



Artículo de revisión

Genómica nutricional: Conceptos y expectativas

Erika Martínez-López,* Maritza Roxana García-García,*
Wendy Yareni Campos-Pérez,* Karina González-Becerra*

Resumen

En los últimos años ha tomado importancia estudiar los componentes de la dieta que son biológicamente activos y saber cuáles impulsan el desarrollo de la genómica nutricional basada en la aplicación de tecnologías de alto rendimiento de la genómica funcional en investigación en nutrición. La aplicación de dichas tecnologías facilitará que los nutriólogos conozcan y utilicen los componentes bioactivos en los alimentos para diseñar dietas personalizadas, pudiendo prevenir y controlar enfermedades. La genómica nutricional se divide en: nutrigenómica, que estudia el efecto de los nutrientes en la regulación de la expresión de los genes y nutrigenética, que estudia la manera en que los individuos responden a los nutrientes de acuerdo a su conformación genética. Las sustancias bioactivas en los alimentos pueden afectar la expresión de genes, directa o indirectamente, al actuar como ligandos para receptores de factores transcripcionales y al ser metabolizados en rutas metabólicas primarias y secundarias, afectando así las vías de señalización. La epigenética es un área de la genómica nutricional que estudia los cambios fenotípicos heredables que resultan de los cambios en la cromatina sin alterar la secuencia del DNA. Los mecanismos epigenéticos son modificaciones postraduccionales de las histonas (acetilación y desacetilación), metilación del DNA y los complejos de remodelaje ATP-dependientes. La alimentación se propone como uno de los mecanismos responsables de cambios epigenéticos. En conclusión, la investigación en genómica nutricional permitirá contribuir a desarrollar dietas personalizadas hechas con base en el genotipo, así como identificar biomarcadores moleculares y nuevos componentes bioactivos en los alimentos y validar su efectividad como alimentos funcionales o nutracéuticos.

Palabras clave: Genómica nutricional, nutrigenómica, nutrigenética, epigenética.

Abstract

In the last years, novel research has been launched to identify and understand which dietary components are biologically active and which of the components and drive the development of nutritional genomics. Nutritional genomics is the application of high throughput functional genomics technologies in nutrition research. The application of these technologies will provide knowledge and the usefulness of bioactive food components to design personalized diets for the prevention and management of several complex diseases. Nutritional genomics has two faces: nutrigenomics that studies how nutrients regulate gene expression, and nutrigenetics that studies how people respond to nutrients according their genetic conformation. Bioactive substances in food can affect expression of genes directly or indirectly. Nutrients may: 1) act as ligands for receptors of transcriptional factors, 2) be metabolized by primary or secondary metabolic pathways or 3) affecting signaling pathways. Epigenetics is a field of nutritional genomics that studies the heritable phenotype that result from changes in the chromatin without altering DNA sequence. The epigenetic mechanisms consist post-transcriptional modifications of histones (acetylation and deacety-

* Servicio de Biología Molecular, Hospital Civil «Fray Antonio Alcalde»
y Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido: 19-Agosto-2013 Aceptado: 23-Agosto-2013

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/endocrinologia>

lation), DNA methylations and ATP-dependent remodeling complexes. Epigenetic modifications can be provoked by dietary components. In conclusion, research in nutritional genomics will contribute in the development of personalized diets based on individual genotypes, also identifying molecular biomarkers, new bioactive food components and validating the effectiveness of functional food or nutraceuticals.

Key words: Nutritional genomics, nutrigenomics, nutrigenetics, epigenetics.

Abreviaturas:

CH₃: Grupo metilo
COCH₃: Grupo acetilo
CpG: Dinucleótidos citocina-guanina
DNA: Ácido desoxirribonucleico
DNMTs: DNA metiltransferasas
ECNT: Enfermedades crónicas no transmisibles
ECV: Enfermedad cardiovascular
EGCG: Epigalocatecina 3-galato
HDAC: Desacetilasas de histonas
HAT: Acetiltransferasas
H2A: Histona H2A

H2B: Histona H2B
H3: Histona H3
H4: Histona H4
IHDAC: Inhibidores de desacetilasas de histonas
LXR: Receptor X hepático
NH₂: Grupo amino terminal
PPAR: Receptor activador de proliferación de peroxisomas
PPRE: Elemento de respuesta a PPAR
PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
RXR: Receptor X de retinoides
SNP's: Polimorfismo de un solo nucleótido
VNTR: Repeticiones en tandem de número variable

INTRODUCCIÓN

Actualmente existen evidencias que demuestran la fuerte interacción entre la dieta y la salud; sin embargo, en los últimos años ha cobrado gran interés estudiar cuáles componentes de la dieta son biológicamente activos y cuáles ejercen un efecto que impulsa el desarrollo de la genómica nutricional. La genómica nutricional es la aplicación de las tecnologías de alto rendimiento de la genómica funcional en investigación en nutrición.^{1,2} Estas tecnologías de alto rendimiento han permitido realizar e integrar una gran acumulación de datos biológicos con una base de datos de secuencias genómicas completas y variabilidad genética interindividual, permitiendo estudiar el proceso de expresión de cientos de genes de manera paralela hasta lograr obtener perfiles de genómica, transcriptoma, proteómica y metabolómica, además de obtener los primeros mapas de interacciones proteínas-proteínas.³⁻⁶ A todo esto se le conoce como la tecnología o ciencias «omics». La genómica se encarga de estudiar todas las secuencias de nucleótidos, incluyendo genes estructurales, secuencias reguladoras y secuencias de ácido desoxirribonucleico (DNA) no codificante en los cromosomas de un organismo. El transcriptoma determina el nivel de transcripción o subclases de los genes que se están expresando a partir de un genoma específico en un determinado momento en la célula. Sin embargo, el transcriptoma no da idea exacta del nivel de expresión de un conjunto de proteínas y surge la proteómica que se encarga de medir o cuantificar la expresión a

nivel de proteínas en un contexto global. Así mismo, surge otra área de las ciencias «omics» con base en aspectos muy específicos de las proteínas; la metabolómica es el conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio y comparación de los metabolomas, es decir, la colección de todos los metabolitos (moléculas de bajo peso molecular) presentes en una célula, tejido u organismo en un momento dado. Estos metabolitos incluyen a intermediarios del metabolismo, hormonas y otras moléculas de señalización y a metabolitos secundarios.⁷ En la figura 1 se resume el papel que tienen los nutrientes de los alimentos, dieta y estilo de vida que pueden afectar cada uno de los pasos del flujo de la información genética; desde el control de la expresión de los genes hasta la síntesis de proteínas, degradación proteíca, control alostérico y en consecuencia alterar funciones metabólicas en rutas metabólicas principales.

Dichas técnicas o metodologías pueden contribuir a facilitar la definición de nutrición óptima a nivel de poblaciones y de grupos de personas específicas e individuales. Debido a la relevancia de la interacción del genoma del humano y la respuesta que tiene un organismo a estímulos ambientales como la alimentación, surge la visión holística conocida como genómica nutricional. Por lo tanto, la genómica nutricional es definida como el área de la nutrición que se encarga de identificar y estudiar la interacción existente entre los genes y los nutrientes.^{1,8,9} Esto último, con la finalidad de dirigir a los nutriólogos para conocer y utilizar los componentes bioactivos de los alimentos con

el propósito de diseñar dietas personalizadas y con el objetivo de prevenir y/o controlar enfermedades. La genómica nutricional tiene un gran potencial debido a los cambios que contribuirán en el futuro a la mejora de las guías y recomendaciones dietéticas personalizadas, así como poder desarrollar tratamientos con potencial beneficio para la salud (alimentos funcionales).

Las bases conceptuales de esta nueva área de investigación genómica pueden ser resumidas en cinco apartados:¹⁰⁻¹²

- 1) Las sustancias químicas comunes presentes en la dieta pueden afectar el genoma del humano, de manera directa e indirecta, al alterar la expresión o estructura de los genes.
- 2) En algunas circunstancias, y en ciertos individuos, la dieta puede ser un factor de riesgo serio para determinadas enfermedades.
- 3) Algunos genes son regulados por la dieta (forma normal y variantes comunes) y es probable que jueguen un papel en el inicio, progresión y/o severidad de las enfermedades crónicas.

- 4) El grado en que la dieta puede influir en el balance entre el estado de salud y las enfermedades depende de la composición genética individual.
- 5) La intervención nutricional basada en el conocimiento de los requerimientos nutricionales, estado nutricio y genotipo (ej. nutrición personalizada) podría ser utilizada para prevenir, mitigar o curar enfermedades crónicas degenerativas.

