



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y
Toxicología
Chile

Sanhueza C., Julio; Valenzuela B., Alfonso
**NUTRIGENÓMICA: REVELANDO LOS ASPECTOS MOLECULARES DE UNA NUTRICIÓN
PERSONALIZADA**

Revista Chilena de Nutrición, vol. 39, núm. 1, marzo, 2012, pp. 71-85

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46922456008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

NUTRIGENÓMICA: REVELANDO LOS ASPECTOS MOLECULARES DE UNA NUTRICIÓN PERSONALIZADA

NUTRIGENOMICS: REVEALING MOLECULAR ASPECTS OF A PERSONALIZED NUTRITION

Julio Sanhueza C. (1), Alfonso Valenzuela B. (1,2)

(1) Laboratorio de Lípidos y Antioxidantes,
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
(2) Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

ABSTRACT

Modern nutritional science has been helped by a number of disciplines of a molecular nature including nutrigenomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. Together, these disciplines will make possible to find the nutritional footprint more appropriate for a given population, ethnic group, race, or more specifically to generate a personalized diet, according to the genetics and/or the phenotype of individuals. The expression of genes (transcriptomics) involves the synthesis of a few thousand of proteins (proteomics), which determine the phenotype of the individual producing a number of metabolites (metabolomics) that could be detected in different fluids of the body, but which also represent the work of a whole organization in homeostasis or outside it. No doubt, as the components of food affects the sequence transcriptomics, proteomics and metabolomics, the study of these disciplines is a research field that may allow us to have a comprehensive database that constitutes the fingerprint of nutrition. The objective of this article is to review some of the important aspects of how nutrients are involved in nutrigenomics.

Key words: nutrigenomics, gene expression, nutrients.

Este trabajo fue recibido el 19 de Julio de 2011 y aceptado para ser publicado el 30 de Diciembre de 2011.

INTRODUCCIÓN

El genotipo, que representa a todos los genes de un individuo, más la acción del ambiente, constituye el fenotipo. El ambiente puede ir cambiando a través del tiempo, con lo cual su acción sobre los genes también cambia, lo que se traduce en una modificación del fenotipo (1), que se conoce como la variabilidad genotípica y fenotípica.

El impacto del medio ambiente puede ser externo y/o interno; el efecto externo está determinado por la temperatura, cantidad de luz, humedad ambiental, cantidad de gases contaminantes, presión atmosférica, entre otros. El efecto interno está determinado principalmente por la dieta (2). La dieta tiene efectos diversos sobre los distintos individuos y el estudio de estos efectos ha

conducido al desarrollo de las ciencias “ómicas”, las que encabezadas por la “genómica” posteriormente han derivado en la “transcriptómica”, la “proteómica” y la “metabolómica” y cuyo conjunto aplicado a la nutrición es la “nutrigenómica”.

Los nutrientes que a diario y durante varias veces al día ingresan al organismo determinan expresiones de la nutrigenómica y de la nutrigenética. La nutrigenómica implica entender cómo los componentes de la dieta afectan la expresión de los genes, es decir, qué genes son inducidos y cuales son reprimidos frente un determinado nutriente. La nutrigenética, se ocupa de entender el cómo responden los genes frente a una dieta determinada, teniendo en cuenta la variación en la población y sobre todo la individual. En este punto debe tenerse en

cuenta el rol que cumplen los polimorfismo de un sólo nucleótido y por otro lado los efectos epigenéticos, que sin duda influyen en todos los niveles, es decir en la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica.

La nutrigenómica nos permite una mejor comprensión de cómo la nutrición influye en las vías metabólicas y el control homeostático (3), cómo se modifican estos controles en la fase temprana de una enfermedad relacionada con la dieta (3) y en qué medida la sensibilización de los genotipos individuales contribuyen a producir enfermedades (4). Los macronutrientes, micronutrientes y los componentes bioactivos que no son nutrientes (flavonoides, polifenoles, colorantes, espesantes, antioxidantes, saborizantes, plaguicidas, entre otros), pueden participar, en asociación con factores endocrinos y paracrinis, en la regulación de la expresión génica en respuesta a cambios en la cantidad y/o tipo de nutrientes de la dieta consumida, con efectos benéficos o dañinos para la salud (5 - 7).

La investigación en las ciencias “ómicas” se ha orientado a encontrar un perfil marcador que sea representativo de los cambios observables en la población o en el individuo en relación a la ingesta de determinadas sustancias. Sin embargo, este punto tiene varias preguntas sin respuesta. La presente revisión analiza los fundamentos científicos de la nutrigenómica y el impacto de los nutrientes en la expresión de los genes.

DE LOS NUTRIENTES A LOS GENES

La expresión de los genes sigue una secuencia conocida como el “dogma central de la biología molecular” (figura 1). En ella se observa la relación de la

