



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 21, No. 1 • Enero-Marzo 2013 • pp 35-41

Artículo de revisión

De Hipócrates a la genómica nutricional: Interacción genes-ácidos grasos

Maritza Roxana García-García,^{*,**} Erika Martínez-López^{*,**}

Resumen

Es importante reconocer el avance que ha tenido la nutrición como ciencia en los últimos años; esto ha permitido la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares que determinan la respuesta del organismo a los estímulos externos, tales como los nutrimentos de la dieta. Un ejemplo que merece especial atención—en relación a cómo los nutrimentos modulan dichas respuestas en el organismo—es la interacción de los ácidos grasos con los genes involucrados en el metabolismo y en la respuesta inflamatoria. A pesar de que la nutrigenómica y la nutrigenética, son sin duda, disciplinas que juegan un papel importante en la práctica clínica para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles, éstas son áreas de reciente desarrollo en donde aún queda mucho por explorar. El objetivo de esta revisión es reflexionar acerca de la transición que ha sufrido la nutrición en los últimos años y el papel que juegan los ácidos grasos en la genómica nutricional.

Palabras clave: Nutrición, genómica nutricional, genes, nutrimentos, ácidos grasos.

Abstract

Nutrition as a science has made important progress in recent years since it has contributed to understand the molecular and cellular mechanisms involved in the human body response to external stimuli, such as dietetic nutrients. One interesting example is the relation between fatty acids and genes that participate in metabolic and inflammatory responses. Although nutrigenomics and nutrigenetics are undoubtedly disciplines that play an important role in clinical practice for the prevention and treatment of chronic diseases, both sciences are still young and will require further exploration. The aim of this review is to consider the transition that nutrition has undergone in the past years and to explore role of fatty acids in nutritional genomics.

Key words: Nutrition, nutritional genomics, genes, nutrient, fatty acids.

Abreviaturas:

ACC: Acetil coenzima A carboxilasa
AGL: Ácidos grasos libres
ADIPOQ: Gen de adiponectina
AdipoR1: Receptor de adiponectina 1
AdipoR2: Receptor de adiponectina 2
AMPK: Proteína cinasa activadora de AMP cíclico

DHA: Ácido docosahexaenoico
EPA: Ácido eicosapentaenoico
FABP: Proteínas de unión a ácidos grasos
GLUT4: Transportador de glucosa tipo 4
HMW: Isoforma de alto peso molecular de adiponectina
IL-1RA: Antagonista del receptor de interleucina 1
IL-6: Interleucina 6

* Servicio de Biología Molecular. Hospital Civil «Fray Antonio Alcalde».

** Departamento de Biología Molecular y Genómica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

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

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

IL-10: Interleucina 10
IRFs: Factores reguladores de interferones
IRS-1: Sustrato del receptor de la insulina tipo 1
JNK1: Cinasa c-Jun N terminal tipo 1
NBE: Nutrición basada en evidencias
NF-κB: Factor nuclear kappa B
PRRs: Receptores de reconocimiento de patrones
SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido

SREBP: Proteína de unión a elementos reguladores de esteroides
SOCS-3: Proteína supresora de señalización de citocinas 3
TLR-4: Receptor tipo Toll 4
TNFα: Factor de necrosis tumoral alfa

Introducción

El hombre, desde su aparición en la Tierra, ha consumido y seleccionado alimentos, mismos que han sido modificados a través del tiempo gracias a las herramientas de las que dispone para conseguir y almacenar plantas comestibles, semillas y animales de caza. Se estima que hace 12,000 años la introducción del fuego y la agricultura contribuyeron a la obtención de una fuente segura de alimentos que permitió alimentar a una mayor proporción de habitantes y en consecuencia, favoreció la expansión de la población global, es decir, a partir de la revolución agrícola, en la que se aprendió a cultivar y a domesticar animales, el crecimiento de la población fue en aceleración constante. Hace 10,000 años habitaban alrededor de 5 millones de personas, las cuales, estaban asentadas en aldeas cercanas a ríos como el Nilo y en donde se alimentaban principalmente de la caza, la pesca y la agricultura; para el año 1800 después de Cristo, la población mundial era de mil millones de personas y después de 125 años se duplicó, alcanzando los 2 mil millones de habitantes. Actualmente, el ritmo de crecimiento poblacional es rápido y se calcula que en todo el mundo existen cerca de 7 millardos de personas.¹