En consecuencia, de estas bases conceptuales se ha establecido que la genómica nutricional se divide en dos áreas de estudio, las cuales se conocen como nutrigenómica y nutrigenética. La nutrigenómica estudia el efecto de los nutrientes en la regulación de la expresión de los genes, así como el efecto que tienen estos nutrientes a nivel molecular, celular y sistémico.¹⁰⁻¹² Por otra parte, la nutrigenética se encarga de estudiar las diferentes maneras de responder de los individuos a diferentes nutrientes de acuerdo a su conformación genética, es decir, estudia la interacción nutriente-genotipo; esto último es debido a la

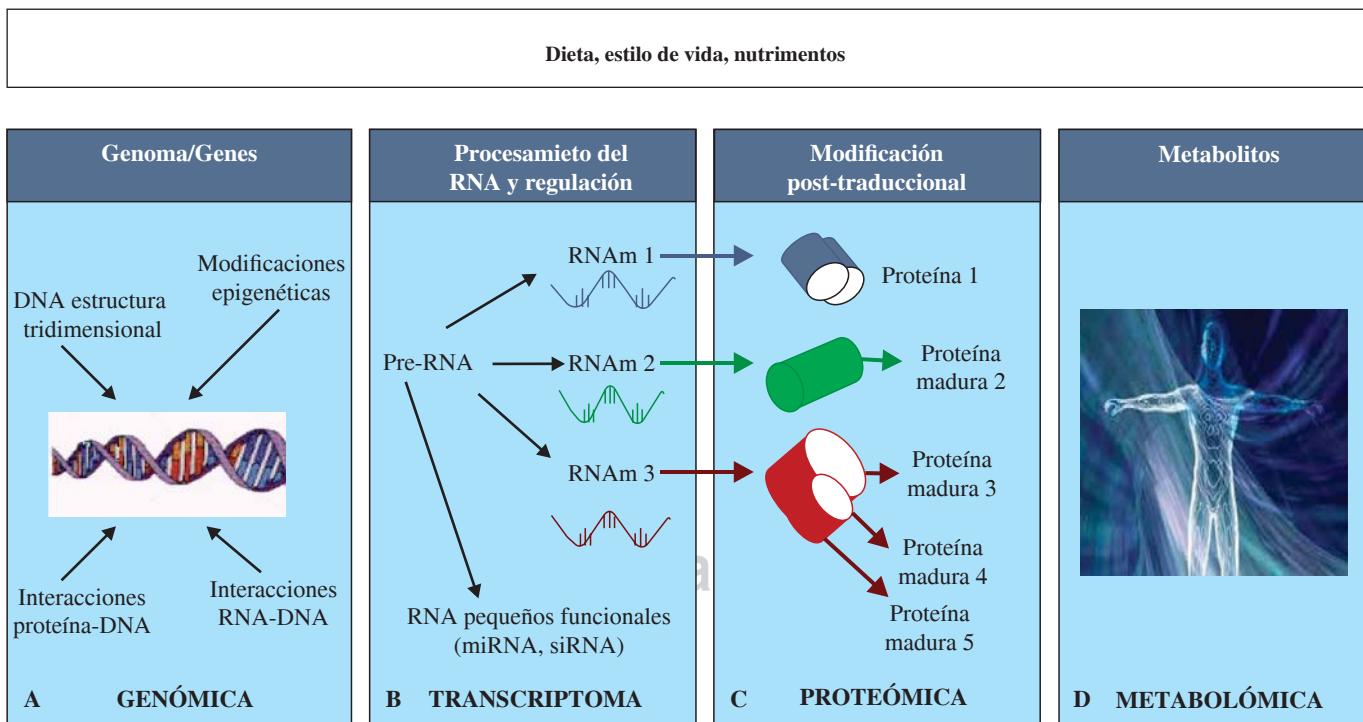


Figura 1. Genómica nutricional estudia las interacciones genoma-nutriente. Factores nutricionales que pueden afectar cada paso del flujo de la información genética. **A.** Genómica: Cambios a nivel del DNA, niveles de empaquetamiento, unión de factores transcripcionales, metilaciones del DNA; **B.** Transcriptoma: cambios a nivel de la expresión de los diferentes RNA; **C.** Proteómica: Nivel de expresión y cuantificación de proteínas y **D.** Metabolómica: Efecto que tienen los metabolitos en una célula, tejido u organismo completo.

individualidad genética que tienen los humanos como lo representan las variaciones en la secuencia del DNA.¹⁰⁻¹³ En la figura 2 se esquematiza el campo de estudio de la genómica nutricional.

Impacto de la dieta en la salud

Numerosos estudios demuestran que la dieta es un factor ambiental clave que está afectando la incidencia de diversas enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).^{14,15} Entre las principales enfermedades crónicas degenerativas que afectan a la población mexicana se encuentran la obesidad, la enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes y cáncer, entre otras. Las ECNT son consideradas enfermedades complejas, es decir, existe la participación de factores genéticos y ambientales que interactúan a través de la vida, desde la etapa fetal hasta la edad adulta.^{16,17} Por lo tanto, en este contexto el ambiente incluye factores de protección y de riesgo asociados al desarrollo de enfermedades. Dentro de estos factores ambientales, tales como la alimentación, el tabaco, la contaminación ambiental y el sedentarismo juegan un papel central.

En esta revisión nos enfocaremos al efecto importante que tiene la alimentación como un determinante clave en la salud y en el desarrollo de las ECNT. Es necesario comprender las complejas respuestas metabólicas y patofisiológicas. La pérdida de la biodiversidad en los organismos causa deficiencia en micronutrientos y vitaminas; esto se relaciona con el desarrollo de ECNT, las cuales

representan un reto importante en la genómica nutricional. Así, de los diversos estudios realizados en el campo de la genómica nutricional, una gran población podría verse beneficiada; sin embargo, esto dependerá de cómo sea usada la información por los científicos, la industria de los alimentos y las políticas gubernamentales.

Cuadro I. Componentes del ajo.

Nutricionales (en 100 g)		Vitaminas	
Keal	119	Vitamina B1	0.16 mg
Agua	70 ml	Vitamina B2	0.02 mg
Proteínas	4.3 g	Vitamina B3	1.02 mg
Grasa	0.23 g	Vitamina B5	0.60 ug
Grasa saturada	0.05 g	Vitamina B9	4.8 ug
Grasa monoinsaturada	0.03 g	Vitamina C	14 mg
Grasa poliinsaturada	0.10 g	Vitamina E	0.01 mg
Hidratos de carbono	24.3 g	Vitamina K	1.40 ug
Fibra	1.2 g	Alfatocoferol	0.01 mg
Fibra insoluble	0.26 g	Deltatocoferol	0.09 mg
Fibra soluble	0.94 g	Folatos alimentarios	4.80 mg
Azúcares	2.21 g	Niacina performada	0.27 mg
		Tocoferoles totales	0.10 mg
Minerales		Aminoácidos	
Aluminio	1.80 ug	Ácido aspártico	330 mg
Calcio	17.80 mg	Ácido glutámico	544 mg
Zinc	1.10 mg	Alanina	89 mg
Cloro	30 mg	Arginina	428 mg
Cobre	0.15 mg	Cistina	44 mg
Fósforo	134 mg	Fenilalanina	124 mg
Hierro	1.20 mg	Glicina	135 mg
Yodo	4.70 mg	Histidina	76 mg
Magnesio	24.1 mg	Isoleucina	147 mg
Manganese	0.46 mg	Leucina	208 mg
Níquel	0.01 ug	Lisina	184 mg
Potasio	446 mg	Metionina	51 mg
Selenio	2 ug	Prolina	67 mg
Sodio	19 mg	Serina	128 mg
		Tirosina	55 mg
		Treonina	106 mg
		Triptófano	45 mg
		Valina	197 mg

Genómica Nutricional: Interacción Genes-Nutriamento

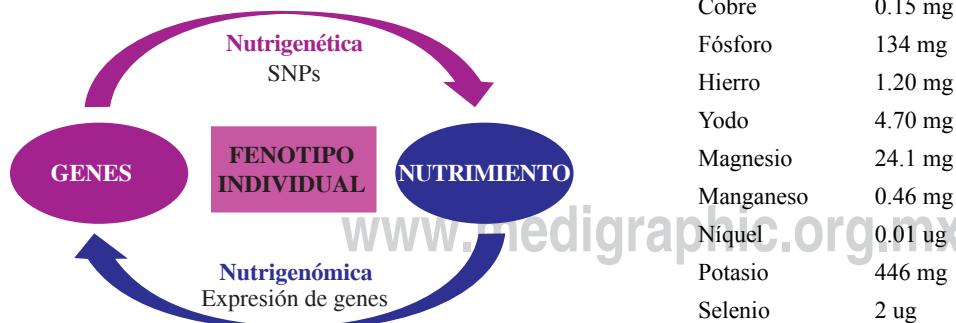


Figura 2. Genómica Nutricional. Los fenotipos específicos de cada individuo pueden deberse a la interacción entre un gen-nutriamento. Nutrigenómica: el nutriamento regula la expresión de los genes. Nutrigenética: un individuo responderá de una manera específica a un nutriamento de acuerdo a su conformación genética particular (presencia de SNPs).

