из основных механизмов в патофизиологии язвенного колита, способствующих индукции и прогрессии заболевания. Данные исследований свидетельствуют о том, что активные формы кислорода являются ключевыми молекулами в повреждении тканей при воспалительных процессах, в том числе при язвенном колите. Окислительный стресс, вследствие гиперпродукции активных форм кислорода и снижения активности антиоксидантной защиты, считается одним из патогенетических факторов как самого язвенного колита, так и его осложнений. В патогенезе воспалительных заболеваний кишечника важную роль играют генетические факторы. Расстройства антиоксидантной системы могут быть результатом генетических модификаций в генах, кодирующих соответствующие ферменты. Генетический полиморфизм этих генов, может играть существенную роль в развитии окислительного дисбаланса в клетке.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксидантные ферменты, генетический полиморфизм

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie intestinală cronică de natură multifactorială, caracterizată prin inflamația mucoasei intestinului gros și a rectului la indivizii predispuși genetic [26]. Deși etiologia acestei tulburări inflamatorii rămâne în esență necunoscută, anomaliile imunologice, genetice, toxice și infecțiile sunt implicate direct în patogenia colitei ulcerative [4].

Toate organismele aerobe folosesc oxigen pentru a genera energie prin respirație aerobă. Acest proces duce la formarea speciilor reactive de oxigen (SRO), care sunt produse secundare ale metabolismului celular și au un rol important în fiziologia normală a celulei. Dovezi substanțiale sugerează că speciile reactive de oxigen sunt molecule cheie în medierea leziunilor tisulare promovate de procesele inflamatorii care apar în colita ulcerativă, iar stresul oxidativ datorat supraproducției speciilor reactive de oxigen și scăderii eficienței apărării antioxidante a fost considerat un factor patogen comun atât în colita ulcerativă cât și în complicațiile sale [29].

Stresul oxidativ este definit ca un dezechilibru între oxidanți și antioxidanți în favoarea oxidanților, conducând la o întrerupere a semnalizării și controlului redox a deteriorării moleculare [29].

Tractul gastrointestinal este o sursă esențială de specii reactive de oxigen și este predispus la atacul lor. Există mai multe dovezi indirecte, care sugerează că intestinul inflammat cronic poate fi supus unui stres oxidativ considerabil și astfel sensibil la leziunile oxidative, în special prin faptul că procesul inflamator induce stresul oxidativ și reduce capacitatea antioxidantă celulară [15]. Principalele surse de producție a speciilor reactive de oxigen și de azot sunt neutrofilele și macrofagele activate. În timpul episoadelor de inflamație aceste celule prezintă infiltrarea masivă a mucoasei intestinale și eliberează cantități mari de aceste specii [8]. Odată ce s-au format, SRO încep să interacționeze cu complexe moleculare care provoacă leziuni oxidative celulare. În ciuda barierei de protecție furnizate de stratul epitelial, materialele ingerate și agenții patogeni pot provoca inflamații prin activarea neutrofilelor polimorfonucleare și macrofagelor cu producerea citokinelor inflamatorii și alți mediatori care contribuie la SO [1]. În acest context, permeabilitatea crescută a celulelor epiteliale gastrointestinale rezultă frecvent prin distrugerea joncțiunilor strânse și eliberarea de diverși mediatori pro-inflamatori, incluzând speciile reactive de oxigen și de azot, care contribuie activ la cascada patogenă, și care inițiază și perpetuează răspunsul inflamator din intestine [19].