Cabe mencionar que a lo largo de la historia, el crecimiento de la población y el incremento en la esperanza de vida han estado sujetos a diversos factores, entre éstos están: la cantidad y la disponibilidad de alimentos, los cuales representan un factor de vital importancia. Es por esto que la necesidad de comprender la historia de la humanidad a través de la alimentación, dio pauta para el nacimiento de la nutrición, una ciencia que estudia cómo la alimentación influye en el proceso salud-enfermedad y cómo los alimentos han modulado la evolución genética.²

La nutrición es una ciencia que abarca distintos aspectos biológicos y psicosociales de la alimentación y del estado nutricional en diferentes condiciones fisiológicas; además se encarga de estudiar el papel que juegan los nutrimentos y

los compuestos bioactivos contenidos en los alimentos y en las funciones del organismo.³ Por este motivo, es una ciencia que ha evolucionado y ha atravesado por distintos panoramas. Esta revisión tiene como objetivo reflexionar acerca de la transición que ha sufrido la nutrición en los últimos años, así como proporcionar información de los hallazgos más recientes en relación a la interacción entre genes y ácidos grasos como parte de la investigación en genómica nutricional.

Desde la antigüedad, se reconocía la importancia de la nutrición para el mantenimiento o restablecimiento de la salud. Como ejemplo, encontramos la enseñanza de Hipócrates, el padre de la Medicina, quien desde el año 400 a.C. dijo a sus estudiantes: «*que tu alimento sea tu medicina y tu medicina sea tu alimento*»; similar a la frase de Miguel de Cervantes Saavedra en el siglo XVI «*la salud de todo el cuerpo se fragua en la oficina del estómago*».⁴

Para la década de los setenta, la nutrición como ciencia mostraba un enfoque en el estudio de los procesos metabólicos y digestivos a través de los cuales el organismo asimilaba los nutrimentos contenidos en los alimentos.⁵ Posteriormente pasó a ser una nutrición basada en evidencias (NBE) sustentada en un profundo conocimiento científico que estudiaba la relación entre la dieta y el estado de salud de la población.⁶

En los noventa, la revolución en la ingeniería genética y la adopción de herramientas utilizadas en la biología molecular condujeron los primeros pasos para el desarrollo de una visión más amplia del papel que juega la nutrición de manera individual en la respuesta y expresión génica de una célula ante los estímulos ambientales, tales como los nutrimentos de la dieta y la actividad física.⁷ Es así como surge la investigación en genómica nutricional, una ciencia que estudia el efecto de los nutrimentos y los componentes de los alimentos en la fisiología y el estado de salud del organismo a nivel molecular y celular, en la cual están implícitas la nutrigenética y la nutrigenómica.⁸

La nutrigenética y la nutrigenómica como parte de la genómica nutricional

La nutrigenética es una disciplina orientada hacia el estudio del efecto de la variación genética en la respuesta de los nutrimentos y de la interacción entre dieta y enfermedad.⁹ Es necesario considerar que los efectos fisiológicos de los nutrimentos dependen de la individualidad genética en cada individuo, debido a que, en los procesos fisiológicos para la asimilación de los nutrimentos, tales como la digestión y absorción en el tracto gastrointestinal, el transporte en el torrente sanguíneo, la captación y el metabolismo en los distintos tipos celulares, así como la excreción por vía renal o por el tracto gastrointestinal existe una gran influencia de la variabilidad genética, porque cada uno de los procesos antes mencionados es regulado por múltiples genes, los cuales pueden presentar variaciones en su secuencia o polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), lo que da como resultado una respuesta única a la dieta por el hospedero.^{10,11}

Por esto, la nutrigenética ha sido utilizada principalmente para emitir recomendaciones nutrimentales en enfermedades monogenéticas, tales como la fenilcetonuria; sin embargo, también tiene un gran potencial para proveer las bases de una terapia nutrimental personalizada, basada en el genotipo de cada persona, con el fin de prevenir el desarrollo y la manifestación clínica de enfermedades multifactoriales.¹²

La nutrigenómica, por su parte, se encarga de estudiar mediante el empleo de metodologías novedosas en el área de la biología molecular (*Cuadro I*), la influencia de la nutrición en el genoma completo, así como la interacción de factores ambientales con factores genéticos y la consecuente respuesta a nivel de la genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica de un sistema biológico.¹³

