

Colegio Alemán Alexander von Humboldt

## LA NUTRIGENÓMICA

Autor: Mariana Tovar Torres

Nombre de los asesores: Armando Roberto Tovar Palacio y Nimbe Torres y Torres

Clave de registro: CIN2014A10071  
Área: Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud  
Disciplina: Química  
Tipo de investigación: Documental

México D.F. a 4 de febrero del 2014

## RESUMEN

En las 2 últimas décadas en nuestro país ha aparecido una epidemia de obesidad en la población, tanto en niños como en adultos, y esto se ha asociado con un gran número de alteraciones metabólicas como son elevados niveles de glucosa y triglicéridos en sangre, disminución de la porción de colesterol que causa protección en contra de la aterosclerosis, entre otras. Si estas alteraciones no se controlan a tiempo las personas desarrollarán enfermedades como son la diabetes tipo 2 o las enfermedades cardiovasculares que son una de las causas de mortalidad más frecuentes en la población Mexicana.

Uno de los componentes esenciales para prevenir o mejorar las alteraciones metabólicas es la dieta. En particular, el conocimiento de cómo los nutrientes presentes en la dieta pueden mejorar estas anomalías ha sido uno de las áreas más estudiadas en el campo de la salud en los últimos años. Existe evidencia experimental y clínica que el consumo de alimentos con propiedades funcionales, como alguna leguminosas y oleaginosas, como el frijol y la soya entre otras, de algunas frutas como la uva, las moras y zarzamoras o algunas nueces como las almendras y cacahuete, mejoran las concentraciones de triglicéridos y colesterol así como una mejoría en los niveles de glucosa en personas con lípidos y glucosa elevados que son causas de enfermedades cardiovasculares y diabetes. En la última década ha aparecido en el área de la nutrición la nutrigenómica, que estudia como los nutrientes regulan la expresión de genes del metabolismo y sus consecuencias en la salud.

Palabras claves: Nutrigenómica, Metabolismo, Dieta, Nutrientes, Alimentos, Glucosa, Epidemia.

## SUMMARY

In the last 2 decades, an epidemics of obesity has appeared in our population, in both children and adults. It has been associated with a number of metabolic abnormalities such as elevated glucose and triglyceride levels, a decrease in the cholesterol portion that causes protection against atherosclerosis, among others. If these alterations are not controlled, people may develop diseases such as type 2 diabetes or cardiovascular disease that are one of the most frequent causes of mortality in the Mexican population.

One of the essential components to prevent or improve metabolic abnormalities is the diet. More specific, knowledge of how nutrients in the diet can improve these abnormalities has been one of the most studied areas in the field of health in recent years. There is experimental and clinical evidence showing that eating food with functional properties, as some legumes and oilseeds such as beans and soybeans among others, fruits such as grapes, blueberries and blackberries or nuts like almonds and peanuts, improve triglyceride and cholesterol concentration as well as a glucose levels in people with high lipid and glucose levels which are causes of cardiovascular disease and diabetes. The nutrigenomics study how nutrients regulate de expression of metabolic genes to explain the health benefits of specific nutrients.

Key words: Nutrigenomics, Metabolism, Diet, Nutrients, Food, Glucose, Epidemic

## INTRODUCCIÓN

En las 2 últimas décadas en nuestro país ha aparecido una epidemia de obesidad en la población, tanto en niños como en adultos, y esto se ha asociado con un gran número de alteraciones metabólicas como son elevados niveles de glucosa y triglicéridos en sangre, disminución de la porción de colesterol que causa protección en contra de la aterosclerosis, entre otras. Si estas alteraciones no se controlan a tiempo las personas desarrollarán enfermedades

como son la diabetes tipo 2 o las enfermedades cardiovasculares que son una de las causas de mortalidad más frecuentes en la población Mexicana.

El conocimiento de los mecanismos moleculares de acción de los nutrimentos permitirá generar estrategias específicas para mejorar el estado metabólico de personas con obesidad. El uso de nutrimentos específicos en ciertos alimentos regulará la expresión de genes de manera dirigida que modularán el metabolismo de estas personas para mejorar su metabolismo de lípido y glucosa, redundando en una mejoría de su salud.

Uno de los componentes esenciales para prevenir o mejorar las alteraciones metabólicas es la dieta. Existe evidencia experimental y clínica que el consumo de alimentos con propiedades funcionales, como alguna leguminosas y oleaginosas, como el frijol y la soya entre otras, de algunas frutas como la uva, las moras y zarzamoras o algunas nueces como las almendras y cacahuete, mejoran las concentraciones de triglicéridos y colesterol así como una mejoría en los niveles de glucosa en personas con lípidos y glucosa elevados que son causas de enfermedades cardiovasculares y diabetes. La nutrigenómica, que estudia como los nutrimentos regulan la expresión de genes del metabolismo, puede explicar los beneficios en la salud de nutrimentos específicos.

Para entender esto, se definirá el grado de obesidad de los individuos a través de su peso en relación a su estatura, para calcular su índice de masa corporal. Posteriormente se estudiarán las alteraciones del metabolismo de glucosa, triglicéridos y colesterol midiendo la concentración de estos compuestos en la sangre de cada individuo. A continuación se mide la expresión de un gen a través de la medición de su RNA mensajero en una muestra de sangre. Se deberá identificar como un nutrimento regula la expresión de un gen específico en modelos de animales de experimentación y en cultivos de células. Finalmente a través del entendimiento del mecanismo de acción de un nutrimento específico se generaran estrategias que se utilicen en personas para generar efectos metabólicos benéficos.

## DESARROLLO

Los seres vivos se encuentran expuestos continuamente a un medio ambiente que cambia. Dentro de los factores a los que estamos expuestos se encuentran la temperatura, la humedad, los ritmos circadianos, particularmente los cambios de luz y oscuridad y la dieta entre otros. Uno de los factores del medio ambiente que tiene un gran impacto es la dieta, debido a que existen variaciones de día con día con respecto a la cantidad de alimentos que se consumen, el cambio en la composición de los alimentos que ingerimos lo cual nos proporciona una variación sistémica en el tipo de nutrimentos que se consumen a través de la dieta y finalmente a la frecuencia con la que consumimos los alimentos en la dieta.

Los nutrimentos de la dieta cumplen un número muy importante de funciones en nuestro organismo, algunos de ellos como la glucosa o los ácidos grasos provenientes de las grasas sirven como fuente de energía. Otros como los aminoácidos son precursores para la síntesis de proteínas en nuestro organismo. Las vitaminas y los minerales tienen funciones catalíticas de algunas enzimas o auxiliando a la capacidad de algunas proteínas como moléculas de transporte entre otras. A pesar de las fluctuaciones de nutrimentos en la dieta, el organismo siempre mantiene un equilibrio también conocido como homeostasis, término acuñado por el francés Claude Bernard.

Sin embargo, una de las preguntas fundamentales en la biología es el determinar cuáles son los mecanismos a través de los cuales el organismo puede mantener esa homeostasis. Se han demostrado múltiples mecanismos de adaptación del organismo a cambios del medio ambiente, sin embargo en términos de metabolismo estos conceptos se han reconocido en los últimos 30 años. Es importante definir que el metabolismo es el conjunto de reacciones que ocurren en el

organismo para que de manera general se obtenga energía la cual es utilizada para múltiples propósitos, de manera importante para la biosíntesis de compuestos esenciales para la vida de una célula y por lo tanto de un organismo.