Componentes bioactivos de los alimentos

Estudios epidemiológicos y preclínicos destacan la importancia de los componentes dietéticos de los macro y micronutrientos, tales como los modificadores de los procesos fisiológicos. Es decir, estos estudios han mostrado asociación entre el consumo de ciertos alimentos y la incidencia y severidad de ECNT.^{14,15} Por lo tanto, es importante destacar que un alimento contiene una gran variedad de sustancias químicas bioactivas que pueden afectar la expresión de genes directa o indirectamente. Como ejemplo de la complejidad de un alimento podemos mostrar en el cuadro 1 todos los componentes bioactivos que constituyen al ajo.¹⁸ Los nutrientes de los alimentos pueden tener un efecto a nivel celular

a través de diferentes sitios de acción: 1) pueden actuar como ligandos para receptores de factores de transcripción; 2) pueden ser metabolizados por rutas metabólicas primarias y secundarias, y en consecuencia alterar concentraciones de sustratos e intermediarios y 3) pueden afectar positiva o negativamente las vías de señalización.¹⁹⁻²² Sin lugar a duda los genes pueden influir en la absorción, metabolismo y transporte de un componente bioactivo de un alimento y alterar la expresión génica de una serie de eventos celulares influyendo así en el resultado y desarrollo de diversas ECNT. Desde hace tiempo se ha reconocido que los nutrientes pueden modificar proteínas una vez formadas a través de una variedad de procesos incluyendo modificaciones postraduccionales. En la figura 3 se

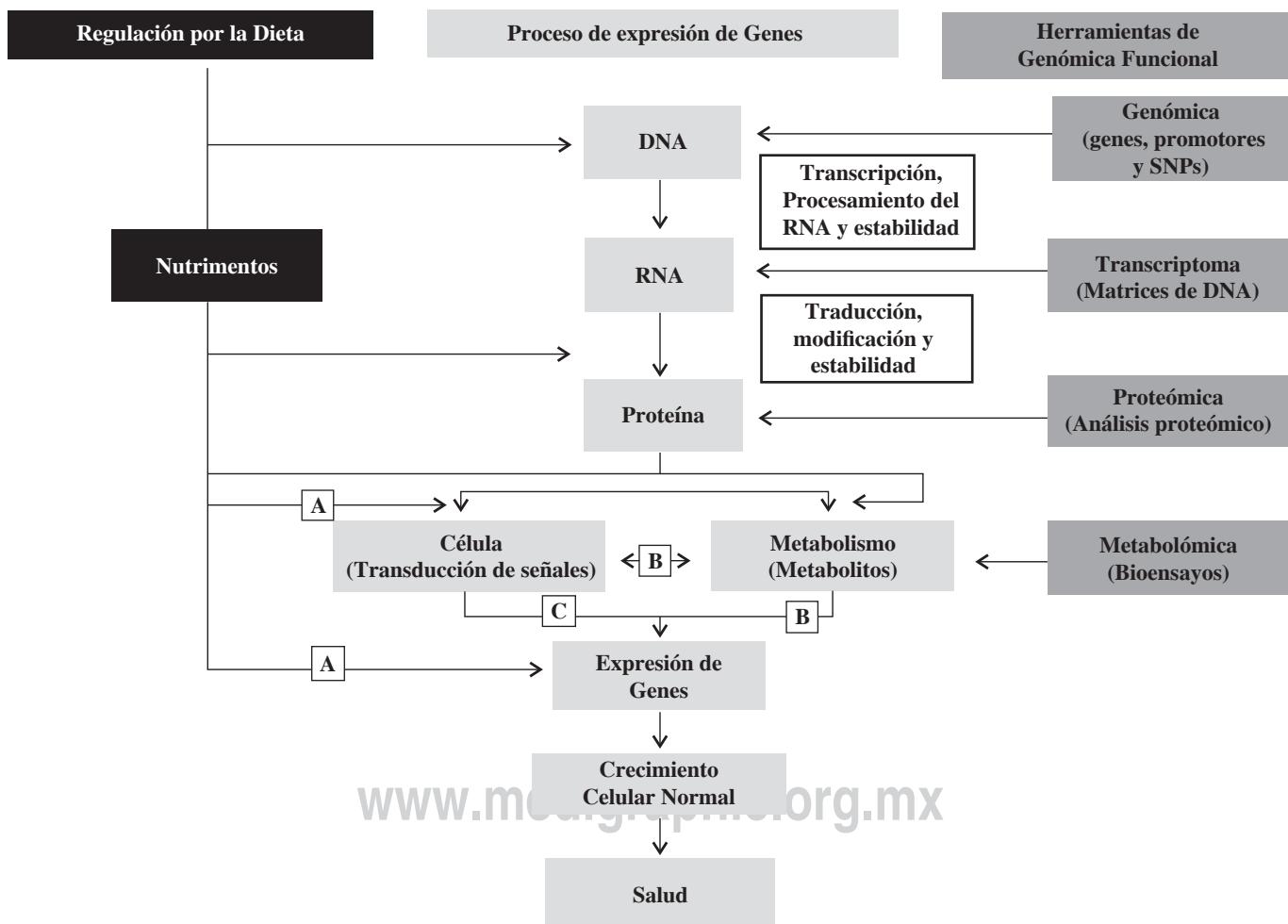


Figura 3. Representación esquemática de los pasos involucrados en la expresión de genes (recuadros gris claro), etapas en las cuales la dieta puede modular estos procesos (recuadros negros) y técnicas de la genómica funcional utilizadas para su análisis (recuadros gris más intenso). Ruta A: Los nutrientes pueden actuar directamente como ligandos para la transcripción. Ruta B: Se metabolizan por rutas primarias o secundarias, y esto altera las concentraciones de sustratos o intermediarios y Ruta C: Involucrado en la regulación de genes o señalización celular o transducción de señales.

esquematizan los múltiples pasos en los cuales los componentes bioactivos de los alimentos pueden interactuar con los genes y modificar su expresión, alterando o condicionando un fenotipo específico.

Nutrigenómica

El término nutrigenómica fue acuñado en 1999 por Nancy Fogg-Johnson y Alex Meroli. El objetivo de la nutrigenómica es estudiar el efecto de los nutrimentos de la dieta y analizar cómo estos nutrimentos afectan la expresión de genes específicos. Los conocimientos derivados de la nutrigenómica permitirán proporcionar las herramientas para entender y controlar la epidemia mundial de enfermedades crónicas específicas, particularmente la obesidad, el cáncer, la enfermedad cardiovascular, la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas, entre otras.²³

Por ejemplo, un solo platillo contiene docenas de nutrimentos que interactúan directa o indirectamente con ciertos genes regulando su expresión. Para entender y simplificar este concepto, se describirá como grupo de factores dietéticos a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA, de sus siglas en inglés *long-chain Polyunsaturated Fatty Acids*).

Los PUFA regulan la síntesis y oxidación de los ácidos grasos a través de la interacción con factores transcripcionales específicos para generar un efecto o respuesta biológica. Los PUFA o sus metabolitos provenientes de la dieta se unen y regulan la actividad de un factor transcripcional; estos factores transcripcionales pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares que regulan los procesos de desarrollo, inflamación y metabolismo (*Figura 4*).²⁴⁻²⁶ Dos subclases de esta familia de receptores nucleares son los receptores activados de proliferación de peroxisomas (PPAR, de sus siglas en inglés *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) y receptores X hepáticos (LXR, de sus siglas en inglés *Liver X Receptors*); estos receptores son sensores de lípidos que tienen un papel en el metabolismo lipídico y de la glucosa.^{27,28} Los receptores nucleares más conocidos son los PPAR, los cuales regulan las rutas metabólicas de la siguiente manera: los ácidos grasos después de entrar a las células son transportados al núcleo en asociación con las proteínas de unión con ácidos grasos; esto último facilita su interacción con los PPAR. Se han descrito distintos tipos de PPAR: el PPAR α participa en la oxidación de ácidos grasos e inflamación, mientras que el PPAR γ es involucrado en la diferenciación de adipocitos, almacenamiento de glucosa y lípidos

y el PPAR σ (o también conocido como PPAR β) participa en el desarrollo, metabolismo de lípidos e inflamación.^{29,30} Además de los ácidos grasos, los PPAR son el blanco terapéutico de varios agentes farmacológicos. Los PPAR se unen directamente a secuencias del DNA conocidas como elementos de respuesta a PPAR (PPRE); estas secuencias se encuentran en la región promotora de cientos de genes. Los PPAR actúan en conjunto con el receptor X de retinoides (RXR, de sus siglas en inglés *Retinoid X Receptor*) formando un heterodímero, la unión del ligando (PUFA o metabolitos de los ácidos grasos) estimula el reclutamiento de moléculas correguladoras a la región promotora; en consecuencia, se produce la transcripción de los genes bajo control de los PPAR (*Figura 4*).