En humanos, los nutrimentos y otros componentes bioactivos de los alimentos son esenciales por su participación como fuente de energía (hidratos de carbono y lípidos), moléculas estructurales (proteínas, aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos), coenzimas o metaloenzimas (vitaminas y minerales), inhibición de la oxidación de otras moléculas (antioxidantes), entre otras funciones. Sin embargo, su importancia se amplifica al considerar que también modulan la expresión génica al inducir modificaciones epigenéticas, al encender o apagar las vías de

señalización celular y al participar como ligandos de factores transcripcionales que se unen a secuencias específicas conocidas como elementos de respuesta en regiones reguladoras de diversos genes. De esta manera, la transcripción de estos genes blanco puede ser modulada a partir de la ingestión de alimentos; por esto, una dieta poco balanceada puede alterar la interacción gen-nutrimento e incrementar el riesgo de presentar patologías crónicas.¹⁴

Interacción entre genes y ácidos grasos

Los ácidos grasos provenientes de la dieta son nutrimentos que han despertado gran interés en el área de la investigación en nutrición, debido a su habilidad para regular el metabolismo y la función endocrina del tejido adiposo. Este último, además de ser un tejido conectivo especializado que regula la homeostasis energética y el almacenamiento de lípidos, es un órgano endocrino

Cuadro I. Métodos para la investigación en Genómica Nutricional.

Área de investigación	Tecnología	Parámetros evaluados
Genómica	Microarreglos, Secuenciación PCR tiempo real	Variación genética (SNPs, alelos)
Epigenómica	Inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP) y secuenciación	Metilación del DNA y modificaciones en histonas
Transcriptómica	Microarreglos PCR tiempo real Secuenciación de RNA	Niveles de mRNA
Proteómica	Cromatografía Electroforesis Espectrometría de masas Microarreglos de proteínas Western Blot Citometría de flujo	Niveles de proteína y modificaciones post-traduccionales
Metabolómica	Cromatografía líquida y de gases Espectrometría de masas Citometría de flujo	Metabolitos

Modificado de Norheim, 2012

debido a que los diferentes tipos celulares que lo constituyen, tales como adipocitos, preadipocitos, células madre mesenquimales, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos, tienen la capacidad de secretar moléculas bioactivas conocidas como adipocitocinas o adipocinas cuya función biológica es regular respuestas fisiológicas relacionadas con inflamación, inmunidad, sensibilidad a la insulina, presión arterial, homeostasis energética, metabolismo lipídico y el apetito.¹⁵ Estudios experimentales han mostrado que los diferentes tipos de ácidos grasos de cadena larga influyen en la expresión génica de las adipocitocinas.¹⁶ Por ejemplo, se ha reportado que los ácidos grasos saturados promueven la transcripción de los genes que codifican para adipocitocinas proinflamatorias como interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) mediante la activación de la vía del receptor tipo Toll 4 (TLR4).¹⁷ El receptor TLR4 es un componente de la respuesta inmune innata y un receptor que pertenece a la familia de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) que tienen la función de reconocer las moléculas asociadas con los patógenos microbianos, daño o estrés celular y cuya activación por sus ligandos conduce a la señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y de los factores reguladores de interferones (IRFs). Estas vías, a la vez, están constituidas por factores transcripcionales que posteriormente inducen la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e interferones tipo I, respectivamente.¹⁸

Ambas adipocitocinas, TNF- α e IL-6, son las más estudiadas en el tejido adiposo y existe evidencia que muestra cómo estas citocinas están involucradas en la fisiopatogenia de la resistencia a la insulina; estudios en ratones con obesidad inducida por dieta y en ratones transgénicos *ob/ob* deficientes de leptina, mostraron que la delección de TNF- α y/o receptores para TNF- α mejora significativamente la sensibilidad a la insulina y en los estudios *in vitro* con adipocitos humanos, se observó que el tratamiento de esta línea celular con TNF- α durante 24 horas, incrementa la expresión de citocinas proinflamatorias y reduce la expresión de adiponectina, una adipocitocina insulino-sensibilizante.¹⁹ Por lo que se refiere a la IL-6, se ha observado que ésta reduce la síntesis hepática de glucógeno insulino-dependiente e interfiere con la captación de glucosa en el tejido adiposo, además de que la infusión de IL-6 en ratones inhibe la habilidad de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa.²⁰