Cantități excesive de specii reactive de oxigen pot distruge biomoleculele, cum ar fi lipidele, proteinele

și ADN-ul, duc la formarea hidroperoxizilor lipidici cu distrugerea componentelor ADN-ului și disfuncție enzimatică provocând stres celular și disfuncție endotelială la pacienții cu colită ulcerativă [31]. Producția crescută de SRO este asociată cu inflamația intestinală cronică în stadiile incipiente ale bolilor inflamatorii intestinale, iar efectele lor distructive asupra ADN-ului, proteinelor și lipidelor poate contribui la inițierea și progresia colitei ulcerative, rezultând inflamație prin creșterea cantităților de citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală, interleukinele IL-6 și IL-1b. Astfel de compuși biologici declanșează răspunsurile patologice și simptomele bolilor inflamatorii intestinale [14].

Dintre factorii imuno-reglatori, stresul oxidativ este unul din factorii principali care contribuie la dezvoltarea bolii, dar poate fi și secundar inflamației. Producerea de oxidanți și radicali liberi poate facilita, de asemenea activarea evenimentelor de semnalizare care mediază exprimarea genelor inflamatorii, precum și a genelor care reglează divizarea, diferențierea și apoptoza celulară. Efectele negative ale stresului oxidativ pot fi promovate și/sau exacerbate de deficiența sistemului antioxidant [31].

Stresul oxidativ crescut este asociat cu deteriorarea ADN-ului periferic și poate fi unul din mecanismele patofiziologice în dezvoltarea cancerului colorectal asociat cu colita ulcerativă, care împreună cu carbonizarea actinei și nitrarea actinei și tubulinei perturbă citoarhitectura și provoacă leziuni tisulare [3]. Activarea celulelor inflamatorii și stresul oxidativ sunt mecanismele care au fost deja asociate cu procesele carcinogene, astfel 25% din totalul cazurilor de cancer la nivel mondial sunt atribuite inflamației cronice [33].

Sistemul antioxidant al mucoasei intestinale în bolile inflamatorii intestinale este compromis, ducând la creșterea leziunilor oxidative. Colonul este mai receptiv la daunele oxidative din cauza cantității relativ reduse al antioxidanților accesibili în mucoasă [17].

Printre cele mai importante mijloace de apărare împotriva speciilor reactive de oxigen sunt enzimele antioxidante. Sistemele de apărare antioxidantă protejează celulele împotriva speciilor reactive de oxigen și reglează concentrația acestora prin activitatea enzimelor antioxidante. Principalii antioxidanți enzimatici sunt: superoxid dismutaza (SOD), glutathion peroxidaza (GPX), glutathion-reductaza (GR) catalaza (CAT), glutathionul (GSH) și superoxid-reductazele (SOR). SOD și catalaza asigură apărare antioxidantă majoră împotriva SRO. Superoxid reductaza este o oxidoreductază prezentă numai în microorganismele anaerobe și facultative [27].

Superoxid dismutazele sunt enzime care necesită

cofactori de ioni metalici care catalizează dismutarea radicalului de superoxid în peroxid de hidrogen și oxigen. Trei izoforme de SOD există la om, enzima care conține cupru citozolic și zinc, enzima mitocondrială care necesită mangan și SOD-extracelulară [32]. SOD1 este principala superoxid dismutază intracelulară [23], are o lungime de 9,309 bp, gena sa este localizată pe cromozomul 21q22.11 și este formată din 5 exoni întreruși de 4 introni. Polimorfismul genetic poate modifica activitatea acestor enzime, promovând dezechilibrul în sarcina oxidativă celulară. Polimorfismul genetic A252G (rs2070424) al genei este localizat în intronul 3, și multiple studii au arătat asocierea dintre acest polimorfism și multe afecțiuni multifactoriale, dintre care și colita ulcerativă [12].

SOD2 este o enzimă tetramerică cu conținut exprimat de mangan în mitocondrii și catalizează dismutarea radicalului de superoxid la peroxid de hidrogen și oxigen. Enzima glutatation peroxidaza 1 catalizează conversia ulterioară a peroxidului de hidrogen în apă și oxigen [37]. Polimorfismul genetic al SOD2 a fost denumit ca un mecanism potențial de interfață în răspunsul toxico-farmacologic al celulelor expuse la metotrexat, indicând faptul că aceste gene ar putea avea de asemenea un rol important în managementul terapeutic [6].