Nutrigenética

La nutrigenética es el área de la genómica nutricional que se encarga de estudiar las diferentes maneras que tienen los individuos de responder a diferentes alimentos con base en su constitución genética, es decir, respecto a un genotipo específico y/o a la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs de sus siglas en inglés *polymorphism nucleotide single*).^{1,31,32} La nutrigenética proporcionará las bases para realizar recomendaciones dietéticas personalizadas con base en su perfil genético. La nutrigenética ha sido utilizada por décadas en ciertas enfermedades monogénicas raras, tales como la fenilcetonuria, galactosemia, entre otras; ahora el reto estriba en llevarla a la práctica para prevenir enfermedades multifactoriales antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas.

La genética humana revela la existencia de un estado de salud y susceptibilidad a enfermedades; esto puede ayudar a encontrar diferencias entre los sujetos respondedores y no respondedores a intervenciones dietéticas.³³⁻³⁵

Otra área de la genética y de importancia en la nutrición lo representa la epigenética, la cual abarca alteraciones del material genético que no afectan la secuencia nucleotídica del DNA; éstas incluyen patrones de metilación del DNA, estructura de la cromatina, acetilaciones de histonas y RNA –pequeños no codificantes–; de esto se hablará más adelante.³⁶

Variabilidad genética

La variación genética interindividual es un determinante importante que establece diferencias en

los requerimientos de los diferentes nutrientes. La particularidad genética de un individuo es determinada principalmente con base en la existencia de polimorfismos genéticos. Un polimorfismo genético es la existencia en una población de múltiples alelos de un gen. Es decir, un polimorfismo es una variación en el DNA; estas variaciones se pueden dar como resultado de cambios en la secuencia del DNA o por cambios en el número de repeticiones del DNA. Aquellos polimorfismos que afectan a la secuencia codificante o reguladora y que producen cambios importantes en la estructura de la proteína o en el mecanismo de

regulación de la expresión pueden traducirse, en consecuencia, en diferentes fenotipos.³⁷

Para que verdaderamente pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe presentarse al menos en el 1% de la población. Todas aquellas variaciones existentes en el DNA que son poco frecuentes (menor al 1% en una población) se les conoce como mutaciones.

Las variaciones genéticas más comunes las representan los SNP's que consisten en la sustitución de un solo nucleótido por otro dentro de la secuencia del DNA. Estos SNP's ocurren cada 1,000-2,000 nucleótidos en el genoma del humano. Por lo tanto,

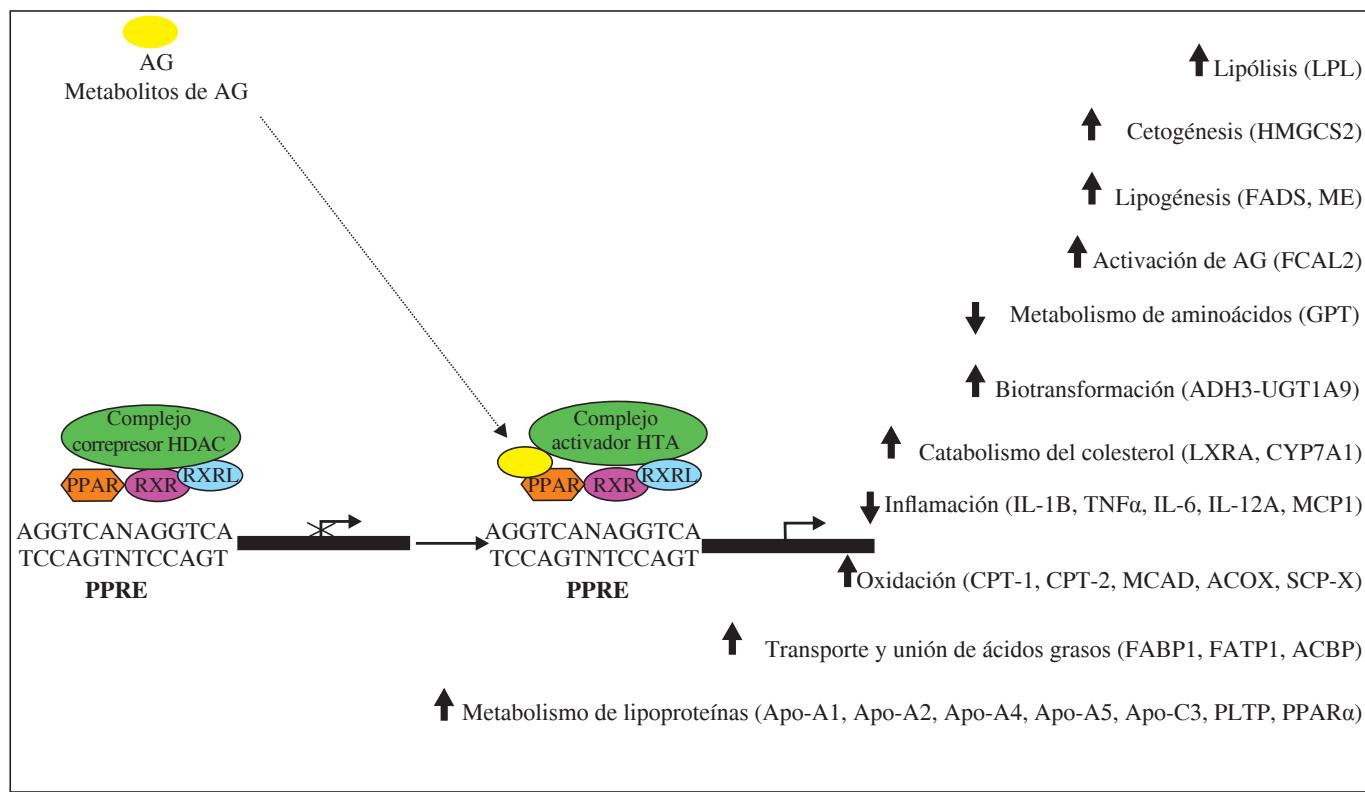


Figura 4. Regulación de la expresión de genes dependientes del receptor activado de proliferación de peroxisomas. El factor trancripcional PPAR α se une a la región promotora de los genes que regula a través de formar un heterodímero con el receptor X de retinoide; la región del DNA a la cual se une se conoce como elementos de respuesta a PPAR (PPRE). En el estado inactivo o no ligado, el heterodímero PPAR-RXR se encuentra unido a proteínas correpresoras. En el estado activo y/o ligado, el complejo correpresor es remplazado por un complejo activador. Por lo tanto, se generan cambios conformativos que provocan exista un intercambio de proteínas con receptores nucleares y promueva la transcripción de genes específicos involucrados en rutas metabólicas determinadas como las mostradas en la figura. AG: ácidos grasos; HDAC: desacetilasa de histonas; HAT: acetilasa de histonas; FADS: desaturasa de ácidos grasos; ME: enzima mérica; FCAL2: coenzima A ligasa de ácidos grasos; GPT: transaminasa piruvato glutamato; ADH3: alcohol deshidrogenasa; UGT1A9: UDP-glicosiltransferasa; LXRA: receptor X hepático alfa; CYP7A1: subfamilia VIIA del polipéptido 1 de citocromos P450; IL-1B: interleucina 1-beta; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; IL-12A: interleucina 12A; MCP1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; CPT-1: carnitina palmitoil transferasa 1; CPT-2: carnitina palmitoiltransferasa 2; MCAD: acil coenzima A deshidrogenasa; ACOX: acil coenzima A oxidasa; SCP-X: proteína X portadora de esteroles; FABP1: proteína de unión a ácidos grasos 1; FATP1: Proteína transportadora de ácidos grasos 1; ACBP: proteína de unión a acil coenzima A; Apo-A1: apolipoproteína A1; Apo-A2: apolipoproteína A2; Apo-A4: apolipoproteína A4; Apo-A5: apolipoproteína A5; Apo-C3: apolipoproteína C3; PLTP: proteína de transferencia de fosfolípidos; PPAR α : receptor activado de proliferación de peroxisomas alfa.