Los mecanismos por los cuales TNF- α e IL-6 favorecen la resistencia a la insulina son distintos; entre éstos se encuentran: la fosforilación en residuos de serina del sustrato del receptor de la insulina (IRS-1) por la cinasa c-Jun N terminal tipo 1 (JNK1), la activación de la vía de señalización de NF- κ B y la inducción de proteínas supresoras de señalización de citocinas como SOCS-3.²¹

Por lo anterior, una dieta con alto contenido de ácidos grasos saturados favorece la presencia de inflamación crónica de bajo grado que se propaga a nivel sistémico, dando como resultado resistencia a la insulina y un incremento en la lipólisis del tejido adiposo, lo cual promueve una acumulación ectópica de lípidos que incrementa el riesgo para el desarrollo de comorbilidades relacionadas con obesidad, tales como enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2.²²

Otro ejemplo que ilustra cómo los ácidos grasos de la dieta inducen la expresión génica, es la interacción entre los ácidos grasos insaturados y la familia de factores transcripcionales denominados receptores activadores de proliferación de peroxisomas, también conocidos como PPARs, de los cuales encontramos tres subtipos: PPAR α o NR1C1; PPAR β/δ o NR1C2; y PPAR γ o NR1C2, localizados en distintos tejidos del organismo.²³ Los PPARs funcionan como sensores lipídicos que regulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas; la homeostasis de la glucosa: la diferenciación y proliferación celular en adipocitos y la formación de células espumosas a partir de monocitos. Por esto, estos factores transcripcionales han sido blanco molecular para el tratamiento de la obesidad, ya que juegan un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina en respuesta a una dieta alta en grasas. Para la activación de los PPARs se requieren ligandos naturales como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, derivados de eicosanoides, lípidos oxidados o agonistas sintéticos como los hipolipemiantes y agentes antidiabéticos.²⁴

El mecanismo por el cual los ácidos grasos poliinsaturados actúan como ligandos de los PPARs es complejo e inicia con la ingestión de lípidos. Se estima que un adulto en promedio ingiere 85 gramos de triglicéridos diariamente, los cuales, durante el proceso de la digestión son hidrolizados por las lipasas pancreáticas a monoacilglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos libres no esterificados (AGL) para poder ser absorbidos en el intestino delgado. Una vez que han

atravesado la mucosa intestinal con la ayuda de las sales biliares, estos ácidos grasos son reesterificados para formar triglicéridos nuevamente y poder ser incorporados en los quilomicrones, los cuales, posteriormente, son transportados a través de la circulación linfática y a la altura de la arteria subclavia por torrente sanguíneo para su posterior hidrólisis a AGL en tejido adiposo y músculo principalmente.²⁵ El ingreso de los AGL a la célula es facilitado por transportadores denominados proteínas de unión a ácidos grasos (FABP), los cuales dirigen a los AGL a distintos destinos, es decir, una parte de estos AGL se oxidan en la mitocondria y/o en peroxisomas para producir ATP y/o calor; otra parte son almacenados como triglicéridos y otra porción son reesterificados o convertidos en derivados de ácidos grasos en el retículo endoplásmico para formar otra clase de lípidos como: fosfolípidos, ésteres de colesterol, triglicéridos y eicosanoides.²⁶

Posteriormente, ya en el interior de la célula, los AGL poliinsaturados o sus derivados, tales como acil coenzima A (CoA), eicosanoides y fosfolípidos interactúan con los PPARs. Después de esta interacción, los PPARs son activados y heterodimerizados con un segundo factor transcripcional conocido como receptor para retinoides RXR y de esta manera, se forma el complejo PPAR γ -RXR. Dicho complejo en el núcleo celular sufre cambios conformacionales que permiten la liberación de correpresores conocidos como NcoR2/SMRT y permite el reclutamiento de moléculas coactivadoras de la transcripción que participan en el remodelamiento de la cromatina y el reclutamiento de la maquinaria transcripcional como SRC1/NCoA1, TIF2/SRC2, CBP/P300, receptor coactivador de esteroides 1, RIP140 (receptor que interactúa con la proteína 140) y co-activador-1 de PPAR γ . Así, una vez remodelada la cromatina, los PPARs interactúan con elementos de respuesta a PPARs en la secuencia de nucleótidos de genes blanco regulados por estos factores transcripcionales.²⁷