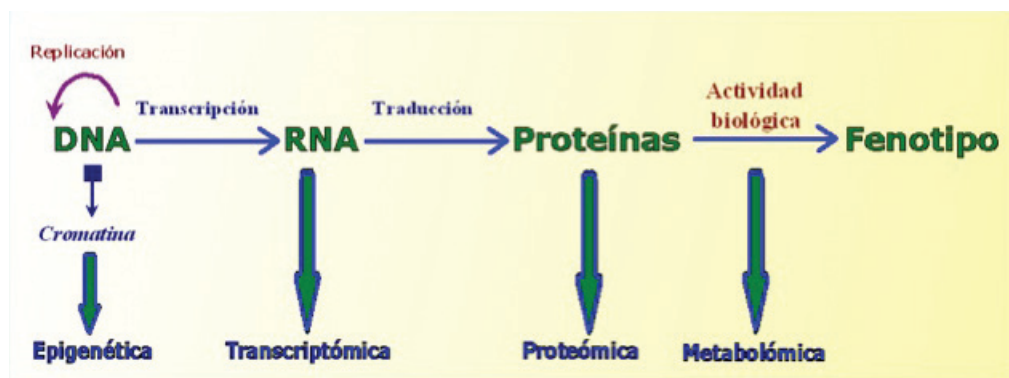
expresión génica con las disciplinas “ómicas” generadas en el último tiempo. El medio ambiente puede actuar en tres niveles: sobre el DNA, sobre los RNAs y sobre las proteínas, con implicancias en un rasgo genético visible. Estos eventos pueden modificar el fenotipo, con cambios a nivel de la cromatina que pueden implicar que se “re-modele” o se “reprograme” la expresión de determinados genes y donde ciertas regiones de los cromosomas se comportan como silenciadoras o estimuladoras, las que pueden ser modificadas tempranamente en la vida (8). Así, se ha demostrado que la ingestión de colina, metionina y de folatos, modifica la metilación de histonas del DNA y que puede influir en el peso de nacimiento (9). Estos cambios no genéticos, o epigenéticos, los experimentan especialmente la histona H3 y la cohesina, una proteína que mantiene la integridad del cromosoma. Esto contribuye a la diversidad de fenotipos observados en los diferentes tipos de células humanas. Se han descrito más de 100 distintas modificaciones de las histonas, lo que ha llevado a proponer la hipótesis sobre el “código de las histonas” (10).

Las marcas epigenéticas que ocurren en forma individual tienen efectos aditivos y sus puede influir el tamaño modificaciones contribuyen a la estabilidad del genoma (11-13). Un cambio epigenético común es la metilación de las citosinas del DNA, catalizada por las enzimas DNA metiltransferasas. Las metilaciones anormales del DNA producen numerosos trastornos, que van desde el lupus eritematoso sistémico a la esquizofrenia (14).

Otro cambio epigenético con remodelación de la cromatina, incluye la acetilación, fosforilación, ubiquiti-

FIGURA 1

Dogma central de la biología molecular y su relación con las "ciencias ómicas".



nisación y ADP ribosilación de las histonas, lo modifica el acceso a la maquinaria de transcripción (15). Un ejemplo, es el efecto epigenético que el medio ambiente produce sobre la glándula mamaria de vacas productoras de leche y que aumenta su producción (16). Otras modificaciones epigenéticas son realizadas por RNAs no codificantes (conocidos como microRNAs o miRNA) que se estima regulan el 30% del genoma humano (17). La dieta contiene componentes que modifican la formación de miRNAs específicos los que pueden bloquear o inducir un crecimiento canceroso. El fitoestrógeno ginesteina, un polifenol abundante en la soya aumenta los niveles de miRNA y con ello un efecto anticarcinogénico en los tejidos (18). El ácido retinoico, presente en diferentes verduras, tiene efectos anticarcinogénicos al disminuir miRNAs que son inductores de procesos tumorales (19). Ciertos miRNA disminuyen en presencia de folatos y se sobreexpresan en ausencia de estos siendo responsables de producir células de la línea leucémica (20).

Además, los nutrientes pueden regular la expresión génica a través de proteínas específicas que interactúan con el DNA y/o a través de modificaciones post-transcripcionales o post-traduccionales (21). La regulación se puede producir a nivel de los RNAm durante el procesamiento que extrae los intrones y empalma los exones (22, 23). Estos efectos regulatorios resultarían de la interacción de estas moléculas con diferentes nutrientes, cuya acción final podría ser potencialmente preventiva y/o terapéutica (24, 25). La modificación experimentada en la transcripción y que puede ser mediada por los alimentos constituye la transcriptómica (figura 1), definida como la disciplina que se ocupa de detectar el patrón

de expresión de los diversos RNAm que conforman la información del genoma.

CONTROL DE LA TRANSCRIPCION Y LOS RECEPTORES NUCLEARES

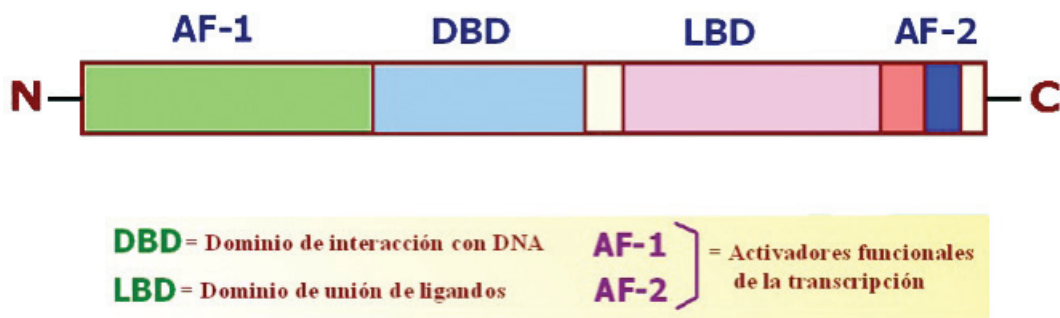
Los receptores nucleares (RN) que controlan la expresión de los genes son proteínas que pueden asociarse a diversos ligandos (glucocorticoides, mineralocorticoides, hormonas sexuales, hormonas tiroideas, entre otros). Hoy se agrupan en receptores “endocrinos”, “receptores huérfanos” (orphan receptors), debido a que se desconocen sus ligandos y en “receptores huérfanos adoptados” (adopted orphan receptors), para los que se han identificado sus ligandos. Los últimos se encuentran preferentemente en el núcleo y suscitan un gran interés biomédico y farmacológico (26-28).