debido a que el genoma del humano está constituido por aproximadamente 3 mil millones de nucleótidos, se estima que en el genoma del humano existen aproximadamente 10 millones de SNP's.^{23,37} Estos SNP's pueden causar enfermedades o estar afectando la forma en que una persona reacciona ante las bacterias, virus, medicamentos y nutrientes (nutrigenética). Existen ocasiones, en que los SNP's se heredan en grupos o bloques cuando éstos se encuentran estrechamente relacionados en el DNA. En ocasiones, los SNP's pueden tener efectos aditivos o sustractivos para un rasgo particular o una enfermedad específica. Debido a esta capacidad que tienen los SNP's de heredarse ocasionalmente en bloques (haplotipos y/o haplogrupos) se ha podido realizar el monitoreo de ciertos SNP's detectando un solo SNP específico. Otra clase de polimorfismos que confieren individualidad genética son las repeticiones en tandem de número variable (VNTR, de sus siglas en inglés *Variable Number Tandem Repeat*).^{22,23,38}

En la actualidad existen herramientas sofisticadas de biología molecular, tal como la técnica de microarreglos que permite identificar los SNPs'; sin embargo, debido a que difícilmente se solicitaría un estudio para cientos de miles de SNP's, actualmente se empiezan a generar paneles específicos (chips) de identificación de SNP's que facilita y minimiza los costos; por ejemplo, actualmente existen paneles de SNP's para: 1) destoxicación/antioxidantes, 2) inflamación, 3) metabolismo de lípidos, 4) sensibilidad a la insulina, 5) cáncer, 6) sistema cardiovascular, 7) patrones de metilación del DNA, 8) Sistema óseo, entre otros.³⁹

Epigenética y factores dietéticos

El DNA genómico de eucariotas se encuentra altamente compactado en una estructura de empaquetamiento de orden superior. Por ello, la complejidad del genoma en células eucariotas ha requerido el desarrollo de múltiples niveles de regulación para poder llevar a cabo la expresión génica. La regulación de la expresión transcripcional de un gen se consigue principalmente por tres niveles. El primero se encuentra a nivel de la secuencia de nucleótidos que se codifican y forman parte de la molécula de DNA, el segundo involucra la estructura de la cromatina, donde la regulación de la expresión de un gen no sólo depende de la información codificada en la secuencia del DNA, sino también de su organización y regulación epigenética asociada a ésta, y el tercer nivel involucra la organización espacial del genoma al interior del núcleo.³⁶

Debido al elevado nivel de compactación del genoma, la estructura de la cromatina se vuelve un obstáculo para la actividad transcripcional y la expresión génica. Por lo anterior, es necesario un cambio conformacional en dicha estructura represora para permitir la expresión regulada de los genes. Así, la expresión de un gen depende en gran medida de la capacidad de remodelamiento de la cromatina, tanto al nivel de las regiones reguladoras como de sus secuencias codificantes y no codificantes.

Se ha definido como epigenética a los cambios fenotípicos heredables que resultan de cambios en la cromatina sin alterar la secuencia del DNA.^{36,40-42}

Los mecanismos epigenéticos son esenciales para mantener el funcionamiento adecuado de la expresión génica específica en cada célula según su diferenciación.⁴³ La regulación epigenética gira en torno a la compactación del genoma en la cromatina y al efecto regulador de ésta sobre la expresión de los genes. Los principales mecanismos que participan en la regulación epigenética a nivel de la cromatina que permiten la expresión, son básicamente tres: 1) modificaciones postraduccionales de las histonas (acetilación y desacetilación), 2) metilación del DNA y 3) los complejos de remodelaje ATP-dependientes.⁴⁴

A pesar de que aún no se conoce con exactitud el mecanismo específico de los cambios epigenéticos, se propone que los responsables de éstos son los factores ambientales, entre ellos la alimentación.⁴⁵

En esta sección se abordarán algunos factores dietéticos de los cuales se ha mostrado evidencia de que intervienen en la regulación epigenética a través de metilación del DNA y modificaciones postraduccionales de histonas. La metilación del DNA juega un papel importante en la regulación de la expresión de los genes y es de vital importancia para mantener el silenciamiento genético con el fin de regular la expresión de los mismos.

La metilación del DNA se refiere a la inserción de un grupo metilo (CH_3) en la posición 5 de la base nitrogenada dioxicitosina (dC) para formar 5-metilicitosina. Es una reacción enzimática catalizada por la DNA metiltransferasa (DNMTs) en presencia de un sustrato donador de grupos metilo (S-adenosilmetionina).⁴⁶

La 5-metilicitosina se encuentra en los dinucleótidos citosina-guanina (CpG), que no están distribuidos uniformemente en el genoma humano. En el 98% del genoma, los CpG están presentes en promedio una vez por cada 80 dinucleótidos; existen regiones de 200 pares de bases en donde la frecuencia de dinucleótidos CpG es 5 veces mayor y se les denominada islas CpG.³⁷

Aproximadamente, del 60 al 90% de las secuencias CpG dispersas en el genoma están metiladas, mientras que las correspondientes a las islas CpG, localizadas en la mayoría de los genes de mantenimiento celular, no lo están. En general, las islas CpG se localizan entre la región central del promotor y el sitio de inicio de la transcripción, observándose represión en la expresión del gen cuando se encuentran metiladas.^{47,48}

Dentro de los procesos fisiológicos regulados por mecanismos epigenéticos se encuentran: la regulación transcripcional, el mantenimiento de la estabilidad cromosómica, la modulación de la estructura de la cromatina, la inactivación de uno de los cromosomas X en mujeres, la impronta genómica y el silenciamiento de retrotransposones.⁴⁹ Por ejemplo, en el caso de la impronta, la metilación de DNA como patrón hereditario puede determinar cuál de los alelos (el proveniente de la madre o el del padre) se expresa, o si finalmente lo hacen ambos.⁵⁰

La expresión de un solo alelo supondría una menor actividad de la proteína relacionada, mientras que la expresión de ambos, una actividad aumentada, lo que lleva a manifestaciones fenotípicas diferentes que podrían ser patológicas.

Estas variaciones en la impronta podrían explicar las características fenotípicas que desaparecen y reaparecen al cabo de varias generaciones; también aclararía las diferencias registradas en algunas enfermedades como la diabetes *mellitus* tipo 2, que se manifiesta en diferentes edades en los miembros de una misma familia; e igualmente explicaría enfermedades en gemelos idénticos, como la esquizofrenia, que puede afectar a sólo uno de ellos.⁵¹

A pesar de que se ha enfocado una atención considerable al silenciamiento de genes mediante cambios en los patrones de metilación del DNA, tales modificaciones epigenéticas, a menudo requieren alteraciones previas a nivel de histonas, las cuales también son esenciales para la regulación de la expresión génica.⁵²

Las histonas son proteínas básicas presentes en el núcleo de la célula y se encargan de empaquetar el DNA formando el nucleosoma compuesto por aproximadamente 200 pb de DNA envueltas en un octámero de histonas: H2A, H2B, H3 y H4 (dos de cada una de ellas); estos nucleosomas a su vez forman la cromatina y le brindan estabilidad al cromosoma. Las histonas poseen una carga básica positiva, lo que les facilita unirse al DNA para ejercer su función de empaquetarlo y formar parte de la cromatina. Tales proteínas pueden sufrir modificaciones postraduccionales de acetilación y desacetilación,

lo cual puede alterar sus propiedades de unión al DNA. Así mismo, existe una correlación entre la acetilación de histonas (principalmente de histonas H3y H4) y aumento de la transcripción génica que parece sustentarse en el hecho de que tras sufrir esta modificación la histona posee menor afinidad hacia el DNA, debido a un cambio en la carga electrostática de esta proteína, lo que a su vez, genera menor atracción al DNA y por lo tanto, un menor nivel de compactación de la cromatina. Mientras que, por el contrario, la desacetilación de histonas da como resultado una configuración compacta de la cromatina que reprime la expresión génica dado que la histona recupera nuevamente su carga básica positiva y con ello, la propiedad de unirse al DNA.^{37,53}