Entre los AGL que actúan como potentes activadores de PPARs se encuentran, los ácidos grasos insaturados oleico (18:1 n-9), linoleico (18:2, n-6), α -linolénico (18:3, n-3), y el ácido eicosapentaenoico (EPA) (20:5 n-3). Este último, proveniente del aceite de pescado, fundamentalmente de pescados grasos como el atún, salmón, caballa, arenque o sardina. Debido a que los ácidos grasos insaturados antes mencionados no pueden ser sintetizados por el organismo o se sintetizan

en muy pequeñas cantidades, son considerados ácidos grasos esenciales y deben ser obtenidos de la dieta a partir de aceites culinarios de oliva, linaza, soja, maíz, canola, entre otros.²⁸

La isoforma PPAR γ , de la cual predomina en tejido adiposo el subtipo PPAR γ 1 de cuatro proteínas (PPAR γ 1 a PPAR γ 4), es la más estudiada, por su habilidad para incrementar la sensibilidad a la insulina a través de mecanismos como: a) la diferenciación de adipocitos (un proceso fisiológico en el cual se canalizan ácidos grasos libres hacia adipocitos maduros, en el tejido adiposo, para disminuir la concentración de ácidos grasos en plasma); b) la regulación de hormonas, citocinas y proteínas involucradas en la resistencia a la insulina; c) y por su efecto en la modulación de la expresión de genes que codifican para citocinas antiinflamatorias como: interleucina 10 (IL-10); el antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1RA) y adiponectina.²⁹

La adiponectina es una adipocitocina secretada principalmente por adipocitos maduros del tejido adiposo blanco que ha ganado gran interés por sus efectos insulino-sensibilizantes, antiaterogénicos, antiinflamatorios, antiproliferativos y proapoptóticos. Esta citocina es la proteína secretada más abundantemente por el tejido adiposo, ya que sus niveles oscilan entre 3 a 30 μ g por ml, lo cual representa el 0.01% de las proteínas plasmáticas totales. Estructuralmente es una proteína de 30 kD constituida por 244 aminoácidos y tres dominios: un dominio carboxilo-terminal globular, un dominio similar al colágeno y un péptido señal amino-terminal.³⁰

Esta proteína circula en plasma, en diferentes isoformas: a) isoforma de bajo peso molecular formada por trímeros, b) isoforma de mediano peso molecular formada por hexámeros, c) isoforma de alto peso molecular formada por oligómeros de 12 a 18 monómeros y d) isoforma globular cuando una leucocito-elastasa secretada por monocitos activados o neutrófilos corta el dominio similar a colágeno y el péptido señal amino-terminal. Cabe mencionar que de las anteriores, la isoforma que circula en plasma en mayor proporción es la de alto peso molecular denominada isoforma HMW (de sus siglas en inglés *high molecular weight*) a la que se le atribuyen los efectos insulino-sensibilizantes y antiinflamatorios.³¹

En cuanto a la regulación de las concentraciones circulantes de adiponectina, ésta es modulada por PPAR γ y dicha modulación depende de factores genéticos, actividad física, adiposidad y dieta.

En este contexto, diversos estudios han mostrado que la concentración sérica de adiponectina disminuye en condiciones de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 y por el contrario, incrementa con la pérdida de peso, la actividad física y la ingestión de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados.³²

Entre las funciones de adiponectina se encuentran: la regulación del metabolismo de lípidos y glucosa, la supresión de la gluconeogénesis, el incremento de la sensibilidad a la insulina a través de la oxidación de ácidos grasos y la captación de glucosa mediante la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana celular en músculo y tejido adiposo, regulación de la respuesta inflamatoria y de la ingestión de alimentos y del peso corporal.³³

Los efectos biológicos de adiponectina son mediados a través de la unión a sus receptores AdipoR1 y AdipoR2, los cuales son expresados en diferentes tejidos, tales como músculo, hígado, tejido adiposo y células epiteliales; éstos activan las vías de señalización de PPAR α y de la proteína cinasa activadora de AMP cíclico (AMPK), para incrementar la oxidación de ácidos grasos, la captura de glucosa por incrementar la expresión del transportador de glucosa (GLUT4) y la disminución en la expresión de enzimas que participan en la síntesis de ácidos grasos como la acetil coenzima A carboxilasa (ACC) inducida por el factor transcripcional SREBP 1C (proteína de unión a elementos de respuesta a esteroides).³⁴