Un RN típico contiene un dominio de interacción con el DNA (DBD), otro para interaccionar con un ligando (LBD) y otros para interaccionar con activadores funcionales de la transcripción (AF). Los RN se unen a sectores del DNA conocidos como elementos de respuesta (RE), a activadores y/o inhibidores y a ligandos específicos (27).

Los RN más comunes son los receptores de proliferadores peroxisomales (PPARs), los receptores X farnesoides (FXRs), el receptor hepático X (LXR), los receptores de ácido retinoico (RXRs), el factor nuclear hepático (HNF) y el receptor de hormonas esteroidales (SREBP) en sus diferentes isoformas. La figura 2 esquematiza la estructura de un RN nuclear con sus respectivos dominios de interacción. Los PPARs han sido, probablemente, los RN más estudiados, identi-

FIGURA 2

Estructura general de un receptor nuclear.



Modificado de (28).

cándose elementos de respuestas para la mayor parte de los PPARs conocidos (29). Se han realizado estudios comparativos de la funcionalidad de PPARs en varias especies (*Homo sapiens*, *Mus musculus*, *Rattus norvegicus* y *Saccharomyces cerevisiae*) dado el estado altamente conservado de estas proteínas (30).

Los PPARs pueden interactuar con carbohidratos, lípidos y proteínas y con algunos aminoácidos. Los PPARs que tienen relación con el metabolismo de los lípidos tienen un mecanismo regulatorio muy conservado en la mayor parte de las especies (31). La figura 3 resume la relación entre los nutrientes y los principales RN con los cuales actúan como ligandos.

EFFECTO DE LOS NUTRIENTES SOBRE LOS FACTORES DE TRANSCRIPCION

Ácidos grasos

Varios ácidos grasos ejercen efectos reguladores a través del receptor nuclear kappa b (NF-κB). Este recep-

tor contiene el trímero p50, p65 y el factor IκB. Cuando se fosforila el monómero IκB, el dímero resultante se traslada desde el citoplasma al núcleo, interactuando con genes específicos, cuyos productos de transcripción participan en procesos de inflamación o son factores promotores de necrosis o de hiperglicemia (32,33). Los ácidos grasos saturados activan a NF-κB y por lo tanto producen respuestas negativas, en cambio los ácidos grasos mono y poliinsaturados inhibe esta activación, lo que se traduce en una disminución de los trastornos cardiovasculares (34).

Se ha observado que el ácido docosahexaenoico (22:6 n-3, DHA) y el ácido eicosapentaenoico (20:5 n-3, EPA) ejercen su acción a través de la interacción con receptores del tipo PPAR, HNF-4, LXR, RXR y SREBP 1c, con lo cual generan respuestas reguladoras (35). El DHA está estrechamente relacionado con la protección del sistema nervioso ya que a través de la activación del PPAR-γ disminuye la producción de

FIGURA 3

Nutrientes y su relación como ligandos de factores nucleares.

Nutrientes	Componente	Factor Nuclear
Grasas	Ácidos grasos Colesterol	PPARs, SREBPs, LXR, HNF4, ChREBP SREBPs, LXR, HNF4, FXR
Carbohidr.	Glucosa	USFs, SREBPs, ChREBP
Proteínas	Aminoácidos	C/EBP α, β
Vitaminas	Vitamina A Vitamina D Vitamina E	RAR, RXR VDR PXR
Minerales	Calcio Hierro Zinc	Calcineurina/NF-ATs IRP1, IRP2 MIF1
Otros componentes	Flavonoides Xenobióticos	ER, NF-κB, AP1 CAR, PXR

Modificado de (120)

PPARs= proliferadores peroxisomales; SREBP= proteínas que unen elementos de respuesta a esteroides; LXR= receptor X hepático; HNF4= factor nuclear hepático 4; ChREBP= proteínas que unen elementos de respuesta a carbohidratos; FXR= receptor X farnesóide; USF= factor que estimula lectura río arriba; CEBPs= proteína que une elementos de respuesta de aumentadores CCAAT; RAR= receptor de ácido retinoico; RXR= receptor X retinoico; VDR= receptor de vitamina D; PXR= receptor X de pregnano; NF-ATs= receptor nuclear de células T activadas; IRP1 y 2= proteínas reguladoras de hierro; MIF1= factor de transcripción que responde a minerales; ER= receptor de estrógenos; NF-κB= receptor nuclear kappa B; AP1= Activador de proteínas; CAR= receptor constitutivo de andrógenos.

citoquinas inflamatorias, como IL-2 (36, 37). Además, el DHA inhibe la expresión del RNAm de CD4 y CD25 mediante señales extracelulares reguladas por kinasas (38). Adicionalmente, permite la regulación de genes para el desarrollo del hipocampo (39). Se ha observado que una menor actividad del gen que expresa la enzima fosfatidil etanolamina-N-metiltransferasa (PEMT), produce una menor incorporación de DHA a los fosfolípidos de las células del hipocampo (39). Hoy se sabe que el gen de PEMT presenta un gran polimorfismo, lo que implica una respuesta no uniforme al DHA y por lo tanto una incorporación variable del ácido graso a los fosfolípidos del hipocampo, modificando la función de este segmento cerebral (39).