Țesuturile intestinale la pacienții cu BII au niveluri crescute ale tuturor celor trei izoforme de SOD, în special în epiteliiu [21]. O altă perspectivă asupra mecanismelor stresului oxidativ în bolile inflamatorii intestinale a fost oferită de Kruidenier și colaboratorii [21], pe baza studiului genetic al lui Zelko et al., care exprimă modul în care cele trei izoforme ale SOD sunt exprimate diferit la pacienții cu boli inflamatorii intestinale. În acest fel, se pare că, deși cele trei izoforme umane ale SOD formează apărarea endogenă primară împotriva stresului oxidativ, nivelurile de expresie și localizarea celulară în mucoasa intestinală în bolile inflamatorii intestinale este controversată. Cu/Zn SOD și Mn-SOD au fost prezente în neutrofile și macrofage, iar EC-SOD a fost localizată în vasele mici, celulele stromale și neutrofilele, fără a fi afectate de inflamație. Prin aceste schimbări, colita ulcerativă se dovedește a fi o boală complexă care afectează și este afectată de către cascada antioxidantă. Mai mult, faptul că expresia genică poate fi modificată prin efectele bolilor inflamatorii intestinale, ar putea da indicii valoroase privind componența genică a sistemului antioxidant în sine.

Un rol crucial în distrugerea speciilor reactive de oxigen îl are catalaza, care este o enzimă antioxidantă responsabilă de conversia peroxidului de hidrogen în oxigen și apă, și se găsește în principal în peroxizomi [20]. Catalaza este o enzimă tetramerică, exprimată în

toate țesuturile, dar apare în principal în ficat, rinichi și eritrocite. Gena catalazei umane cuprinde aproximativ 34kb, este situată pe cromozomul 11 (11p13) și cuprinde 13 exoni bogați cu GC [23]. Un polimorfism comun în regiunea promotorului CAT rezultă din substituția perechilor de baze C la T-262 la locul de start al transcrierii (re1001179). Această variație influențează legarea factorilor de transcripție, modificând astfel expresia valorii bazale. Deoarece catalaza are un rol major în controlul concentrației peroxidului de hidrogen, polimorfismul promotor din gena CAT oferă un SNP util în studiile de asociere cu stresul oxidativ și colita ulcerativă [13]. Variația genetică a C-262T în gena catalazei este un polimorfism funcțional. Există dovezi că alela T este asociată cu un nivel de expresie inferior al genei [20]. Luate împreună, se presupune că această alelă poate crește riscul de colită ulcerativă. Un polimorfism comun în regiunea promotor al catalazei CAT C-262T modifică expresia, precum și nivelurile de catalază sanguină și conduce la o serie de boli umane inclusiv și colita ulcerativă. Mai multe studii au investigat asocierea dintre polimorfismul catalazei C-262T și trăsăturile multifactoriale [28]. Oamenii de știință susțin că funcția catalazei nu este de a detoxifia peroxidul de hidrogen ci de a proteja celulele de apoptoză [25]. Cu toate acestea, analiza rolurilor antiapoptotice și antioxidante ale catalazei în diferite boli gastrointestinale ar putea contribui la dezvoltarea unor strategii mai eficiente de tratament pentru bolile gastrointestinale inflamatorii.