Estudios previos en humanos han reportado que la hipoadiponectinemia se asocia con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y mayor riesgo para el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2. Por esto, actualmente la investigación en el área de genómica nutricional se ha enfocado en el análisis de los factores dietéticos que interactúan con el gen ADIPOQ que codifica para adiponectina.³⁵

En modelos experimentales y en humanos, se ha asociado una mayor concentración circulante de adiponectina con la ingestión de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas de la clase omega 3. Por ejemplo, en el estudio de Fernández-Real y colaboradores observaron que en sujetos con una composición plasmática de ácidos grasos con alta proporción de ácidos grasos omega 3 del tipo EPA y docosahexaenoico (DHA), la concentración plasmática de adiponectina era mayores comparado con los sujetos con alta proporción plasmática de ácidos grasos saturados, por lo que sugirieron que una concentración plasmática elevada de

ácidos grasos saturados disminuye la expresión de adiponectina probablemente por los efectos pro-inflamatorios de los ácidos grasos saturados.³⁶

Conclusión

La nutrición es una ciencia que seguirá evolucionando conforme la investigación en el área de nutrición molecular proporcione evidencia de cómo y por qué la dieta juega un papel importante en el proceso salud-enfermedad a nivel molecular y celular.

La nutrigenética y la nutrigenómica son disciplinas con un gran potencial por su aplicación en la clínica, ya que proveen las bases para la comprensión de cómo la individualidad genética contribuye a la variabilidad en la respuesta a la dieta en cada sujeto y cómo la alimentación puede modular la epigenómica, metabolómica, transcriptómica y proteómica del organismo. En este sentido, entre los nutrimentos que más han ganado interés en la investigación en nutrición, se encuentran los ácidos grasos debido a que su ingestión regula la expresión génica y la señalización celular en diferentes procesos metabólicos e inflamatorios, por lo que la cantidad y el tipo de ácidos grasos deben considerarse para el mantenimiento adecuado de las funciones del organismo.

Por último, es importante reconocer que en el área de la medicina, es esencial que el perfil de los profesionales de la nutrición incluya la habilidad para comprender las bases genéticas y moleculares de las principales enfermedades crónicas no transmisibles que afectan a la salud de la población, tales como: obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus* tipo 2, cáncer, desórdenes inflamatorios, entre otras, con el objetivo de que diseñen terapias nutrimentales como parte de una medicina individualizada, que actúen a nivel molecular, apagando y encendiendo genes para prevenir, tratar y/o curar enfermedades de acuerdo al genotipo de cada individuo.

Bibliografía

1. Norheim F, Gjelstad IM, Hjorth M, Vinknes KJ, Langlete TM, Holen T, Jensen J, Dalen KT, Karlsen AS et al. Molecular nutrition research, the modern way of performing nutritional science. *Nutrients*. 2012; 4: 1898-1944. doi:10.3390/nu4121898.
2. Kaufer-Horwitz M. La nutrición en México en los albores del siglo XXI. En: Casanueva E. *Nutriología médica*. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana. 2001; 284-310.
3. Kathleen Mahan L, Escott-Stump S. *Nutrición y dietoterapia de Krause*. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2008.