El EPA modula a los RN; LXR, FXR, HFN 4- α y PPARs, con lo cual tienen un amplio rango de acción ya que de esta forma puede modular el metabolismo de lípidos y de carbohidratos (40). En estudios sobre esteatosis hepática, se descubrió que el EPA disminuye la esteatosis de manera independiente a su interacción con el PPAR- α , esto se traduce en una menor captación de ácidos grasos y una mayor hidrólisis de triglicéridos intrahepáticos (41). El EPA modula diferencialmente la adipogénesis y reduce el tamaño de la gota lipídica en los adipocitos, debido a que disminuye la expresión del PPAR- γ (42), y aumenta la expresión del gen de la enzima lipasa hormona sensible, lo que acelera la movilización de triglicéridos desde los adipocitos (42). Esto se traduce en una menor formación de adipocitos y en un menor contenido de grasa en ellos (42). El EPA disminuye la expresión de los genes de la enzima hidroximetilglutaril CoA reductasa, clave en la síntesis de colesterol y la expresión de los genes del receptor de LDL (42, 43). Otro efecto beneficioso del EPA se ha observado en individuos con caquexia provocada por el cáncer pancreático. Una dosis diaria de 1,5 g/día de EPA, aminora la sintomatología caquética (44). El EPA disminuye la síntesis de las IL-1 y IL-6 y del TNF, el que actúa como inductor de proteólisis (45). Al cabo de dos meses de ingesta de EPA, los pacientes muestran un discreto aumento de peso (46).

Otro ácido graso muy estudiado por sus efectos en la salud es el ácido linoleico conjugado (CLA) en sus diferentes formas isoméricas, aunque sus efectos son controversiales (47 - 49). En relación a sus efectos benéficos, se ha demostrado que el CLA modula el peso corporal, puede prevenir el desarrollo de ciertos tipos de cáncer, protege al desarrollo de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular (50). Sus efectos están relacionados con la interacción con RN, particularmente con NF-kB, PPARs y SREBP. Molecularmente el isómero 10t, 12c del CLA es capaz de inhibir al NF-kB

(51) y los isómeros 9c, 11t y 10t, 12c pueden activar tanto al PPAR- α como al PPAR- γ (51) y a receptores del tipo SREBP (52). En general, el tipo de RN con el que interacciona este ácido graso es isómero y tejido dependiente. Se ha observado que una dieta con CLA disminuye la liberación de mediadores de inflamación inducida por lipopolisacáridos. Este efecto se debe a la activación de PPAR- γ , lo que se traduce en una menor expresión de los receptores tipo 4 de linfocitos T (TLR4) que se encargan de detectar a los lipopolisacáridos (53).

Ratones alimentados con dietas altas en grasas muestran aumento de la expresión del receptor NF-kB en el tejido adiposo, siendo este efecto más evidente en las hembras que en los machos, lo que se traduce en un fenotipo de inflamación y de intolerancia a la glucosa (54). Adicionalmente, la exposición al ácido linoleico (18:2 n-6) en altas cantidades (90 μ mol/L) aumenta el estrés oxidativo e induce daño al endotelio capilar, debido a un aumento de la actividad de los receptores NF-kB, (55). La distribución de la grasa en la forma de adiposidad superior e inferior se relaciona con el tipo de grasa que contiene la dieta. En ratones, se observó que el consumo de ácidos grasos de cadena media (TCN) favorece un fenotipo inflamatorio y disminución del metabolismo oxidativo, mostrando que la adiposidad superior es muy sensible a la relación TCM/AGPI. Así, una dieta con TCM tiene más efectos deletéreos que promotores de la salud, mientras que para los que presentan obesidad inferior, esta misma dieta tiene efectos benéficos (56).

En una intervención dietaria personalizada debería considerarse la distribución preponderante de la grasa, dado que en individuos con obesidad superior se expresan diferencialmente 239 genes, comparado con 73 que se expresan en la obesidad inferior (56). Los genes de histocompatibilidad y el de la adiponectina son diferencialmente expresados según la distribución grasa (56). Estudios de nutrigenómica han demostrado que la expresión de receptores de leptina, frente al consumo crónico de una dieta no isocalórica alta en grasas, es sexo específica, con mayor disminución de los receptores en los animales machos que en las hembras (57). Al mismo tiempo, en los machos disminuye, la expresión del PPAR- α y de la enzima carnitina palmitoil transferasa I. La disminución de receptores para leptina ocurre tanto a nivel de hipotálamo como a nivel del tejido adiposo, por lo que muchos de los efectos autocrinos y paracrinos de la leptina no se pueden efectuar, lo que puede ser la base para el desarrollo de obesidad (57). El dimorfismo sexual en la expresión del receptor de leptina, puede estar relacionado con la testosterona, ya que se ha observado que esta hormona disminuye la expresión del RNAm del receptor, al menos en células de Leydig (57, 58).

El colesterol regula la expresión de las proteínas SREBP, isoformas 1c y 2. El gen de la variedad 1c se ubica cromosoma 17 (17p11.2) (59), mientras que el de la variedad 2 se encuentra en el cromosoma 22 (22q13) (60). La proteína SERBP 1c se traslada al núcleo transformándose en nSREBP y promoviendo la expresión de las enzimas ATP citrato liasa y acetil CoA carboxilasa y del complejo ácido graso sintetasa (60). Por su parte SREBP 2 regula la expresión de las enzimas 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, farnesil difosfato sintetasa y escualeno sintetasa (61). Las isoformas 1c y 2 permiten la regulación de la expresión de genes implicados en la lipogénesis, como los genes que expresan a las enzimas málica, glucosa 6 fosfato deshidrogenada y 6 fosfogluconato deshidrogenada (61). Lo importante, es que el estado ayuno/alimentación puede influir en la regulación de SREBP, tanto en el tejido adiposo blanco, en el hígado como en el músculo esquelético. SREBP 1c puede ser inducido por LXR- α cuando se une a oxisteroles (óxidos del colesterol). Este factor de transcripción, además, regula la expresión de la enzima colesterol 7- α hidroxilasa, de la proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP), de las proteínas de transporte de colesterol conocidas como transportadores ABC (ATP binding cassette), especialmente el transportador ABCA1, que participa en el eflujo de colesterol a nivel hepático a través de la bilis (62).