La acetilación y desacetilación de las histonas es un proceso mediante el cual se cambia el grupo amino terminal (NH_3^+) de los residuos de lisina en las regiones amino terminales de las histonas H3 y H4 por un grupo acetilo (COCH_3) para neutralizar la carga positiva de las histonas y permitir que el DNA se exponga a factores transcripcionales; este proceso enzimático es catalizado por las acetiltransferasas (HAT, de sus siglas en inglés *Histone Acetyl Tranferase*); al terminar este proceso por el cual se lleva a cabo la transcripción de genes, es necesario que el DNA y las histonas vuelvan a empaquetarse. Este proceso se lleva a cabo por la acción de las enzimas desacetilasas de histonas (HDAC, de sus siglas en inglés *Histone deacetylase*).^{44,46,54}

Se han identificado tres grupos distintos de HDAC; la clase I, II y III dependiendo de si se localizan exclusivamente en el núcleo o citoplasma celular y si se expresan en la mayoría de tipos celulares o si tienen una distribución tisular restringida. En los últimos años, las HDAC han sido objeto de estudio como blanco terapéutico contra el cáncer. En células tumorales, los inhibidores de HDAC (IHDAC, de sus siglas en inglés *Inhibitors of Histone deacetylase*) las inhiben de forma específica, lo cual conduce a la hiperacetilación de histonas favoreciendo la expresión de genes implicados en suprimir la tumorogénesis. Por otra parte, algunos estudios han mostrado que las células tumorales muestran una alta sensibilidad a IHDAC respecto a las células normales a través de mecanismos aún no identificados.⁵⁵

Debido a esto, actualmente tiene un gran interés conocer y caracterizar qué alimentos tienen efectos en la regulación epigenética. Recientemente se han descrito que algunos alimentos contienen sustancias que actúan como IHDAC. Por lo tanto, aquellos alimentos que tienen sustancias

que funcionan como IHDAC han adquirido gran importancia en diferentes neoplasias como cáncer de mama, colon, estómago y próstata como alternativa preventiva y terapéutica, debido a sus propiedades para permitir la expresión de genes silenciados epigenéticamente que están involucrados en la regulación del ciclo celular, apoptosis y/o mecanismos de destoxicificación.

Los polifenoles presentes en frutas y vegetales, son una parte vital de la dieta. Los polifenoles de las plantas pueden ser divididos al menos en 7 clases diferentes basadas en su estructura química; estas clases son: flavonoides, estilbenos, ácidos fenólicos, benzoquinonas, acetofenonas, ligninas y xantonas. Algunos estudios estiman que existen hasta 8,000 polifenoles diferentes en la dieta, entre ellos la epigalotocatecina-3-galato (EGCG) encontrado abundantemente en el té verde, la curcumina en el curry y el resveratrol, presente en las uvas y el vino tinto; así como la genisteína en la soya y el selenio en las nueces brasileñas. Estos compuestos tienen una participación e impacto significativo en la prevención del cáncer por su habilidad de alterar mecanismos epigenéticos mediante la remodelación de la cromatina y reactivación de genes silenciados por su capacidad de modificar la acetilación y desacetilación de histonas e inhibir DNMTs. (*Figuras 5 y 6*). Estas propiedades de los polifenoles podrían cambiar el epigenoma de las células con cáncer, aunque actualmente son consideradas como una alternativa de prevención.^{45,56,57}

Además, diversos estudios han demostrado que otras sustancias como el sulforafano, alil-mercaptano, dialil-disulfuro y butirato contenidas en distintos alimentos a través de mecanismos aún desconocidos pueden regular la metilación del DNA, acetilación y desacetilación de histonas.⁴⁵

El sulforafano (1-isotiocianato-4-[metilsulfinil]-butano; $\text{CH}_3\text{-SO-(CH}_2\text{)}_4\text{-N=C=S}$) es un miembro de la familia de isotiocianatos presente principalmente en vegetales crucíferos como brócoli y col, ha atraído una gran atención debido a sus propiedades anticancerígenas, además de sus efectos antimicrobianos; éste ha mostrado una protección significativa contra el cáncer de mama inducido químicamente con el agente 9,10 dimetil-1,2 benzantraceno en ratas y contra el cáncer de estómago inducido con benzo[a]pireno en ratones.⁵⁷⁻⁵⁹

El mecanismo sugerido por el cual el sulforafano protege contra el cáncer es a través de la inducción de la expresión de enzimas destoxicificantes como la glutatión transferasa. Además, estudios más recientes han propuesto que el sulforafano puede

suprimir la proliferación de células tumorales en cultivos celulares y en modelos *in vivo* porque inhibe la progresión del ciclo celular y/o induce apoptosis de células cancerígenas. Por otra parte, en el año 2000, Gamet-Payrastre y colaboradores fueron los primeros en mostrar que el tratamiento con sulforafano de la línea celular de cáncer de colon humano (células HT29) genera la detención del ciclo celular en la fase G₂-M e induce la apoptosis. El mecanismo a través del cual el sulforafano tuvo tales efectos fue asociado a su propiedad para actuar como IHDAC y permitir la expresión del gen BAX, el cual codifica para una proteína proapoptótica.⁶⁰

El dialil-disulfuro y el alil-mercaptano (un metabolito de la S-alil-mercaptocisteína) son sustancias organosulfuradas presentes en ajos y cebollas; a estos vegetales se les ha conferido una amplia gama de efectos benéficos para la salud. Interesantemente, estudios en líneas celulares de cáncer han mostrado que tales compuestos organosulfurados tienen efectos antiproliferativos e inducen apoptosis a través de una asociación con hiperacetilación de histonas, lo cual sugiere que tales sustancias pueden actuar como IHDAC. Basados en tales hallazgos, diversos estudios han analizado estos componentes organosulfurados *in vitro* e *in vivo* y han identificado que el alil-mercaptano es el inhibidor competitivo más potente de la actividad de las HDACs entre todos los compuestos organosulfurados estudiados.⁶¹ Por ejemplo, en células humanas de cáncer de colon, el alil-mercaptano induce la acumulación de histonas acetiladas y promueve la unión del factor transcripcional Sp3 a la región promotora del gen P21WAF1, lo cual resulta en un incremento en la expresión a nivel del RNAm y de la proteína de P21WAF1, contribuyendo de tal manera a bloquear el ciclo celular e inhibir la proliferación de células tumorales.^{62,63}

Se concluye que los inhibidores dietéticos de las HDAC representan una alternativa de prevención y posible tratamiento, además de los agentes farmacológicos que se utilizan actualmente durante intervenciones terapéuticas en cáncer. Sin embargo, dado que los IHDAC dietéticos son ligandos débiles, es importante elucidar las concentraciones requeridas de estos compuestos dietéticos para la inhibición de la actividad de las HDAC en células tumorales, así como también el tiempo de vida de exposición requerido de un individuo a los mismos, para que estas sustancias puedan tener un impacto significativo en la prevención y tratamiento de la carcinogénesis.⁶⁴ De la misma manera, se propone un estilo de vida saludable en donde los factores ambientales mantengan un

equilibrio entre los mecanismos epigenéticos, con actividades tales como una dieta equilibrada, actividad física regular, emociones positivas y evitar la exposición a agentes químicos dañinos como la nicotina presente en el cigarro y otras sustancias que alteren el estado de salud del individuo.