Inicialmente se reconoció la existencia de dos mecanismos fundamentales para mantener la homeostasis de un individuo, el sistema nervioso y el sistema endocrino. Se ha establecido que diferentes partes del cerebro pero especialmente el hipotálamo se involucra en la regulación de la conducta alimentaria. Se han demostrado que existen diversas conexiones nerviosas directas entre el tracto gastrointestinal y el cerebro, enviando una señal para que el organismo module la cantidad de alimento que consume. Por otro lado el sistema endocrino tiene como función el activar respuestas metabólicas específicas a través de hormonas. Por ejemplo, cuando se consume un exceso de glucosa en la dieta, el páncreas libera la hormona insulina con la finalidad de activar los mecanismos de transporte de este monosacárido al interior de las células para normalizar la concentración de glucosa circulante a niveles adecuados, mostrando la capacidad de mantener la homeostasis de la concentración de glucosa en el organismo.

Se ha demostrado en la actualidad que la actividad metabólica de un organismo se regula por los nutrimentos a nivel de la expresión génica. A partir de 1953 cuando Watson y Crick descubrieron la estructura del ácido desoxirribonucleico o ADN, se inició el estudio de cómo la información contenida en los genes puede ser regulada. Ahora se sabe que el genoma humano está compuesto de alrededor de 3 000 millones de pares de bases, cuyo alfabeto está formado por cuatro bases que son la adenina, la guanina, la citosina y la timina. Estas bases se encuentran en el ADN como nucleótidos, los cuales contienen al azúcar Desoxirribosa y un grupo fosfato. Estas bases se encuentran unidas en secuencia en el sentido 5' a 3' de acuerdo con la posición de los grupos hidroxilo de la molécula desoxirribosa. Se ha demostrado que la estructura del ADN consiste de una doble hebra, las cuales corren de manera anti paralela formando una doble hélice.

Con el estudio de la secuenciación del genoma humano y por medio de análisis de la expresión de las proteínas en las células y los organismos se ha demostrado que un ser humano está formado por aproximadamente 25 mil proteínas. Esto indica y ha sido investigado que solo algunos segmentos del ADN tienen la información que codifica para la producción de estas proteínas. Cada segmento que codifica para estas proteínas se conoce como un gen.

A principios de los sesentas, un grupo de investigadores franceses, Jacob y Monod descubrieron en bacterias que la presencia de un nutrimento como es la lactosa que es un disacárido de la leche, estimulaba la expresión de genes específicos que codificaban para proteínas que transportaban a la lactosa al interior de la célula y que posteriormente hidrolizaban al disacárido en glucosa y galactosa. Este fue el primer estudio en demostrar que los nutrimentos son capaces de regular la expresión de genes específicos. En los últimos 20 años se ha estudiado con amplitud cual son los mecanismos a través de los cuales los nutrimentos pueden regular la expresión de genes específicos, área de la nutrición conocida como nutrigenómica.

Haciendo uso de las tecnologías de la biología molecular, se ha establecido que el proceso por medio del cual los genes inician su expresión, conocido como transcripción, lo lleva a cabo la enzima RNA polimerasa particularmente la II. Se ha demostrado que para que esta enzima actúe requiere de la presencia de un grupo de proteínas conocidas como factores de transcripción. Estas proteínas con la RNA polimerasa forman complejos que activan el proceso de transcripción. En la actualidad se han descubierto una amplia variedad de factores de transcripción, sin embargo en los últimos 15 años se conoce que algunos de estos factores de transcripción se activan por medio de la presencia de nutrimentos específicos.

Se ha reconocido que los nutrimentos tienen la capacidad de activar a estos factores de transcripción de dos maneras: 1. De manera directa, es decir el nutrimento interactúa de manera directa sobre el factor de transcripción activándolo. Por ejemplo algunos ácidos grasos que consumimos en la dieta se unen al factor de transcripción denominado receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR)  $\alpha$ , lo que ocasiona la activación de la expresión de genes que codifican para enzimas involucradas en la oxidación de ácidos grasos. Es decir a mayor consumo de este tipo de ácidos grasos en la dieta se produce una mayor oxidación de grasa en el organismo con la finalidad de producir moléculas de adenosín trifosfato (ATP) proveyendo de energía a un organismo y evitando la acumulación de grasa, y 2.

De una manera indirecta, en el cual un nutrimento específico estimule la secreción de una hormona, y esta a su vez al unirse con su receptor estimule una serie de reacciones conocidas como transducción de señales, las cuales activan a un factor de transcripción específico. Por ejemplo la glucosa dietaria estimula la liberación de insulina, y esta al unirse a su receptor activa a un factor de transcripción denominado proteína que se une a los elementos de respuesta a esteroides (SREBP, por sus siglas en inglés sterol regulatory element binding protein) -1. La activación de este factor de transcripción estimula la expresión de genes que codifican para enzimas de la síntesis de ácidos grasos. Por lo tanto cuando hay un incremento en la cantidad de glucosa ingerida en la dieta esta estimula la síntesis de grasa corporal.

En la actualidad se conocen varios factores de transcripción cuya actividad esta regulada por nutrimentos específicos, como se muestran en la Tabla 1.

En la última década una gran cantidad de estudios epidemiológicos han demostrado que tanto en países desarrollados como en algunos en vías de desarrollo se ha incrementado de manera importante el consumo de hidratos de carbono y de grasa, y los estudios moleculares demuestran que este incremento en el consumo excesivo de estos nutrimentos ha llevado a la activación de factores de transcripción que estimulan la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y disminuye la oxidación de ácidos grasos. Como consecuencia, la regulación inadecuada de la expresión de genes ha sido parte del desarrollo de una epidemia de obesidad a nivel mundial incluyendo México.

El incremento de la obesidad se asocia con un aumento en la aparición de lo que se denominan enfermedades crónicas degenerativas, particularmente de la diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares. Las estadísticas recientemente publicadas por el Instituto Nacional de Salud Pública indican que aproximadamente 8 de cada 10 individuos mayores de 20 años en la población mexicana presentan obesidad o sobre peso. Por otro lado se conoce que la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares son las causas de mortalidad más importantes en nuestro país. Es por lo tanto necesario el desarrollar nuevas estrategias dietarias para hacer frente a esta problemática.

Con el desarrollo de la nutrigenómica es posible ahora el activar genes de manera específica a través del consumo de nutrimentos específicos que proporcionan algunos alimentos. De manera que se podría utilizar esta estrategia con la finalidad de estimular la oxidación del exceso de ácidos grasos y glucosa además de reducir las concentraciones de colesterol que se asocian con el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Esto tendría un impacto muy importante en la prevención y tratamiento de este tipo de enfermedades crónicas degenerativas.

Por lo tanto es fundamental en conocer los mecanismos de acción de nutrimentos específicos presentes en algunos alimentos que permitan la activación de genes que regulen la expresión de genes específicos modificando particularmente el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono con la finalidad de mejorar la salud de un individuo.

Con este propósito la nutrigenómica utiliza diferentes tecnologías que permiten estudiar la vía de expresión génica. En esta vía se conoce que los genes activados por factores de transcripción específicos se transcriben en sus correspondientes ARN mensajeros, los cuales salen del núcleo de la célula ,y en el citoplasma son traducidos a proteínas en los ribosomas. Las proteínas sintetizadas pueden sufrir modificaciones químicas como son la fosforilación, acetilación o metilación entre otras con lo que se vuelven activas. Finalmente muchas de estas proteínas tienen actividad catalítica como enzimas convirtiendo substrato específicos en productos que forman parte de un gran número de moléculas o metabolitos que nos indican el funcionamiento de una célula o de un individuo.