Carbohidratos

Los carbohidratos modulan genes a través de los elementos de respuesta a carbohidratos (ChREBP) y así, el hígado decide si los carbohidratos van hacia una vía glucogénica o si se expresan enzimas que intervienen en la lipogénesis (63). La activación de ChREBP ocurre con altos niveles de carbohidratos y la inactivación frente a bajos niveles. En este caso ChREBP es exportado al citoplasma utilizando transportadores identificados como exportinas (64). El ChREBP incluye varios dominios funcionales, como el sitio exportador de señales nucleares 1 (NES-1) y el sitio que importa señales nucleares (NLS), que en conjunto actúan en estas funciones reguladoras (64). LXR- α y LXR- β pueden interactuar con SREBP-1c y con ChREBP y con ello regular enzimas que intervienen en el metabolismo de los lípidos. Se ha observado que la glucosa puede interactuar directamente con los LXRs, lo que lleva a postular que estos RN actuarían como sensores de glucosa (65).

Los carbohidratos también regulan la lipogénesis en el hígado mediante el factor de transcripción XBP-1 (permite la adecuada configuración de proteínas del retículo endoplasmático). La expresión de esta proteína aumenta en forma importante en ratones cuando con-

sumen una dieta rica en carbohidratos, por lo cual se postula que XBP-1 juega un rol importante en la dislipidemia humana (66).

Proteínas

Las proteínas de la dieta no ejercen una regulación directa sobre los genes, pero al quedar libres los aminoácidos (AAs), algunos regulan la expresión génica. Un bajo aporte de AAs esenciales produce una disminución de la síntesis de nor-epinefrina y de AMPc, alterando la síntesis proteica (67). Este sistema opera mediante CHOP, una proteína que se relaciona (une) con aumentadores de la expresión génica y que se activa con estímulos estresantes, como el daño al DNA (68). Junto al estrés oxidativo y la falta de AAs esenciales, se han identificado elementos de respuestas a AAs (AARE) sensibles a nutrientes (69). Los AARE también pueden regular la fase de iniciación de la síntesis de proteínas a través del factor de iniciación eIF2 α (70). Existe una expresión diferencial de diversas proteínas según sea que la madre reciba una dieta adecuada o baja en proteínas. Así, cuando recibe una dieta adecuada se expresan más las enzimas ribonucleasa, aspartato transcarbamilasa, tioredoxina reductasa, lactato deshidrogenada y el precursor de las apolipoproteínas A, mientras que con una dieta materna baja en proteínas se expresan mayoritariamente las enzimas carnitina palmitoil transferasa I y II, glutatión S transferasa, ornitina carbamoiltransferasa, aspartato transaminasa y glutamato deshidrogenada (71).

Vitaminas

Es aceptado que las vitaminas liposolubles como las vitaminas A, D, E se unen a RN modulando en forma específica la expresión de genes vinculados con el metabolismo energético (72 - 74).

La vitamina E (homólogo α -tocoferol) es conocida por su actividad antioxidante, pero en cantidades elevadas puede ser procarcinogénica (75), debido a que se metaboliza como si fuese un xenobiótico, utilizando la vía de las oxidasas de función mixta dependientes del citocromo P450 en las que activa a los citocromos CYP3A4 (75, 76) y CYP4F2 (76, 77). La activación de estos citocromos transforma al α -tocoferol en carboetil-1-hidroxicromano (CEHC), el que es conjugado con ácido glucurónico. El exceso de CEHC activa la expresión de enzimas que metabolizan drogas que se utilizan en la quimioterapia de pacientes cancerosos, con lo cual disminuye drásticamente la efectividad de dichas drogas (78).

La vitamina C (ácido ascórbico), requiere un transportador en el epitelio intestinal que es dependiente de sodio, conocido como SVCT1 (79). El gen de este

transportador es expresado de preferencia en el riñón, intestino delgado e hígado. Se ha descubierto una serie de polimorfismos para este gen en poblaciones africanas y caucásicas. Las variaciones en los efectos fisiológicos de la vitamina C frente a una misma ingesta en estas poblaciones son evidentes, por lo cual, lo que puede ser fisiológicamente aceptable para una población no lo es para otra, ya que los cambios en la expresión del gen de SVCT1 ocasionan cambios en la farmacocinética de la vitamina (80). A la luz de los estudios nutrigenéticos realizados en diferentes poblaciones, se hace necesario revisar las recomendaciones actuales de consumo para esta vitamina (80).