Expectativas de la genómica nutricional

Actualmente existen muchas expectativas acerca de la genómica nutricional, pero el avance ha sido lento. Por ejemplo, un experimento de nutrigenética puede generar una gran cantidad de datos;

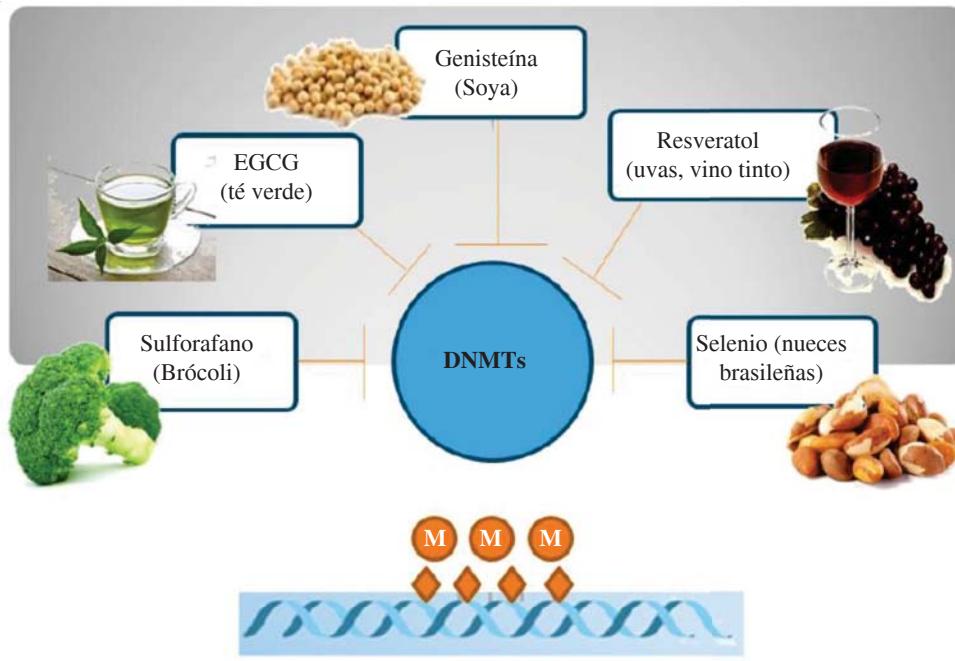


Figura 5. Las DNMTs catalizan la metilación del DNA agregando un grupo metilo (CH_3 indicado con una M), a las citocinas de los dinucleótidos CpG. La hipermetilación de éstos por DNMTs usualmente da como resultado el silenciamiento o inactivación de genes. Algunos compuestos bioactivos encontrados en alimentos (EGCG en té verde) actúan como inhibidores dietéticos de las metiltrasferasas del DNA alterando la expresión de genes a través de mecanismos epigenéticos.

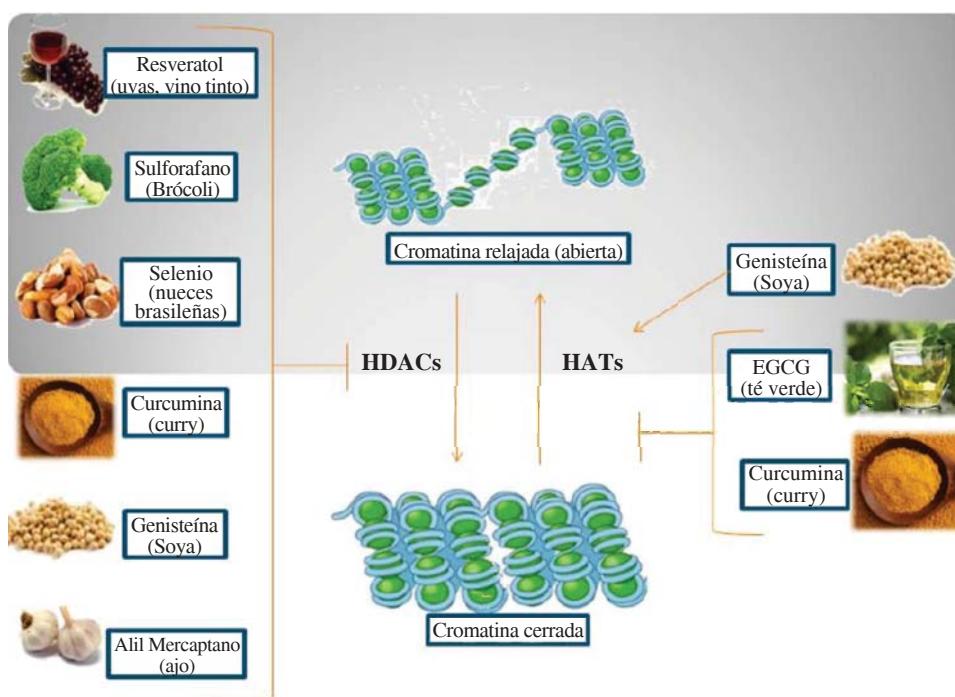


Figura 6. Compuestos bioactivos incluido el resveratrol, sulforafano y curcumina tienen la habilidad de alterar HATs y HDACs. Estas modificaciones en las histonas causan cambios en la estructura de la cromatina permitiendo la accesibilidad de factores trascipciones a regiones específicas del DNA. Compuestos de la dieta que pueden inhibir o incrementar HATs y HDACs alterando así la expresión de genes.

sin embargo, es necesario aprender a extraer la información de utilidad biológica.^{65,66} Actualmente existen agrupaciones internacionales de investigación en el área de genómica nutricional con la finalidad de emprender y formar de manera conjunta estos cambios; por esta razón, el esfuerzo colaborativo para tener éxito requiere la comunicación entre científicos de diferentes disciplinas, tales como nutrición, biología molecular, medicina, genómica y bioinformática.⁶⁷ Asimismo, algunas de estas agrupaciones involucran la participación del área de ciencia de los alimentos y reconocen la importancia de realizar investigación en genómica nutricional con el objetivo de desarrollar dietas personalizadas, identificar biomarcadores moleculares, nuevos componentes bioactivos de los alimentos y validar la efectividad de éstos como alimentos funcionales o nutraceuticos y la dosis efectiva. Todo esto en conjunto ayudará a que se pueda realizar una nutrición P4, lo cual involucra la transición a efectuar una nutrición capaz de ser predictiva, preventiva, personalizada y participativa con la finalidad de modular la expresión de los genes a través de factores ambientales como la alimentación y la actividad física que son fundamentales para poder prevenir y/o controlar enfermedades crónicas no transmisibles.

Referencias

- Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet.* 2003; 4: 315-322.
- Elliot R, Jin Ong T. Nutritional genomics. *BMJ.* 2002; 324: 1438-1442.
- Dieck TH, Doring F, Fuchs D, Roth HP, Hannelore D. Transcriptome and proteome analysis identifies the pathways that increase hepatic accumulation in zinc deficient rats. *J Nutr.* 2005; 135: 199-205.
- Jain KK. Applications of biochips: from diagnostics to personalized medicine. *Drug Discov Devel.* 2004; 7: 285-289.
- Blackstock WP, Weir MP. Proteomics quantitative and physical mapping of cellular proteins. *Trends Biotechnol.* 1999; 17: 121-127.
- LaBaer J, Ramachandran N. Protein microarrays as tools for functional proteomics. *Curr Opin Chem Biol.* 2005; 9: 14-19.
- Lenz EM, Bright J, Wilson ID, Hughes A, Morrison J, Linderg H, Lockton A. Metabolomics, dietary influences and cultural differences: a 1H NMR-based study of urine samples obtained from healthy British and Swedish subjects. *J Pharm Biomed Anal.* 2004; 36: 841-849.
- Subbiah MT. Understanding the nutrigenomic definitions and concepts at the food-genome junction. *OMICS.* 2008; 12: 229-235. doi: 10.1089/omi.2008.0033.
- Chadwick R. Nutrigenomics, individualism and public health. *Proceedings of the Nutrition Society* 2004; 63: 161-166.
- Kaput J, Rodríguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics.* 2003; 16: 166-177.
- Kaput J, Perlina A, Hatipoglu B, Bartholomew A, Nikolsky Y. Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine. *Pharmacogenomics.* 2007; 8: 369-390. doi 10.2217/14622416.8.4.369
- Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition.* 2004; 20: 26-31.
- Ordovas JM, Kaput J, Corella D. Nutrition in the genomics era: Cardiovascular disease risk and the Mediterranean diet. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51: 1293-1299. doi 10.1002/mnfr.200700041
- Jenkins DJA, Kendall CWC, Ransom TPP. Dietary fiber, the evolution of the human diet and coronary heart disease. *Nutrition research.* 1998; 18: 633-652.
- Willett W. Isocaloric diets are of primary interest in experimental and epidemiological studies. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 694-6955.
- Beaglehole R, Horton R. Chronic diseases: global action must match global evidence. *The Lancet.* 2010; 376: 1619-1621. doi:10.1016/S0140-6736(10)61929-0
- Narayan KM, Ali MK, Koplan JP. Global noncommunicable diseases—where worlds meet. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1196-1198. doi: 10.1056/NEJMmp1002024
- Los alimentos. (n.f.). [fecha de consulta: Septiembre 24 de 2013]. Disponible en: <http://alimentos.org.es/ajo>
- Eastwood MA. A molecular biological basis for the nutritional and pharmacological benefits of dietary plants. *QJM.* 2001; 94: 45-48.
- Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. *British Journal of Nutrition.* 2000; 83: 59-S66. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114500000969>
- Dauncey MJ, White P, Burton KA, Katsumata M. Nutrition-hormone receptor-gene interactions: implications for development and disease. *Proc Nutr Soc.* 2001; 60: 63-72.
- Jacobs MN, Lewis DF. Steroid hormone receptors and dietary ligands: a selected review. *Proc Nutr Soc.* 2002; 61: 105-122.
- DeBusk RM. Nutrigenomics and the Future of Dietetics. *Nutrition and Dietetics. The Journal of the Dietitians Association of Australia.* 2005; 62: 63-65.
- Panduro A. Genómica Nutricional. En: Panduro A. Biología Molecular en la Clínica. México: 2011; 265-272.
- Tai ES, Collins D, Robins SJ, O'Connor JJ Jr, Bloomfield HE, Ordovas JM, Schaefer EJ, Brousseau ME. The L162V polymorphism at the peroxisome proliferator activated receptor alpha locus modulates the risk of cardiovascular events associated with insulin resistance and diabetes mellitus: the veterans affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Atherosclerosis.* 2006; 187: 153-60.
- Tai ES, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Coltell O, Schaefer EJ, Tucker KL, Ordovas JM: Framingham heart study. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr.* 2005; 135: 397-403.
- Tai ES, Demissie S, Cupples LA, Corella D, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM. Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipid levels: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 805-810.
- Kwak JH, Paik JK, Kim OY, Jang Y, Lee SH, Ordovas JM, Lee JH. FADS gene polymorphisms in Koreans: association with w6 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids, lipid peroxides, and coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2011; 214: 94-100.
- Noel SE, Newby PK, Ordovas JM, Tucker KL. Adherence to an (n-3) fatty acid/fish intake pattern is inversely associ-