En la actualidad han aparecido tecnologías de análisis masivo de los diferentes eventos que ocurren en la vía de expresión génica, donde se encuentra la transcriptómica donde se estudia la expresión de miles de ARNs mensajeros, la proteómica la cual estudia por medio de técnicas de electroforesis bidimensional acopladas a espectrometría de masas la expresión de cientos de proteínas en una célula, y finalmente la metabolómica en la cual técnicas cromatográficas acopladas a espectrometría de masas permiten identificar cientos de metabolitos en las células o fluidos de un individuo.

Con la ayuda de estas tecnologías se han estudiado los mecanismos de acción de varios nutrimentos presentes en alimentos sobre la expresión de genes, y uno se cuestiona si realmente algunos nutrimentos tendrán la capacidad de regular la expresión de genes que resulten en cambios benéficos para la salud en individuos que desarrollan enfermedades crónicas degenerativas. A continuación se expone una serie de estudios experimentales que demuestran que existen nutrimentos que pueden tener efectos benéficos sobre el metabolismo durante la obesidad.

### **La proteína de soya**

La soya es una oleaginosa que ha tenido gran importancia en la alimentación de algunos países orientales como China y Japón, pero su consumo ahora se ha extendido en todo el mundo. La semilla de soya tiene la característica de tener una alta concentración de proteína (del 36% al 40%), la cual tiene una alta calidad biológica ya que proporciona a todos los aminoácidos indispensables para el crecimiento y desarrollo tanto de los humanos como de diferentes especies, particularmente de los roedores los cuales son utilizados como modelos experimentales. La proteína de soya también contiene una serie de moléculas con propiedades bioactivas que se conocen como isoflavonas dentro de las cuales las dos principales son la genisteína y la daidzina.

Estudios experimentales en modelos animales, particularmente de la rata y del ratón han mostrado que cuando se proporciona a estos una dieta que contiene como fuente de proteína a la proteína de soya se observa que estos animales presentan concentraciones significativamente menores de triglicéridos y de colesterol en el suero que aquellos que son alimentados con una dieta que contiene como fuente de proteína a la caseína, que es la proteína de la leche y que también tiene un alto valor biológico. Interesantemente, se ha demostrado que si a estos modelos animales experimentales se le proporciona una dieta alta en grasa, es decir que consuman una dieta que contenga alrededor de 20% de grasa, aquellos animales que consumen en su dieta proteína de soya presentan menores concentraciones de triglicéridos y de colesterol en comparación con los que consumen caseína.

Los datos experimentales también muestran que el consumo de proteína de soya previene la acumulación de lípidos, particularmente de triglicéridos en el hígado. Es importante hacer notar que durante el desarrollo de la obesidad, una de las alteraciones metabólicas que se presentan en estos sujetos es la acumulación de lípidos en el hígado o esteatosis hepática, que puede derivar en esteatohepatitis y finalmente en cirrosis hepática, la cual es irreversible y letal al acusar falla del hígado. Por lo tanto, el hecho de que la proteína de soya reduzca la acumulación de

lípidos en el hígado a pesar de consumir una dieta alta en grasa que conlleva a la obesidad, es un efecto deseable en estos individuos.

Se ha preguntado como es que la proteína de soya es capaz de tener este efecto en el hígado. Los estudios de nutrigenómica han demostrado que el consumo de proteína de soya disminuye la expresión de el factor de transcripción SREBP-1, el cual como ha sido mencionado controla la expresión de los genes que codifican para enzimas de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos como son la sintasa de los ácidos grasos, la enzima málica y la glicerol fosfato aciltransferasa entre otras. En consecuencia se produce una disminución en la síntesis de triglicéridos y por lo tanto la acumulación de estos, efecto que no se observa en los animales alimentados con caseína. La siguiente pregunta que se hace es quien disminuye la expresión y la actividad de ese SREBP-1. Los ganadores del premio nobel Goldstein y Brown demostraron que la hormona insulina estimula la expresión y actividad de este factor de transcripción. Los estudios en animales que consumen proteína de soya, muestran que esta evita la secreción excesiva de insulina lo que resulta en una menor expresión y activación del factor de transcripción SREBP-1.

Estudios adicionales han demostrado que el menor estímulo en la secreción de insulina cuando se consume proteína de soya se debe a dos razones. La primera es que el patrón de aminoácidos que se presenta en el suero cuando se consume proteína de soya, estimula en un menor grado a las células beta de los islotes pancreáticos para liberar insulina que cuando los animales consumen caseína. Es decir, que los aminoácidos tienen la capacidad de estimular la secreción de insulina, pero la presencia de algunos aminoácidos tiene una mayor influencia en esta secreción, por lo que el efecto estimulatorio dependerá del tipo de proteína consumida en la dieta.

El segundo mecanismo a través el cual la proteína de soya regula la secreción de insulina se asocia con la presencia de un grupo de moléculas que se encuentran unidas a la proteína de soya. Estas moléculas se conocen con el nombre de isoflavonas. Las principales isoflavonas de la proteína de soya son la genisteína y la daidzeína. Los estudios experimentales demuestran que estas isoflavonas tienen la capacidad de disminuir la liberación de insulina.

Estudios experimentales recientes han demostrado que las isoflavonas generan efectos biológicos en otros órganos y tejidos, particularmente en el musculo esquelético. En especial la genisteína estimula la oxidación de ácidos grasos en el musculo esquelético. En la búsqueda del mecanismo a través del cual la genisteína incrementa la oxidación de ácidos grasos, se demostró que esta isoflavona es capaz de estimular la actividad de una enzima que se conoce con el nombre de adenosina monofosfato cinasa (AMPK por sus siglas en ingles Adenosine monophosphate kinase). Se conoce que esta enzima es el sensor energético de la célula, es decir que cuando la célula tiene una disminución en su concentración de ATP esta promueve los mecanismos para sintetizar esta molécula.

Una de las vías para obtener ATP es la de oxidar ácidos grasos. El AMPK estimula este proceso oxidativo por dos mecanismos: 1. Activando la enzima carnitina-palmitoil transferasa (CPT-1), la cual facilita la entrada de los ácidos grasos a la mitocondria para que sean oxidados, y 2. A que el AMPK funcione como factor de transcripción estimulando la expresión de genes de la vía de oxidación de ácidos grasos como la CPT-1 o la acil-CoA oxidasa.

Se ha preguntado cual es el beneficio de incrementar la oxidación de ácidos grasos en el musculo y diversos estudios indican que esto mejora sensibilidad a la insulina. La sensibilidad a la insulina depende de cuanta insulina se requiere para que entre la glucosa a las células. Cuando la sensibilidad es elevada, indica que se requiere de poca insulina para que la glucosa entre a las células. Cuando la sensibilidad a la insulina es baja se requieren mayores concentraciones de esa hormona para que entre la misma cantidad de glucosa a la células. Durante el desarrollo de la

obesidad se ha demostrado que las personas presentan lo que se llama resistencia a la insulina, y esto indica que existe una baja sensibilidad a la insulina.

Una de las razones principales para el desarrollo de esta resistencia a la acción de la insulina es que en personas obesas se presenta una acumulación excesiva de lípidos en el músculo esquelético, lo que interfiere con los procesos que son activados por la insulina para que ingrese la glucosa a las células. Estudios experimentales en modelos animales que desarrollan obesidad muestran que el consumo de proteína de soya o de la isoflavona genisteína disminuyen la resistencia a la insulina debido a que estimulan la oxidación de ácidos grasos y por lo tanto evitan la acumulación de lípidos en el músculo esquelético.