Estudios nutrigenómicos realizados en ratones suplementados con beta caroteno demuestran que el carotenoide estimula a los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) y activa genes relacionados con la remodelación de la matriz extracelular por las enzimas metaloproteinasas, lo que resulta en una reestructuración del citoesqueleto (81). La enzima beta caroteno mono-oxigenasa (BCMO) que metaboliza al beta caroteno, está sujeta a polimorfismos que determinan distintos estado de conversión, absorción y funcionalidad de los carotenoides en el organismo, como es el caso de la esteatosis hepática producida por deficiencia de la enzima BCMO (82). En el adipocito se expresa la enzima beta caroteno dioxigenasa (BCDO) que en conjunto con la BCMO genera una serie de metabolitos del beta caroteno que determinan la diferenciación del pre-adipocito en adipocito al interactuar con PPAR- α , PPAR- γ y RXR, induciendo, además, la expresión de proteínas desacoplantes (UCP-1) (83).

El bajo aporte dietario de ácido fólico produce la sustitución de la timina por uracilo en el DNA produciendo, además, un patrón anormal de metilaciones de la cromatina (cambios epigenéticos) (84). Por otro lado, un aporte adecuado de folatos permite la expresión de la enzima metilentetrahidrofoloreductasa (MTHFR) que es la encargada de realizar correctamente metilaciones en sectores específicos de la cromatina (85). El efecto de la variabilidad en el consumo de folatos está muy relacionado con polimorfismos en el gen de la MTHFR (84, 86), lo que cuenta de la necesidad de seguir estudiando los efectos del ácido fólico en distintas poblaciones, sobre todo considerando los diversos polimorfismos que ellas presentan (87).

Flavonoides y polifenoles

Los flavonoides comprenden una amplia familia de compuestos naturales que presentan una gran diversidad de efectos (88). La Morina tiene actividad anticarcinogénica, la que fue demostrada aportando a ratas agua

de bebida conteniendo dietilnitrosamina, un inductor de hepatotoxicidad que produce inflamación y cáncer hepático en un corto período. Los animales que consumieron 500 ppm de Morina en la dieta no presentaron hepatotoxicidad, debido a que el flavonoide inhibe a las metaloproteinas que permiten remodelación del tejido y con ello su vascularización (88). El flavonoide inhibe al receptor NF-kB-p65, involucrado en procesos inflamatorios asociados al cáncer (89). El flavonoide Floretina, que se encuentra en la manzana y que tiene una acción antioxidante disminuye, además, la actividad de las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1), los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF- α) e inhibe la acción de interleucina 1 beta (IL-1 β) (90). Con lo cual el flavonoide tendría efecto beneficioso sobre enfermedades de tipo cardiovascular, aunque no se conocen los mecanismos nucleares que operan estos beneficios (90).

Los polifenoles son compuestos bioactivos presentes en los alimentos y que pueden tener cualidades beneficiosas para la salud (91). Su efectividad se relaciona con la dosis ingerida a partir de fuentes naturales. El organismo los metaboliza mayoritariamente como xenobióticos, esto implica pérdida de su concentración y efectividad. Sin embargo, hay sinergismo entre polifenoles que por sí son beneficiosos con polifenoles que permiten una mayor biodisponibilidad de los anteriores (91). Se sabe que la biodisponibilidad de flavonoides con efectos beneficiosos mejora a nivel del cerebro mediante mezclas con polifenoles, ya que permiten una mayor permeabilidad de los flavonoides a través de la barrera hematoencefálica (92). Sin embargo, hay que considerar, también, que algunas mezclas de polifenoles pueden competir por los sistemas de detoxificación y con la biodisponibilidad de medicamentos, si al mismo tiempo hay terapia medicamentosa (91). El resveratrol, un polifenol derivado de la uva, que también se encuentra en el vino tinto, en fresas, arándanos y moras, tiene propiedades beneficiosas para la salud como antiinflamatorio, anticancerígeno, antitrombótico, entre otros. (93, 94). Se ha descubierto que puede alargar la vida, al parecer, debido a que estimula genes asociados con la longevidad que producen proteínas del tipo SirT nucleares y mitocondriales cuya función es mantener frenado el proceso de apoptosis y al mismo tiempo aumentar la resistencia a condiciones de estrés por parte de la célula (95). El resveratrol imita los efectos de la restricción calórica, aunque los mecanismos moleculares implicados no están del todo clarificados (96).

Minerales

Los minerales pueden afectar la transcripción de genes; así, la deficiencia de hierro tiene un efecto global ya que algunos genes son aumentados, otros por el

contrario, son disminuidos en su expresión (97). En el caso del epitelio intestinal, el cobre es fundamental para la movilidad de las capas de reparación de este epitelio y para ello, el metal interacciona con proteínas trébol (TFF1), las que tienen una función de acuerdo a si están en un estado de heterodímero o de homodímero. En este último estado favorecen estados tumorales y el cobre es el encargado de permitir el estado heterodímero de efecto antitumoral (97).

En el colon de ratas, el hierro y el calcio tienen efectos contrapuestos en la expresión de proteínas relacionadas con procesos carcinogénicos (98). Por un lado, el hierro aumenta la citotoxicidad carcinogénica y el calcio la inhibe, debido a la acción diferencial sobre el gen pentatraxin de la mucosa, el hierro lo inhibe en su expresión mientras que el calcio lo induce (99). Se ha demostrado que estos genes están conservados en otras especies, lo que puede tener relevancia en humanos, especialmente en relación a dietas que aportan altas cantidades de hierro y bajas en calcio (99). Por otra parte, la deficiencia moderada de cobre y hierro por largos períodos ocasiona alteraciones en el metabolismo lipídico y efectos deletéreos en el sistema cardiovascular,

siendo diferente el efecto sobre la expresión de los genes cuando la deficiencia es de cobre o es de hierro (100).

La ingesta de calcio en personas obesas disminuye el peso y la resistencia a la insulina, debido a que el adipocito aumenta la lipólisis y disminuye la lipogénesis (101, 102). Este efecto favorable está más relacionado con la ingesta del mineral en los alimentos, que con su suplementación (103).