Glutation peroxidaza (GPX) este o tripeptidă care convertește glutatitionul (GSH), și constă din glutamat, cisteină și glicină. Glutation peroxidaza servește un rol important în protejarea celulelor de efectele nocive ale descompunerii peroxidului. Izoenzimele de GPX se găsesc în compartimentele citoplasmice, mitocondriale și extracelulare [30]. La om se cunosc 8 izotipuri de GPX, dintre care majoritatea conțin reziduuri de selenocisteină la locul lor activ [10]. Un factor important în etiologia colitei ulcerative îl are glutatition peroxidaza tip2, care este o formă gastrointestinală specifică a GPX. GPX2 are expresie specifică epitelului și a fost descoperită în tractul gastrointestinal, unde protejează intestinul împotriva absorbției hidroperoxidizilor [34]. O investigație în vitro cu țesut de la pacienți cu cancer colorectal și cu colită ulcerativă a identificat faptul că GPX2 este localizat strategic în reticulul endoplasmatic, unde poate interfera cu activitatea COX-2 prin îndepărtarea locală a hidroperoxidizilor și astfel reglează nivelul prostaglandinei E2 PGE2, considerat a fi un mediator cheie al răspunsurilor inflamatorii acute [5].

Activarea GPX2 poate împiedica răspunsurile ne-

dorite la stimulii inflamatori și în consecință la inițierea carcinogenezei determinată de inflamație.

Glutation-S transferazele umane (GST) sunt enzimele de detoxifiere, bine cunoscute în stresul oxidativ. Situate în citosol, enzimele GST au roluri importante în detoxifierea compușilor electrofili, inclusiv speciile reactive ale oxigenului și catalizează conjugarea substraturilor electrophile cu glutathionul, facilitând astfel detoxifierea, metabolizarea și excreția ulterioară a acestuia [16]. Au fost identificate mai multe clase de GST-uri, dar cele mai importante sunt GSTT1, M1 și P1. Genotipul GSTT1 poate duce la scăderea activității enzimelor GST, ceea ce sporește în continuare riscul stresului oxidativ în colita ulcerativă. Polimorfismele acestor gene reduc sau elimină activitatea enzimei GST. Astfel, tranșerul A la G în exonul 5 al genei GSTP1 (Ile105Val) semnifică din punct de vedere funcțional înlocuirea izoleucinei cu valina și diminuează substanțial activitatea enzimatică a GSTP1. Aceste polimorfisme ale genelor GST sunt legate de inflamații și procese imune relateate într-o serie de rapoarte [11]. Rolul genotipurilor GSTM1, GSTT1, GSTP1 în ceea ce privește susceptibilitatea colitei ulcerative au fost discutate foarte mult, dar nu au fost formulate până la moment concluzii consecutive. Efectul lor asupra fenotipurilor clinice rămâne de asemenea de stabilit.

Un alt metabolit comun este glutathionul, care a fost utilizat ca indicator alternativ al inflamației și a SO. Nivelurile sale intracelulare suferă modificări datorită acțiunii sale în bazinul extracelular și în detoxifierea și protecția celulelor de substanțele chimice și dereglările induse de oxidanți [35]. În cazul BII rata de consum a GSH poate crește dramatic [2].

Glutation reductaza (GR) reduce disulfura de glutathion la GSH. Această enzimă homodimerică este o oxidoreductază de disulfură de flavoproteină. Fiecare subunitate conține patru domenii: domenii de legare FAD și NADPH, un domeniu central și un domeniu de interfață. Situsul activ este format din domenii de interfață dimerizate și numai dimerul are activitate catalitică [7]. SRO provoacă peroxidarea lipidică a țesutului intestinal, necroza/apoptoza și ulcerul epitelial. Aceste specii sunt de asemenea responsabile pentru întreruperea joncțiunilor celulare, precum și pentru infiltrarea cu leucocite și neutrofile care produc speciile reactive de oxigen, de azot și citokinele, care duc la procesul inflamator. Oxidul de azot acționează asupra anionilor de clor și stimulează eliberarea lor în mediul intercelular cu o pierdere de apă, care duce la diaree osmotică, și de asemenea difuzează în stratul muscular unde poate provoca megacolonul toxic, o complicație obișnuită în cazul colitei ulcerative.