Estudios en animales de experimentación que consumen dietas altas en grasa muestran que estos animales ganan mayor peso en comparación con aquellos que consumen dietas con un contenido adecuado de grasa. El aumento en la ganancia de peso está dado por un incremento en el tejido adiposo. El tejido adiposo está formado principalmente de células conocidas como adipocitos. Tanto en humanos como en animales obesos el número y tamaño de adipocitos es mayor que en sujetos o animales delgados. Cuando un adipocito crece excesivamente, este se vuelve disfuncional, es decir que ya no es capaz de almacenar correctamente la grasa dietaria lo que ocasiona una fuga excesiva de ácidos grasos al torrente sanguíneo los cuales se acumulan en otros órganos como el hígado, el músculo, el corazón entre otros, que daña a estos órganos.

Adicionalmente, se conoce que los adipocitos liberan hormonas para mantener la homeostasis de energía corporal. Dentro de estas se encuentran la leptina, la adiponectina, la resistina entre otras 14 conocidas. El adipocito disfuncional libera estas hormonas de manera inadecuada lo que genera un estado aberrante de control de energía corporal. Interesantemente, animales alimentados con dietas altas en grasa las cuales contienen como fuente de proteína a la soya ganan menor peso y tejido adiposo que aquellas que consumen caseína.

En consecuencia el consumo de proteína de soya previene la generación de adipocitos disfuncionales y por lo tanto un mejor control metabólico de la energía consumida en la dieta. No se conoce en la actualidad claramente como es que la proteína de soya permite esta regulación, sin embargo estudios de análisis de expresión de genes con micro arreglos demuestran que al menos alrededor de 80 genes se expresan de manera diferencial con respecto a los que consumen caseína, y esto en parte sea la causa de la mejor funcionalidad de los adipocitos.

En años recientes se ha establecido que las bacterias presentes en el intestino modulan la respuesta metabólica de las isoflavonas. El conjunto de bacterias en el intestino se le conoce como la microbiota la cual está formada por un diverso grupo de microorganismos. La microbiota ha añadido una mayor complejidad a la nutrigenómica debido a que ésta es capaz de modificar por un lado la biodisponibilidad de nutrimentos que no podrían ser utilizados naturalmente por el organismo. Por ejemplo polímeros de hidratos de carbono no digeribles como la celulosa, pueden ser digeridos por la microbiota liberando moléculas de glucosa que si son absorbibles en el humano. De esta manera pueden incrementar las concentraciones de algunos nutrimentos que pueden modificar la expresión de genes específicos.

Otra de las maneras en la que la microbiota puede tener efectos importantes sobre la expresión de genes de un individuo es a través de procesar algunos nutrimentos o algunos compuestos bioactivos de la dieta generando la producción de nuevas moléculas las cuales pueden regular con una mayor potencia la expresión de genes. Por ejemplo a partir de la daidzeína de la soya se forma a una molécula conocida como equol, la cual tiene una potencia biológica significativamente mayor que la daidzeína. La conversión de daidzeína a equol la realiza la bacteria NATTS, sin embargo se conoce en la actualidad que no todas las personas tienen en su

microbiota dicha bacteria, solo una de cada tres personas la tiene. Los formadores de equol tiene menor riesgo de presentar cáncer de próstata.

### **Uvas, moras azules y arándanos**

Desde hace algunos años se ha demostrado que el consumo en cantidades moderadas de vino tinto previenen el riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque existe cierto debate en este hecho, se ha buscado cual es el componente que podría estar relacionado con este beneficio a la salud. Estudios en el precursor del vino tinto que es la uva roja, han mostrado que ésta posee múltiples compuestos bioactivos con una estructura polifenólica. Los fenoles son estructuras químicas que contienen un anillo de benceno con grupos hidroxilo. Análisis en la composición de estos compuestos indican que el polifenól mas abundante de las uvas rojas es el resveratrol.

Estudios en células y en animales de experimentación muestran que el resveratrol tiene la capacidad de estimular la oxidación de ácidos grasos a través de la activación de la enzima AMPK. Esto incrementa la capacidad de las mitocondrias a oxidar ácidos grasos y de estimular la transcripción de genes de la oxidación de ácidos grasos. Adicionalmente aunque aun controversial, se ha demostrado que el resveratrol estimula la actividad de una enzima desacetilante del grupo de las sirtuinas conocida como SIRT1.

Una Enzima desacetilante es aquella que es capaz de quitar grupos acetilo de algunas proteínas haciéndolas biológicamente activas. Se ha demostrado que la SIRT1 es capaz de desacetilar a una proteína denominada coactivador del receptor activado por peroxisomas (PPAR) gama (PGC1alfa por sus siglas en ingles PPAR gama coactivador 1). Esta proteína se ha demostrado que estimula dos procesos, uno la biogénesis mitocondrial lo que incrementa el numero de mitocondrias así como la capacidad oxidativa, y dos estimula la expresión de genes de la oxidación de ácidos grasos. Como resultado de estos mecanismos el organismo utiliza de una manera mas activa los lípidos, particularmente los triglicéridos, evitando que estos se acumulen y se prevenga el desarrollo de obesidad.

Análisis de diferentes frutos han mostrado que no solo la uva posee resveratrol, sino que este está presente en otros alimentos como las moras azules y los arándanos entre muchos otros. Se ha demostrado en humanos que el resveratrol tiene la capacidad de activar a la enzima AMPK en el musculo esquelético, lo que ha dado como resultado una mejoría en el manejo de la glucosa y de los lípidos, y por lo tanto una mejora en la salud de estos sujetos.

### **Semilla de Chía**

La semilla de Chía la cual es utilizada como un producto tradicional en el consumo del mexicano, como por ejemplo al añadirla al agua de limón se obtiene de la planta salvia hispánica que es nativa de México y que es producida principalmente en el estado de Jalisco. La semilla de Chía fue utilizada ampliamente por los aztecas y se ha descrito que la utilizaban cuando realizaban largas travesías a pie. El análisis de la composición de la semilla de Chía muestra que además de su contenido de fibra dietaria contiene una importante cantidad de grasa en forma de aceite el cual tiene una proporción extraordinariamente elevada de ácido alfa linolénico (68%). Son pocos los aceites que tienen esta composición y otro de estos es el de linaza la cual se produce principalmente en Canadá. La importancia del ácido alfa linolénico es que es el precursor de los denominados ácidos grasos omega tres, los cuales se han reportado que tienen efectos benéficos para la salud y se les ha reconocido por su actividad antiinflamatoria.

Estudios en humanos muestran que el consumo de Chía también disminuye la concentración de lípidos sanguíneos, en especial de triglicéridos. Los estudios de nutrigenómica muestran que el ácido alfa linolénico es capaz de unirse directamente al factor de transcripción PPAR alfa y de este modo estimular la expresión de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos. Se ha demostrado que los ácidos grasos son ligandos naturales del PPAR alfa, sin embargo entre mas

dobles ligaduras tengan estos tienen una mayor afinidad por el PPAR alfa. Como se conoce, el ácido alfa linolénico posee dos dobles ligaduras, lo que lo hace afín a este factor de transcripción y por lo tanto estimula en mayor grado la oxidación de ácidos grasos. Por esta razón se explica que la Chía disminuya la concentración de triglicéridos en suero.