Otro mineral que tiene efectos importantes en la fisiología orgánica es el selenio, debido a que hay varias proteínas que interaccionan con él y porque ciertos genes son regulados por el mineral. En el cáncer de próstata se ha observado que de un total de 12.000 genes escrutado, 2.500 responden al selenio en esta afección (104). En general lo hacen en grupos de genes que participan, ya sea en la supresión de tumores o en la expresión de factores de crecimiento, de invasión/adhesión celular, o de reparación del DNA, entre otros factores que en su conjunto pueden de alguna forma modular ya sea el avance del cáncer o el freno del mismo (105). La figura 4 muestra algunas de las funciones génicas moduladas por el selenio y potencialmente involucradas en el desarrollo del cáncer prostático.

FIGURA 4

Funciones génicas moduladas por el selenio potencialmente involucradas en el desarrollo de cáncer de próstata.



Modificado de (106)

NUTRIGENOMINA, GENES Y ENFERMEDADES

Muchas enfermedades tienen relación con la respuesta de los genes al exceso o a la falta de uno o varios determinados nutrientes. Así, las malformaciones del tubo neural se deben a una dieta materna deficiente en ácido fólico, vitamina B12, Zn, también a hipervitaminosis A, abusos con drogas como cocaína, anfetamina y a polimorfismos génicos como el que ocurre en el MTHFR C677T, gen de la enzima metilendihidrofolato-reductasa (106). En los aspectos dietéticos también se han observado roles paradójicos. Altos niveles dietarios de folatos pueden asociarse a defectos neurológicos estructurales cuando la dieta es baja en vitamina B12, dado que en estas condiciones se producen elevados niveles de homocisteína (106).

Respecto a la obesidad, se sabe que el gen FTO (un gen asociado a la masa grasa y a la obesidad, ubicado en el cromosoma 16 en la población caucásica) afecta la masa corporal y la ingesta de alimentos tanto en niños como en adultos. Estudios en ratones han demostrado que la expresión de este gen es abundante en el núcleo arcuato del hipotálamo y en el tejido adiposo en relación con el metabolismo de grasas (107). Se ha demostrado polimorfismo de un sólo nucleótido del gen FTO, que se ubica preferentemente en el primer exón del RNAm. Algunos polimorfismos determinan una tendencia variable a la obesidad (108). La variedad rs9939609, la más estudiada en humanos, determina que los individuos homocigotos tienen menos saciedad y mayor acumulación de grasa adiposa (109). En la población checa se ha observado polimorfismo en la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en relación a la inserción o delección de un simple nucleótido en el gen que codifica a la enzima. La disminución de la actividad de ACE lleva a exceso de adipocidad, a resistencia a insulina y además influye en una mayor ingesta de alimentos (110). El alelo identificado como D se relaciona con un incremento de la actividad ACE. Los individuos con el genotipo DD muestran una mayor prevalencia de obesidad y presentan mayor propensión a la ingesta de altas cantidades de carbohidratos, en comparación con los genotipos heterocigotos para el alelo ACE (110). Podemos esperar que los avances en nutrigenómica permitirán, basado en la constitución genética de un individuo, que se pueda personalizar su ingesta calórica y la de determinados nutrientes, particularmente en aquellas personas con predisposición a la obesidad (111).

Enattah et al. (112) observaron polimorfismo para el gen de la lactasa C (-13910) en la población finlandesa. Al producirse un cambio en el gen de la lactasa ubicado

en el cromosoma 22, que consiste en un cambio C a T en la ubicación 13910 río arriba, se observa que el genotipo CC tiene una baja actividad de lactasa, mientras que los genotipos CT y el TT se relacionan con persistencia de la síntesis de lactasa. Otro polimorfismo estudiado en relación a la respuesta a la ingestión de carbohidratos y lípidos, es el 516 C/T en el gen que codifica la apoB-48. Los individuos homocigotos para el alelo 516 T tienen en ayuno bajos niveles de Apo B-48 y de triglicéridos comparados con los que presentan el alelo 516 C. Al someter a individuos con ambos tipos de polimorfismo a una dieta baja en carbohidratos y en lípidos, el polimorfismo que muestra un mejor perfil lipídico es el C. Aquellos con polimorfismo T no muestran mejoría en su perfil después de tres meses de recibir una dieta saludable (113).

CONSIDERACIONES FINALES

En los últimos años, la investigación en nutrición ha pasado de la epidemiología clásica y la fisiología a la biología molecular y la genética. La nutrigenómica se ha convertido en un campo multidisciplinario de la ciencia nutricional, que compromete investigaciones que tienen como objetivo dilucidar cómo la dieta puede influir en la salud humana. Hemos comentado cómo los compuestos bioactivos de los alimentos pueden interactuar con los genes que afectan a los factores de transcripción, expresión de proteínas y producción de metabolitos. El estudio de estas complejas interacciones requiere el desarrollo de métodos avanzados de análisis junto con la bioinformática. Para llevar a cabo estos estudios, se requiere de nuevos enfoques, como la transcriptómica, proteómica y metabolómica, elaborando una integración adecuada de la información que proporcionan estas disciplinas (25). Sin duda, esta compleja trama de interrelaciones nos llevará a contar con un fenotipo nutricional que implique efectos genéticos, proteómicos, metabolómicos, así como de aspectos funcionales y de comportamiento (114). Sin embargo, las técnicas utilizadas en la nutrigenómica actual pueden ser objeto de mayor o menor grado de error y sesgo (115). El efecto de la dieta puede estar en relación con marcadores epigenéticos, como patrones de metilación, acetilación de histonas, o cambios en modificaciones postraduccionales de las histonas (116). El estudio de las disciplinas "ómicas" ha llevado a utilizar una variada gama de tecnologías de biología molecular, tanto convencionales como de nueva generación, tales como el Southern, Northern y Western blotting, la PCR en tiempo real, las tecnologías de análisis serial de la expresión génica (SAGE) de fragmentos de DNA, el arreglo de DNA (DNA Array o Chip de DNA), todos métodos que aportan ventajas en la investigación en