- ated with metabolic syndrome among Puerto Rican adults in the Greater Boston area. *J Nutr.* 2010; 140: 1846-1854.
30. Kersten S, Desvergne BA, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature.* 2000; 405: 421-425.
 31. Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2: 637-651.
 32. Kaput J, Morine M. Discovery-based nutritional systems biology: developing N-of-1 nutrigenomic research. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012; 82: 333-341.
 33. Nettleton JA, McKeown NM, Kanoni S, Lemaitre RN, Hivert MF, Ngwa J, van Rooij FJ, Sonestedt E, Wojczynski MK, Ye Z, Tanaka T. CHARGE Whole Grain Foods Study Group. Interactions of dietary whole-grain intake with fasting glucose-and insulin-related genetic loci in individuals of European descent: a meta-analysis of 14 cohort studies. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2684-2691.
 34. Ordovás JM, Robertson R, Cléirigh EN. Gene-gene and gene-environment interactions defining lipid-related traits. *Curr Opin Lipidol.* 2011; 22: 129-136.
 35. Ordovás JM, Smith CE. Epigenetics and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7: 510-519.
 36. Kussmann M, Krause L, Siffert W. Nutrigenomics: where are we with genetic and epigenetic markers for disposition and susceptibility? *Nutr Rev.* 2010; 68: S38-47.
 37. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J. Estructura molecular de genes y cromosomas. En: Lodish H. Biología celular y molecular. Buenos Aires: 2005; 405-437.
 38. Luque J, Herráez A. Análisis de genes. Detección y aplicaciones de los polimorfismos. En: Texto Ilustrado de Biología Molecular e Ingeniería Genética. España: 2008: 379-388.
 39. Page GP, Edwards JW, Barnes S. A design and statistical perspective on microarray gene expression studies in nutrition: the need for playful creativity and scientific hard-mindedness. *Nutrition.* 2003; 19: 997-1000.
 40. Miyamoto K, Ushijima T. Diagnostic and therapeutic applications of epigenetics. *Jpn J Clin Oncol.* 2005; 35: 293-301.
 41. Berger SL, Kouzaride T. An operational definition of epigenetics. *Genes and Development.* 2009; 23: 781-783.
 42. Martí A, Ordovas J. Epigenetics lights up the obesity field. *Obes Facts.* 2011; 4: 187-190. DOI:10.1159/000329847
 43. Sharma S, Kelly TK. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis.* 2010; 358: 27-36.
 44. Fukuda H, Sano N, Muto S, Horikoshi M. Simple histone acetylation plays a complex role in the regulation of gene expression. *Brief Func Genomic Proteomic.* 2006; 5: 190-208.
 45. Hardy TM, Tollesfson TO. Epigenetic diet: impact on the epigenome. *Epigenetics.* 2011; 503-518.
 46. Marrero RMT. Metilación y expresión de genes en el cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Cubana Endocrinol.* 2010; 21: 340-350.
 47. Wen WMa, Adjei AA. Novel agents on the horizon for cancer. *Therapy Cancer J Clin.* 2009; 59: 111-137.
 48. Costello JF, Plass C. Methylation matters. *J Med Genet.* 2001; 38: 285-303.
 49. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 2002; 16: 6-21.
 50. Abdolmaleky HM, Smith CL, Faraone SV, Shafa R, Stone W, Glatt SJ, Tsuang MT. Methylomics in psychiatry: modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. *Am J Med Genet.* 2004; 127B: 51-59.
 51. Chen Y, Sharma RP, Costa RH, Costa E, Grayson DR. On the epigenetic regulation of the human reelin promoter. *Nucleic Acids Res.* 2002; 30: 2930-2939.
 52. Szyf M. DNA methylation and demethylation as targets for anticancer therapy. *Biochemistry.* 2005; 70: 533-549.
 53. Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. *Nature.* 2003; 421: 448-453.
 54. Wade PA. Transcriptional control at regulatory checkpoints by histone deacetylases: molecular connections between cancer and chromatin. *Human Molecular Genetics.* 2001; 10: 693-698.
 55. Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Stephan K, Andre BP. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J.* 2003; 370: 737-749.
 56. Santos-Buelga C, Gonzalez-Manzano S, Dueñas M, Gonzalez-Paramas AM. Extraction and isolation of phenolic compounds. *Methods Mol Biol.* 2012; 864: 427-464.
 57. Gonzalez-Paramas AM, Santos-Buelga C, Duenas M, Gonzalez-Manzano S. Analysis of flavonoids in foods and biological samples. *Mini Rev Med Chem.* 2011; 11: 1239-1255.
 58. Zhu J, Ghosh A, Coyle EM, Lee J, Hahm ER, Singh SV, Sarkar SN. Differential effects of phenethyl isothiocyanate and D, L-sulforaphane on TLR3 signaling. *J Immunol.* 2013; 190: 4400-4407.
 59. Zhang C, Su ZY, Khor TO, Shu L, Kong AN. Sulforaphane enhances Nrf2 expression in prostate cancer TRAMP C1 cells through epigenetic regulation. *Biochem Pharmacol.* 2013; 85: 1398-1404.
 60. Gamet-Payrastre L, Li P, Lumeau S, Cassar G, Dupont MA, Chevallieau S, Gasc N, Tulliez J, Tercé F. Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate, induces cell cycle arrest and apoptosis in HT29 human colon cancer cells. *Cancer Research.* 2000; 60: 1426-33.
 61. Hecht SS. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanates. *Drugs Metabolism.* 2000; 32: 395-411.
 62. Nian H, Delage B, Pinto JT, Daswood RH. Allyl mercaptan, a garlic-derived organosulfur compound, inhibits histone deacetylase and enhances Sp3 binding on the p21WAF1 promoter. *Carcinogenesis.* 2008; 29: 1816-1824.
 63. Sunga C, Singh S. Bax and Bak are required for apoptosis induction by sulforaphane, a cruciferous vegetable-derived cancer chemopreventive agent. *Cancer Res.* 2005; 65: 2035-2043.
 64. Dashwood RH, Myzak MC, Ho E. Dietary HDAC inhibitors: time to rethink weak ligands in cancer chemoprevention? *Carcinogenesis.* 2006; 7: 344-349.
 65. Ordovás JM. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106: 1074-1081.
 66. Phillips CM, Goumudi L, Bertrais S, Field MR, Cupples LA, Ordovás JM, McMonagle J, Defoort C, Lovegrove JA et al. ACC2 gene polymorphisms, metabolic syndrome, and gene-nutrient interactions with dietary fat. *J Lipid Res.* 2010; 51: 3500-3507.
 67. Nutrigenomics Organization NUGO. (n.f.). [Acceso: Septiembre 25 de 2013]. Disponible en: <http://www.nugo.org/> everyone

Correspondencia:

Dra. en C. Erika Martínez López

Servicio de Biología Molecular.

Hospital Civil de Guadalajara

«Fray Antonio Alcalde».

Calle Hospital Núm. 278, Col. El Retiro, 44280,

Guadalajara, Jalisco, México.

Tel. y fax: 36147743

E-mail: erikamtz27@yahoo.com.mx