### **Nopal**

El nopal es un alimento típico de la dieta en México. El nopal es una cactácea de la especie *Opuntia ficus-indica*, el cual tiene una composición particular, siendo más del 80% agua y el resto son fibra dietaria, hidratos de carbono complejos, posee algunas vitaminas, en especial vitamina C y contiene polifenoles como la quercetina, kaempferol e isorramnetina. Históricamente, el nopal ha sido consumido por las culturas prehispánicas en México y es parte del símbolo nacional. Se han atribuido propiedades benéficas del nopal para la salud, sin embargo estas se han demostrado en las últimas dos décadas.

El consumo de nopal disminuye la elevación de los picos postprandiales de glucosa, después del consumo de un alimento en personas que presentan síndrome metabólico. Estudios de nutrigenómica en animales de experimentación muestran que a pesar del consumo de una dieta alta en grasa, la adición del nopal mantiene una sensibilidad adecuada a la insulina. Además se ha demostrado que el nopal reduce la expresión del factor de transcripción SREBP-1 e incrementa la expresión del factor PPAR alfa en el hígado. En consecuencia se produce una disminución de la lipogénesis hepática asociada con un incremento en la oxidación de ácidos grasos. Como resultado, los animales no acumulan grasa en el hígado, evitando el desarrollo de hígado graso.

### **Portafolios Dietarios**

Como se ha mencionado previamente, los alimentos contienen nutrimentos que les pueden proporcionar propiedades funcionales, muchas de ellas a través de mecanismos establecidos por la nutrigenómica. De ahí se ha derivado el concepto de alimentos funcionales, los cuales son alimentos que además de aportar un valor nutricional tienen un beneficio para la salud. En años recientes algunos grupos de investigación hipotetizaron que el uso de una combinación de alimentos funcionales con mecanismos moleculares de acción sobre aspectos comunes metabólicos pudiera ser utilizado como estrategia para mejorar alteraciones metabólicas que se presentan en ciertas enfermedades.

El primer grupo en el mundo que utilizó esta estrategia fue la del doctor David Jenkins de la Universidad de Toronto en Canadá en donde utilizaron la combinación de cuatro alimentos que incluyen a la proteína de soya, la avena, las almendras y los compuestos bioactivos denominados fitoesteroles integrados a mantequilla, en pacientes con colesterol elevado, condición conocida como hipercolesterolemia.

El mecanismo molecular de acción de los cuatro alimentos incide sobre la regulación de expresión de genes involucrados en la biosíntesis y transporte de colesterol en el organismo. Los resultados mostraron que después de dos meses de consumo de este portafolio dietario se presentó una disminución del colesterol total y del colesterol LDL en estos sujetos. Posteriormente estudios en México establecieron que el consumo de un portafolio dietario conteniendo proteína de soya y fibra soluble, redujo también las concentraciones de colesterol en sujetos hipercolesterolemicos además de una reducción en la concentración de triglicéridos circulantes. Interesantemente, la disminución en la concentración de colesterol no fue la misma para todos los sujetos.

En algunos la reducción fue de menos de un 5%, en otros no mayor al 10% y en otros entre el 10% y el 30%. Esto indica que existen factores que hacen a los individuos más respondedores a los tratamientos con portafolios dietarios que otros. Para explicar esta variabilidad individual, la

genómica nutricional tiene además de la nutrigenómica otra rama que es la nutrigenética, la cual puede dar explicación a las diferencias observadas en las respuestas metabólicas de los individuos a la dieta.

La nutrigenética estudia como las variaciones genéticas, especialmente las de un solo nucleótido llamadas polimorfismos, hacen que un individuo pueda tener una respuesta diferente a un nutrimento en comparación con otro. Por ejemplo si en una posición de un gen en lugar de una base común, por ejemplo adenina, en algún otro individuo en dicha posición se encuentre otra base que no sea esta. Esto puede hacer que un aminoácido que se encuentre codificado por un triplete de bases ahora codifique para otro, pero que tengan características químicas semejantes o no. En otros casos el cambio de esta base se puede localizar en la región promotora o regulatoria de un gen lo que puede alterar la unión de factores de transcripción que regulan la expresión de genes específicos. Esto puede cambiar la afinidad de un elemento de respuesta para un factor de transcripción teniendo como consecuencia o un aumento o un disminución en su capacidad de activar la transcripción.

Para que estas variaciones sean consideradas como polimorfismos de un solo nucleótido también llamados SNPs (por sus siglas en inglés single nucleotide polymorphisms), deben presentarse en al menos el 1% de la población, y que no causen enfermedades debido a la falta de producción de la proteína o producción alterada de esta que no tienen actividad biológica.

Se conoce ahora que la variabilidad en la respuesta de los individuos al portafolio dietario de proteína de soya y fibra soluble se debe en parte a un polimorfismo que se presenta en el gen ABCA1. Este gen codifica para una proteína cuya función esta involucrada en lo que se conoce como transporte reverso de colesterol. Este transportador se encuentra presente en varios tipos celulares, entre ellos los hepatocitos que son células hepáticas, en el páncreas, o en los macrófagos entre otros. Su función es la de remover el exceso de colesterol de estas células y transferirlo a acarreadores de colesterol presentes en la circulación sanguínea que se conocen como lipoproteínas de alta densidad o HDL (por sus siglas en inglés high density lipoprotein).

Estas lipoproteínas se encargan de transportar el exceso de colesterol de los diversos órganos en el cuerpo hacia el hígado en donde es procesado para ser eliminado a través de la bilis. El polimorfismo detectado en los sujetos respondedores a la dieta se conoce como ABCA1 R230C. En este polimorfismo se presenta un cambio de una citosina por una timina en la posición 1001 del transcrito, que origina un cambio de una arginina (R) por una cisteína (C) en la posición 230 de la proteína (R230C). Interesantemente, los sujetos que presentan el polimorfismo tienen bajas concentraciones de colesterol HDL, lo que les da un mayor riesgo de tener enfermedad cardiovascular, sin embargo son los que mejor responden al tratamiento con el portafolio dietario incrementando la concentración de colesterol HDL, dándoles una mayor protección cardiovascular.