Asocierea SRO cu BII este evidentă, prin creș-

terea SRO și scăderea nivelurilor antioxidante, care contribuie la mecanismele patogene majore în BII [18]. Dereglarea sistemului antioxidant poate fi rezultatul unor variante genetice în genele care codifică enzimele antioxidante și poate reprezenta factori de sensibilitate pentru colita ulcerativă.

Factorii genetici sunt recunoscuți ca factori importanți în patogenia bolilor inflamatorii intestinale. Prin urmare, identificarea factorilor genetici asociați cu bolile inflamatorii intestinale vor ajuta la dezvoltarea unor noi obiective terapeutice [36].

MCCord a descris tractul gastrointestinal ca o "bombă temporală cu radicali liberi" [24] și "în BII, siguranța pare să fie aprinsă" [9].

Bibliografie

1. A. Bhattacharyya, R. Chattopadhyay, S. Mitra, S.E. Crowe. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol. Rev.*, 94 (2) (2014), pp. 329–354 <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00040.2012>.
2. A.G. Hall. Review: the role of glutathione in the regulation of apoptosis. *Eur. J. Clin. Investig.*, 29 (3) (1999), pp. 238–245.
3. A.Keshavarzian, A. Banan, A. Farhadi, S. Komanduri, E. Mutlu, Y. Zhang, J.Z. Fields Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 52 (2003), pp. 720–728 <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.5.720>.
4. Ananthakrishnan A.N.. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 12 (2015), pp. 205–217.
5. Banning, S. Florian, S. Deubel, S. Thalmann, K. Muller-Schmehl, G. Jacobasch, R. Brigelius-Flohe. GPx2 counteracts PGE2 production by dampening COX-2 and mPGES-1 expression in human colon cancer cells. *Antioxid. Redox Signal*, 10 (9) (2008), pp. 1491–1500 <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2008.2047>
6. Barbisan F, Motta JdR, Trott A, Azzolin V, Dornelles EB, Marcon M, et al. Methotrexate-Related Response on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells May Be Modulated by the Ala16Val-SOD2 Gene Polymorphism. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e107299. pmid:25330300.
7. Bashir A, Perham RN, Scrutton NS, Berry A. Altering kinetic mechanism and enzyme stability by mutagenesis of the dimer interface of glutathione reductase. *Biochem J* 312: 527–533, 1995.
8. Bhardwaj P. Oxidative stress and antioxidants in gastrointestinal diseases. *Trop. Gastroenterol.*, 29 (3) (2010), pp. 129–135.
9. Bulger EM, Helton WS. Nutrient antioxidants in gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 27: 403–419, 1998.
10. Dayer R, Fischer BB, Eggen RI, Lemaire SD. The peroxiredoxin and glutathione peroxidase families in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Genetics* 179: 41–57, 2008.
11. Ding B., Sun W., Han S., Cai Y., Ren M. Polymor-