4. Hipócrates y los inicios de la medicina. 2009 [Fecha de acceso: 12 de agosto de 2013]. Disponible en: <http://www2.fe.ccoo.es/andalucia/docu/p5sd6380.pdf>
5. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross CA. Nutrición en salud y enfermedad de Shils. E.U.: Mc Graw Hill; 2002.
6. Del Olmo D, Alcázar V, López Del Val T. Nutrición basada en la evidencia: presente, limitaciones y futuro. *Endocrinology Nutrition*. 2005; 52: 2-7.
7. Marti A, Moreno-Aliaga J, Zulet A, Martínez JA. Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética. *Nutrición Hospitalaria*. 2005; 20: 157-164.
8. Martínez-López E, García-García MR, Panduro A. Genómica Nutricional. In: Panduro A. *Biología molecular en la clínica*. México, D.F.: 2011; 265-272.
9. Ordovas JM. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc*. 2006; 106: 1074-81.
10. Afman L, Muller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc*. 2006; 106: 569-76.
11. Miyamoto K, Ushijima T. Diagnostic and therapeutic applications of epigenetics. *Jpn J Clin Oncol*. 2005; 35: 293-301.
12. Davis CD, Milner JA. Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011; 4: 1-11.
13. Neeha VS, Kint P. Nutrigenomics research: A review. *J Food Sci and Technol*. 2013; 50: 415-428.
14. Azrad M, Turgeon C, Demark-Wahnefried W. Current evidence linking polyunsaturated fatty acids with cancer risk and progression. *Front Oncology*. 2013; 4: 224. doi:10.3389/fonc.2013.00224.
15. Suganami T, Tanaka M, Ogawa Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. *Endocr J*. 2012; 59: 849-57.
16. Stryjecki C, Mutch DM. Fatty acid-gene interactions, adipokines and obesity. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65: 285-97.
17. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6: 772-83.
18. Lee CC, Ávalos AM, Ploegh HL. Accessory molecules for Toll-like receptors and their function. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12: 168-179.
19. Mancino A, Lawrence T. Nuclear factor-kappa B and tumor-associated macrophages. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 784-9.
20. Hirabara SM, Górgão R, Vinolo MA, Rodrigues AC, Nachbar RT, Curi R. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 379024.
21. Bhattacharya S, Dey D, Roy SS. Molecular mechanism of insulin resistance. *J Biosciences*. 2007; 32: 405-413.
22. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010; 53: 1270-87.
23. Rogue A, Spire C, Brun M, Claude N, Guillozo A. Gene expression changes induced by PPAR gamma agonists in animal and human liver. *PPAR Res*. 2010; 2010: 325183.
24. Kaippert VC, Lopes-Rosado E, Rosa G, Morais-Oliveira EM, Kimi-Uehara S, Lima-D'Andrea C, Nogueira J, Fofano do Lago F. Influencia de la grasa de la dieta en el metabolismo glucídico de mujeres obesas con el genotipo Pro12Pro en el gen PPARgamma2. *Nutr Hosp*. 2010; 25: 622-629.
25. Weiss EP, Brown MD, Shuldiner AR, Hagberg JM. Fatty acid binding protein-2 gene variants and insulin resistance: gene and gene-environment interaction effects. *Physiol Genomics*. 2002; 10: 145-57.
26. Martínez-López E, García-García MR, González-Avalos JM, Maldonado-González M, Ruiz-Madrigal B et al. Effect of Ala54Thr polymorphism of FABP2 on anthropometric and biochemical variables in response to moderate-fat diet. *Nutrition*. 2013; 29: 46-51.
27. Yu C, Markan K, Temple KA, Deplewski D, Brady MJ, Cohen RN. The nuclear receptor corepressors NCoR and SMRT decrease peroxisome proliferator-activated receptor gamma transcriptional activity and repress 3T3-L1 adipogenesis. *J Biol Chem*. 2005; 280: 13600-5.
28. Gil A. Composición y Calidad Nutritiva de los Alimentos. In: Gil A. *Tratado de Nutrición*. España: Editorial Médica Panamericana; 2010.
29. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, Evans RM. PPARγ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med*. 2013; 19: 557-66. doi:10.1038/nm.3159.
30. Gu FH. Biomarkers of adiponectin: plasma protein variation and genomic DNA polymorphisms. *Biomark Insights*. 2009; 13: 123-33.
31. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic Influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007; 56: 1198-209.
32. AlSaleh A, Sanders TA, O'Dell SD. Effect of interaction between PPARG, PPARGA and ADIPOQ gene variants and dietary fatty acids on plasma lipid profile and adiponectin concentration in a large intervention study. *Proc Nutr Soc*. 2012; 71: 141-53.
33. AlSaleh A, O'Dell SD, Frost GS, Griffin BA, Lovegrove JA, Jebb SA, Sander TA. RISC Study Group. Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94: 262-9.
34. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 29-33.
35. Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48: 892-9.
36. Warodomwicht D, Shen J, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, Straka RJ, Province MA et al. ADIPOQ polymorphism, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the GOLDN Study. *Obesity*. 2009; 17: 510-7

Correspondencia:

Dra. en C. Erika Martínez López

Servicio de Biología Molecular en Medicina
Hospital Civil «Fray Antonio Alcalde»,
Departamento de Biología Molecular en Medicina,
Centro Universitario de Ciencias de la Salud,
Universidad de Guadalajara.
Calle Hospital Núm. 278, Col. el Retiro, 44280,
Guadalajara, Jalisco, México
Tel. y fax: (33) 36 14 77 43
E-mail: erikamtz27@yahoo.com.mx