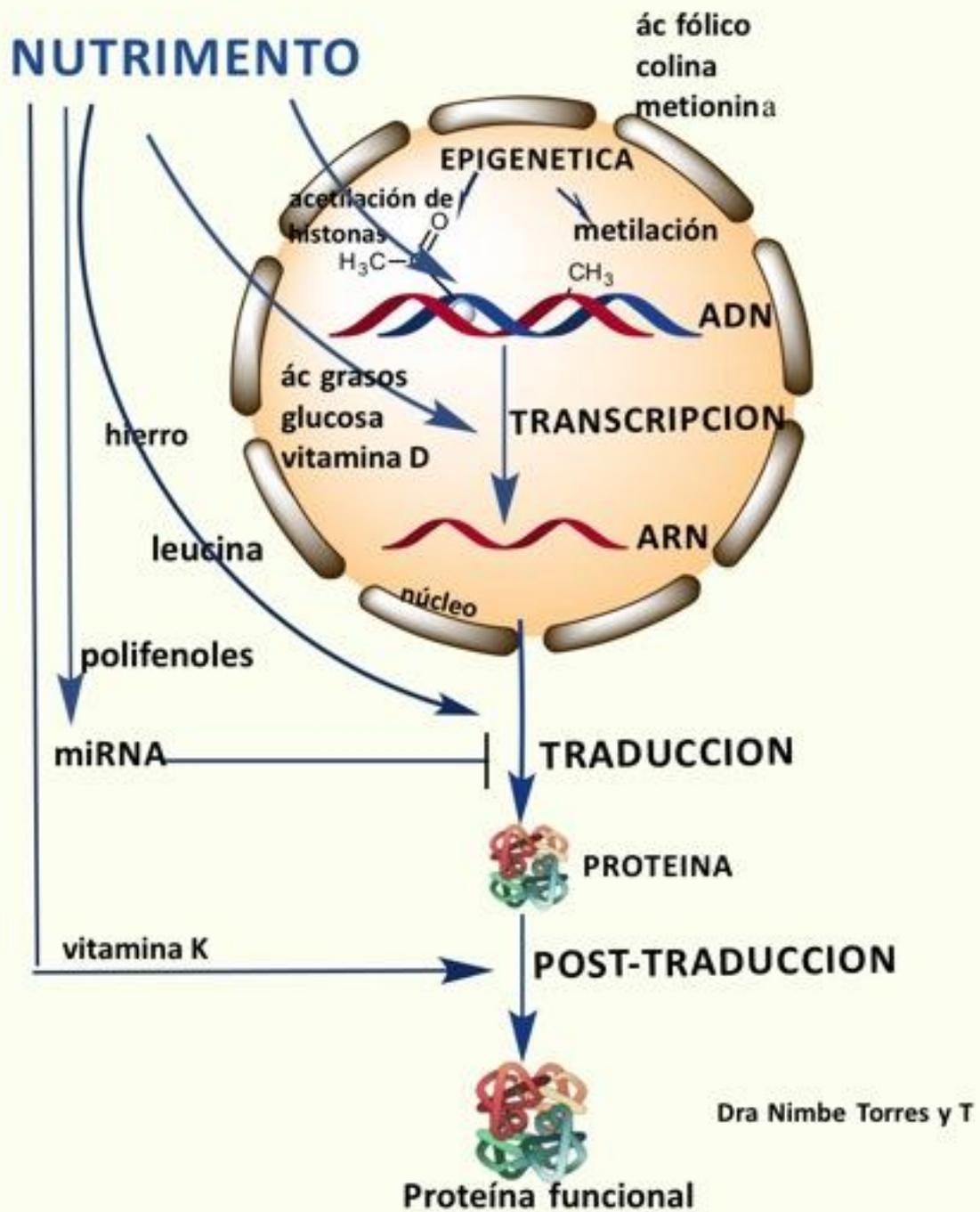
Durante el desarrollo de la obesidad se presenta en estos individuos lo que se denomina síndrome metabólico. Este síndrome se determina a partir de la presencia de una circunferencia de cintura aumentada, hipertensión, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y concentraciones de colesterol HDL bajas. Cuando se realiza una intervención adecuada para disminuir el sobrepeso, las alteraciones que se presentan en el síndrome metabólico se revierten.

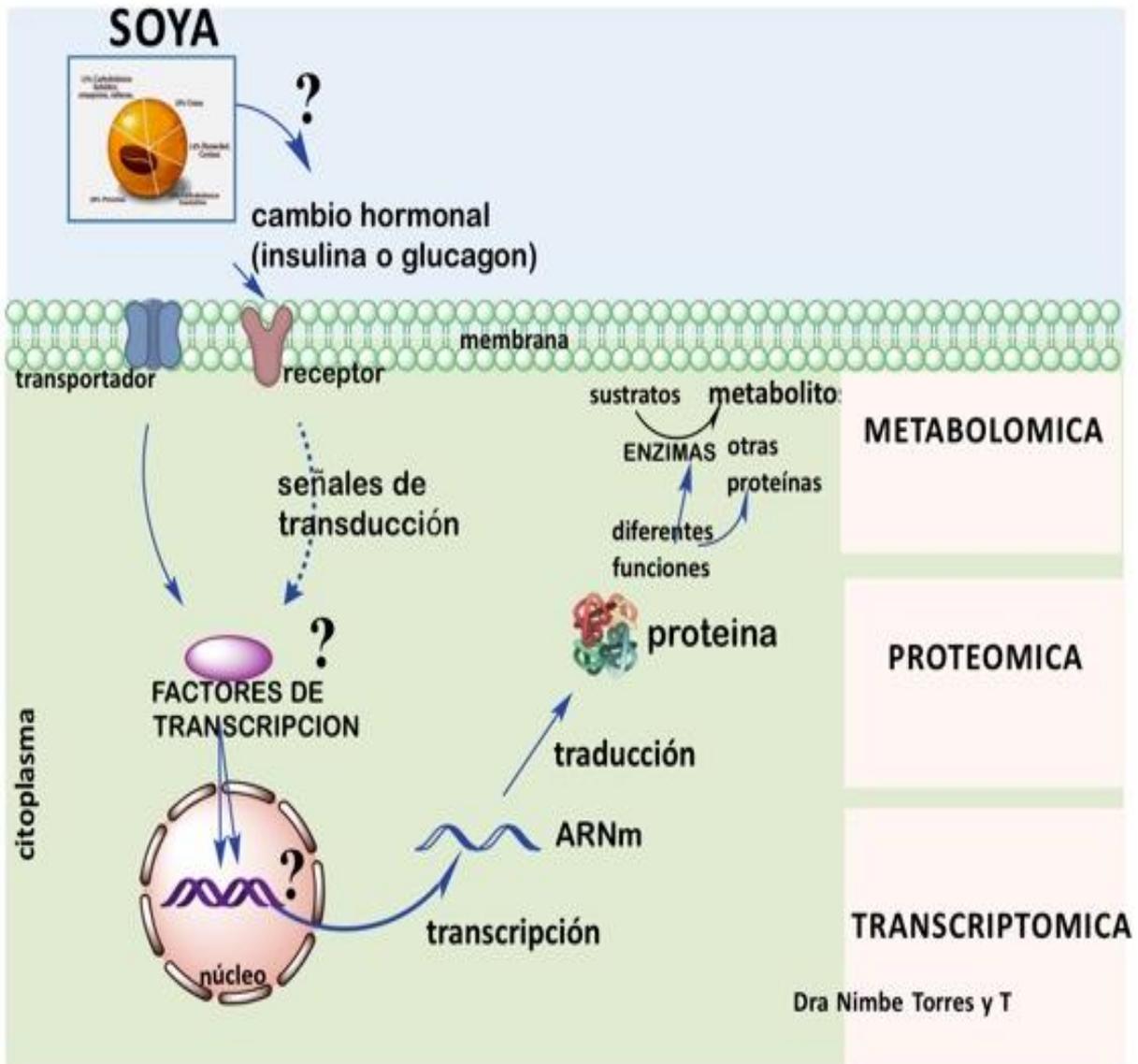
Sin embargo, si estas alteraciones no se controlan se presentará en estos individuos diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular cuyas alteraciones son irreversibles. Se ha desarrollado un portafolio dietario para mejorar las alteraciones de los parámetros bioquímicos en personas con síndrome metabólico.

La combinación de alimentos funcionales utilizados es la proteína de soya, en nopal, la semilla de Chía y la avena. Se ha demostrado que el consumo de este portafolio por dos meses disminuye las concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos, he incrementa la concentración de colesterol HDL, con lo que se revierten las anomalías del síndrome metabólico y mejoran el pronóstico del paciente para que no desarrolle diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular . Estos efectos ocurren debido a la regulación molecular de expresión de genes del metabolismo de los lípidos y de la glucosa como ha sido mencionado previamente a través de los estudios de la nutrigenómica.