- phisms of glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) and endometriosis risk: a meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014;183:114–120.
12. Ebrahimpour S, Saadat I. Association of CAT C-262T and SOD1 A251G single nucleotide polymorphisms susceptible to gastric cancer. *Mol Biol Res Commun.* 2015;4:223–9.
 13. Forsberg L, Lyrenas L, de Faire U, Morgenstern R. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radic. Biol. Med.* 2001; 30: 500–5.
 14. G. Tahan, E. Aytac, H. Aytekin, F. Gunduz, G. Dogusoy, S. Aydin, V. Tahan, H. Uzun. Vitamin E has a dual effect of anti-inflammatory and antioxidant activities in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats *Can. J. Surg. (J. Can. Chir.)*, 54 (5) (2011), pp. 333–338 <http://dx.doi.org/10.1503/cjs.013610>.
 15. Halliwell B. Antioxidants and human disease: A general introduction. *Nut Rev.* 1997;55:S44–52.
 16. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005;45:51–88.
 17. Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev.* 2003;8:247–83.
 18. Iborra M, Moret I, Rausell F, Bastida G, Aguas M, Cerrillo E, Nos P, Beltran B. Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn's disease. *Biochem Soc Trans* 39: 1102–1106, 2011.
 19. K. Lewis, J. Caldwell, V. Phan, D. Prescott, A. Nazil, A. Wang, J.D. Soderholm, M.H. Perdue, P.M. Sherman, D.M. McKay. Decreased epithelial barrier function evoked by exposure to metabolic stress and nonpathogenic *E. coli* is enhanced by TNF- α . *Am.J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* (2008), pp. G669–G678.
 20. Khodayari S, Salehi Z, Fakhrieh Asl S. et al. Catalase gene C-262T polymorphism: importance in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:819–22.
 21. Kruidenier L, Kuiper I, Lamers CB, Verspaget HW. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: Semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants. *J Pathol* 2003;201:28–36.
 22. Kruidenier L, Kuiper I, van DW, Marklund SL, van Hogezaand RA, Lamers CB, Verspaget HW. Differential mucosal expression of three superoxide dismutase isoforms in inflammatory bowel disease. *J Pathol* 201; 7–16, 2003.
 23. Mak JC, Leung HC, Ho SP et al. Polymorphisms in manganese superoxide dismutase and catalase genes: functional study in Hong Kong Chinese asthma patients. *Clin. Exp. Allergy* 2006; 36: 440–7.
 24. McCord JM. Radical explanations for old observations. *Gastroenterology* 92: 2026–2028, 1987.
 25. Nenoï M, Ichimura S, Mita K, Yukawa O, Cartwright IL. Regulation of the catalase gene promoter by Sp1, CCAAT-recognizing factors, and a WT1/Egr-related factor in hydrogen peroxide-resistant HP100 cells. *Cancer Res* 61: 5885–5894, 2001.
 26. Okou DT, Kugathasan S. Role of genetics in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1878–84.
 27. Pinto AF, Rodrigues JV, Teixeira M. Reductive elimination of superoxide: structure and mechanism of superoxide reductases. *Biochim Biophys Acta* 1804: 285–297, 2010.
 28. Saadat M, Saadat S. Genetic polymorphism of CAT C-262 T and susceptibility to breast cancer, a case-control study and meta-analysis of the literatures. *Pathol Oncol Res.* 2015;21:433–7.
 29. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol. C.* 2015;4:180–183.
 30. Toppo S, Vanin S, Bosello V, Tosatto SC. Evolutionary and structural insights into the multifaceted glutathione peroxidase (Gpx) superfamily. *Antioxid Redox Signal* 10: 1501–1514, 2008.
 31. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007;39:44–84.
 32. Van CW, Inze D, Van MM. The regulation and function of tobacco superoxide dismutases. *Free Radic Biol Med* 23: 515–520, 1997.
 33. Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Current pharmaceutical design.* 2012;18(26):3831–52. Epub 2012/05/29. pmid:22632748
 34. Wingler K, Muller C, Schmehl K, Florian S, Brigelius-Flohe R. Gastrointestinal glutathione peroxidase prevents transport of lipid hydroperoxides in CaCo-2 cells. *Gastroenterology* 119: 420–430, 2000.
 35. Witaicenis, A.C. Luchini, C. a Hiruma-Lima, S.L. Felisbino, N. Garrido-Mesa, P. Utrilla, J. Gálvez, L.C. Di Stasi. Suppression of TNBS-induced colitis in rats by 4-methylscutellin, a natural coumarin: comparison with prednisolone and sulphasalazine. *Chemico-biol. Interact.*, 195 (1) (2012), pp. 76–85 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2011.11.004>.
 36. Yadav V, Varum F, Bravo R, Furrer E, Bojic D, Basit AW: Inflammatory bowel disease: exploring gut pathophysiology for novel therapeutic targets. *Transl Res* 2016;176: 38–68.
 37. 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(3):337–49. Epub 2002/07/20. pmid:12126755.