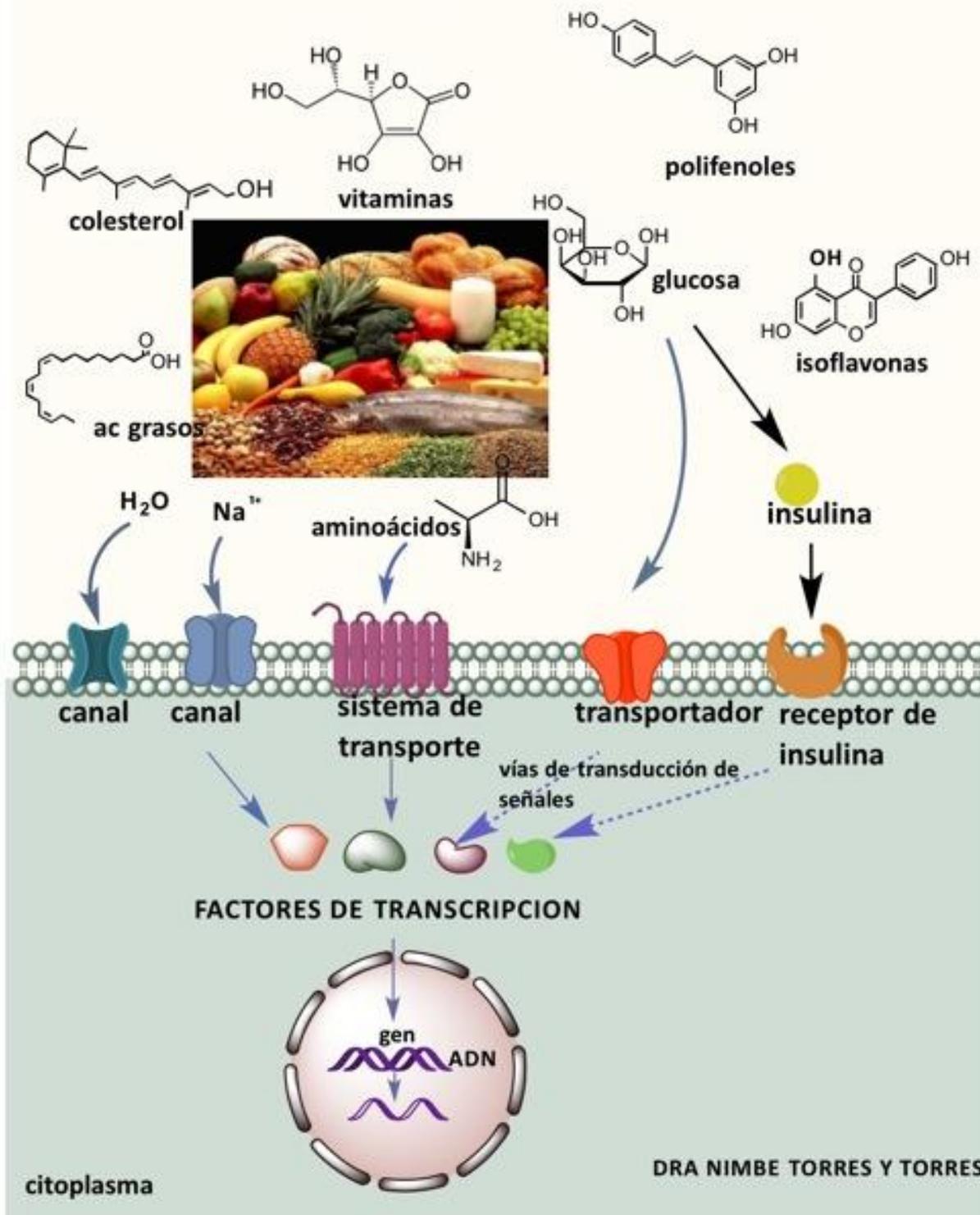
Finalmente es importante el entender que varios de los beneficios de un portafolio dietario pueden estar asociados a modificaciones que ocurren en la microbiota. Como se ha establecido, la microbiota tiene la capacidad de generar metabolitos que influirán en mecanismos bioquímicos y de expresión de genes que pueden tener consecuencias benéficas o nocivas para el organismo. El tipo de microbiota estará asociada con el estado fisiológico del individuo, de la dieta que consuma y recientemente se ha sugerido que ésta dependa de variantes genéticas de polimorfismos específicos. Investigación actual se lleva acabo en este campo para entender dichas interacciones.

## RESULTADOS





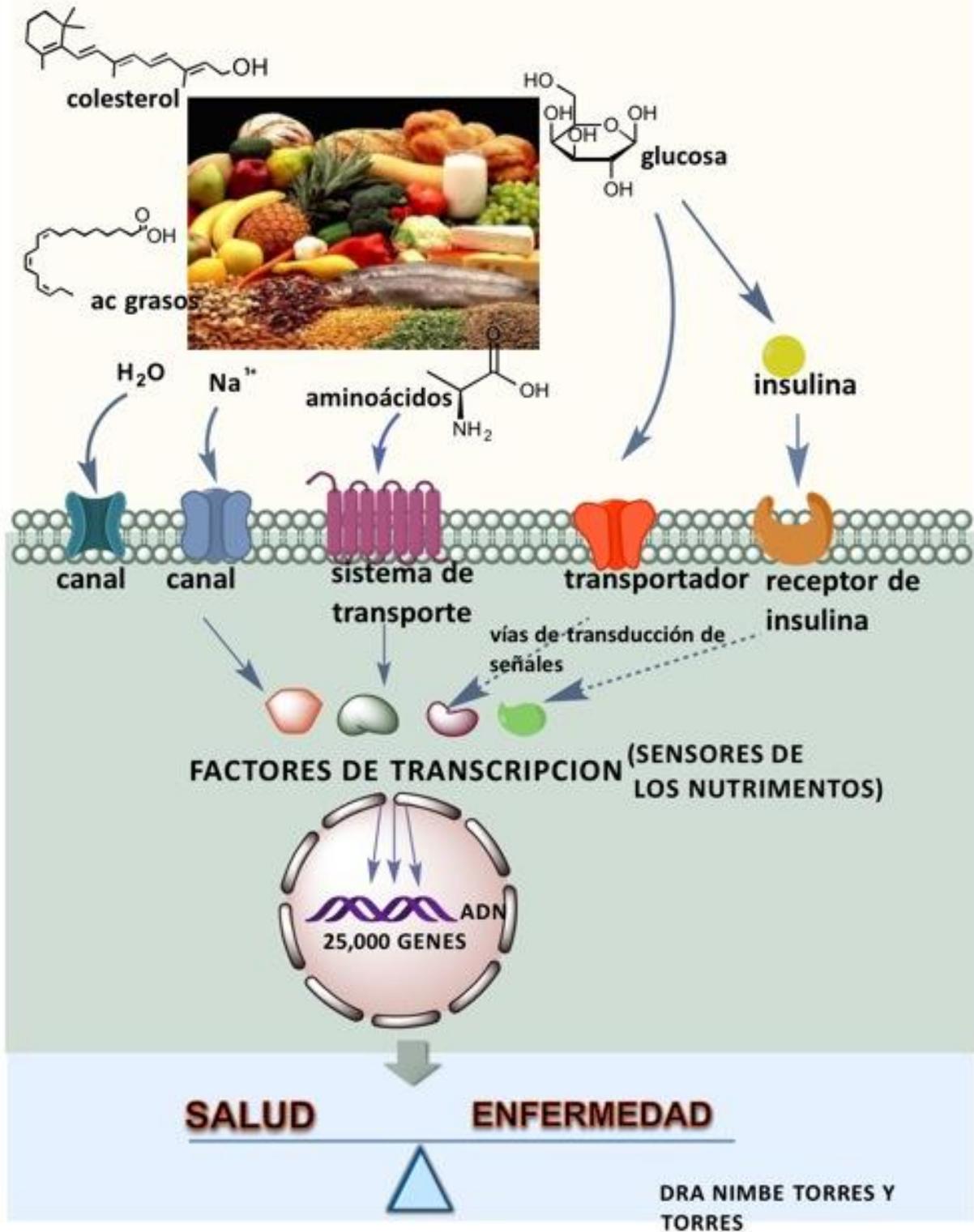
## NUTRIMENTOS y COMPUESTOS BIOACTIVOS

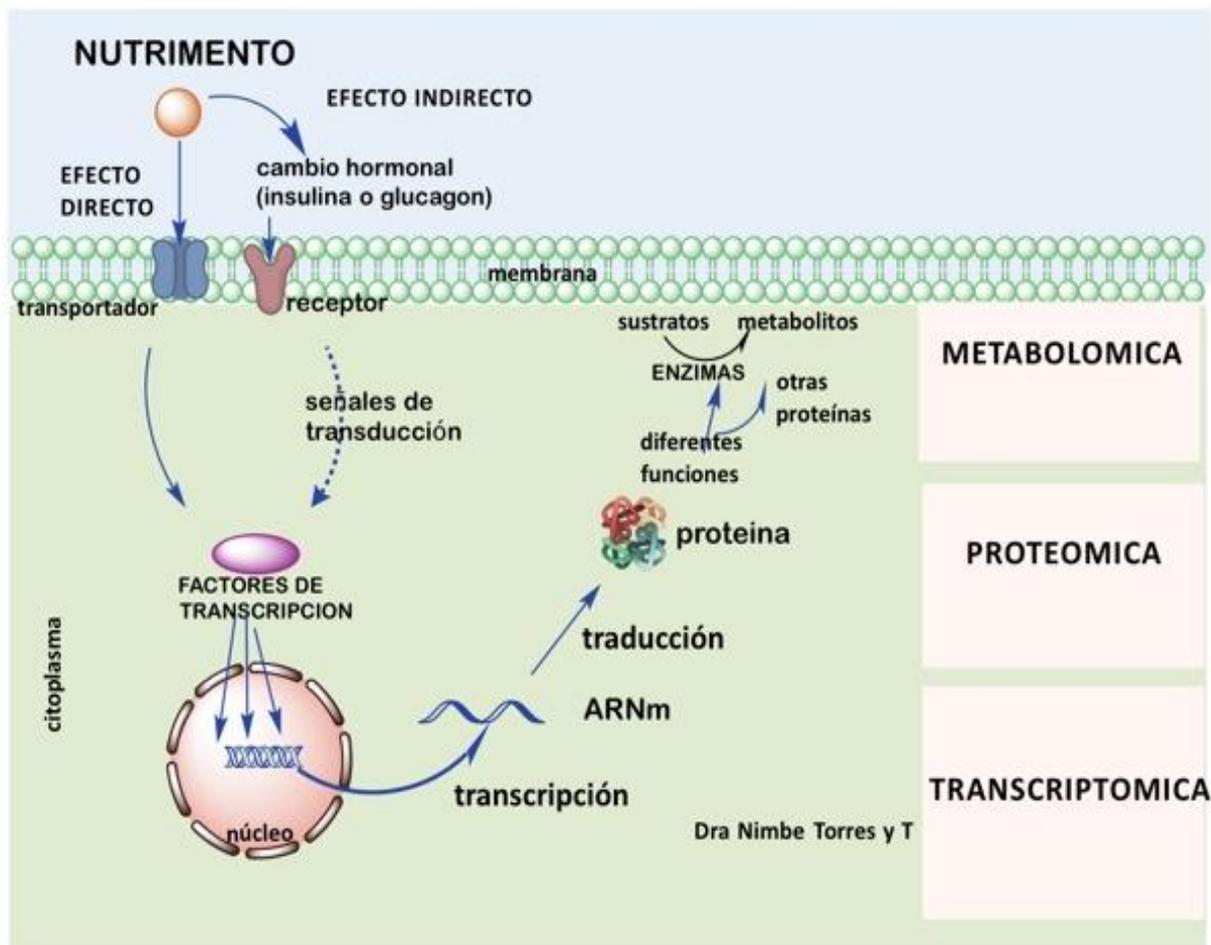


DRA NIMBE TORRES Y TORRES



## NUTRIMENTOS (SEÑALES)





**Tabla 1. Factores de transcripción regulados por nutrientes**

Nutriente	Factor de transcripción
Ácidos grasos poliinsaturados	PPARs, HNF4, SREBP-1
Glucosa	CHREBP, SREBP-1
Colesterol	LXR, SREBP-2
Aminoácidos	CREBP, HNF-4
Vitamina A	RXR

## CONCLUSIÓN

La evidencia descrita claramente fundamenta que el conocimiento de los mecanismos de acción de los nutrientes a través de la nutrigenómica permitirá desarrollar nuevas estrategias dietarias para el tratamiento y prevención de enfermedades crónico degenerativas como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. El uso de la combinación de alimentos funcionales con mecanismos de acción que permitan la activación de genes específicos, podrán ser utilizados como una estrategia adecuada, de bajo costo, con el uso de alimentos regionales y que no producen efectos colaterales como los de los medicamentos para mejorar la respuesta metabólica de un individuo.

Por otro lado los estudios utilizando las herramientas de la nutrigenómica, permitirán recomendar a la población el consumo de alimentos que tengan propiedades adicionales a las nutricionales para prevenir alteraciones metabólicas que en un futuro se traduzcan en la aparición de enfermedades crónico degenerativas.

Finalmente, es importante el entender que los mecanismos de transcripción de genes regulados por factores de transcripción dependen de cambios epigénéticos de la cromatina. Se ha caracterizado que la acetilación de las histonas permite la transcripción de los genes. Sin embargo, regiones del genoma hipoacetiladas producen una cromatina compacta que no permiten la transcripción de genes. Interesantemente estos mecanismos epigenéticos pueden estar modulados por factores dietarios, por lo que puede producir cambios en la expresión de genes sin necesidad de que ocurran variaciones en la secuencia del genoma.

Con este trabajo se muestra la gran importancia de la interacción de los genes con los nutrimentos para mantener la homeostasis en el organismo, y que un desequilibrio en esta interacción incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Bowman B. A, Russell B. M (2001), Present Knowledge in Nutrition. ILSI Press, Washington DC. 8va ed.

Michael M. Cox, Jeniffer A. Doudna, Michael O'Donnell (2012), Molecular Biology. W.H. Freeman, New York, 1ra ed.

Nelson D. L, Cox M. M (2008), Principles of Biochemistry. W.H. Freeman and Company, New York, 5ta Ed.

Pangiotou G, Nielsen J (2009), Nutritional Systems Biology: Definitions and Approaches. Annual Review of Nutrition, Annual Reviews Inc.

Torres, N., Bourges, H., y Tovar, A.R 1996), Regulación de la expresión génica por nutrimentos. Arch. Latinoam. Nutr.

Tovar A, Torres N (2007), La nutrigenómica y la nutrigenética, en Cuadernos de Nutrición, México, D.F.

## **DOCUMENTOS DE INTERNET**

The European Nutrigenomics Organization (NuGO). <http://www.nugo.org/everyone>