nutrigenómica (25, 117 - 119). Estas nuevas tecnologías nos permitirán comprender las intrincadas redes de interacción entre genes y nutrientes, orientándonos cada vez más hacia el concepto de las dietas de diseño individual según el patrimonio genético de las personas, esto es las “dietas personalizadas o a la carta”.

RESUMEN

La ciencia de la nutrición moderna se ha ayudado con una serie de disciplinas de índole molecular entre las que destacan la nutrigenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica. Estas disciplinas en conjunto permitirán encontrar la huella nutricional más adecuada para una población determinada, grupo étnico, raza o más específicamente para generar una dieta personalizada, de acuerdo a la genética y/o el fenotipo de los individuos. La expresión de los genes (transcriptómica) implica la síntesis de unos cuantos miles de proteínas (proteómica) y la actividad de estas proteínas sería el fenotipo del individuo, el que molecularmente correspondería a la producción de una serie de metabolitos (metabolómica), los que se podrían detectar en distintos fluidos del organismo pero que, además, representan el trabajo de un todo organizado en homeostasis o fuera de ella. Sin duda, el cómo los componentes de los alimentos afectan a la secuencia; transcriptómica, proteómica, metabolómica es un campo de ardua investigación, la que finalmente permitirá tener una base de datos integral que constituya la huella digital de la nutrición. El objetivo de este artículo, es revisar en forma general algunos de los aspectos relevantes sobre como los nutrientes están involucrados en la nutrigenómica.

Palabras clave: nutrigenómica, nutrientes, expresión de genes.

Dirigir la correspondencia a:

Profesor
Julio Sanhueza C.
Laboratorio de Lípidos y Antioxidantes
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA)
Universidad de Chile
Teléfono: 978 1446
E-mail: jsanhueza@inta.uchile.cl

BIBLIOGRAFÍA

- Houle D, Govindaraju DR, Omholt S. Phenomics: the next challenge. *Nat Rev Genet.* 2010; 11: 855-66.
- Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 1. *J Nutr* 2003; 133: 638-45.
- Xacur-García F, Castillo-Quan J, Hernández-Escalante V, Laviada-Molina H. Genómica nutricional: una aproximación de la interacción genoma-ambiente. *Rev Méd Chil* 2008; 136: 1460-67.
- Ordovas JM. Genotype-phenotype associations: modulation by diet and obesity. *Obesity* 2008; 6 (Suppl 3):S40-6.
- Towle HC. Metabolic regulation of gene transcription in mammals, *J Biol Chem* 1995; 270: 23235-8.
- DeRisi JL, Iyer VR, Brown PO. Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. *Science* 1997; 278: 680-6.
- Foufelle F, Girard J, Ferre P. Glucose regulation of gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 323-8.
- Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KM. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG* 2008; 115: 158-8.
- Killian JK, Byrd JC, Jirtle JV, Munday BL, Stoskopf MK, MacDonald RG, Jirtle RL. M6P/IGF2R imprinting evolution in mammals. *Mol Cell* 2000; 5: 707-6.
- Blossey R. Regulating chromatin: on code and dynamic models. *Eur Phys J E Soft Matter* 2006; 19: 371-3.
- Jenuwein, T.; Allis, C.D. Translating the histone code. *Science* 2001; 293: 1074-80.
- Zeisel SH. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1488S-93S.
- De Fabiani E, Mitro N, Gilardi F, Galmozzi A, Caruso D and Crestani M. When Food Meets Man: the Contribution of Epigenetics to Health. *Nutrients* 2010; 2: 551-71.
- Abraham SC, Park SJ, Cruz-Correa M, Houlihan PS, Half EE, Lynch PM, Wu TT. Frequent CpG island methylation in sporadic and syndromic gastric fundic gland polyps. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 740-6.
- Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KM. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG* 2008; 115: 158-68.
- Singh K, Erdman RA, Swanson KM, Molenaar AJ, Maqbool NJ, Wheeler TT, Arias JA, Quinn-Walsh EC, Stelwagen K. Epigenetic regulation of milk production in dairy cows. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 101-12.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-97.
- Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett* 2008; 269: 226-42.

19. Weiss FU, Marques IJ, Woltering JM, Vlecken DH, Aghdassi A, Partecke LI, Heidecke CD, Lerch MM, Bagowski CP. Retinoic acid receptor antagonists inhibit miR-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer. *Gastroenterol* 2009; 137: 2136 – 45.
20. Saini S, Majid S, Dahiya R. Diet, microRNAs and prostate cancer. *Pharm Res* 2010; 27: 1014-26.
21. de las Cagigas Reig A, Ferreira R, Tam. M. *Biología Molecular y Nutrición. Revista Cubana Aliment Nutr* 2002; 16: 69-76.
22. Long, M., de Souza, S.J, Gilbert W. Evolution of the intron-exon structure of eukaryotic genes. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5: 774-8.
23. Goffeau A, Barrell BG, Bussey H, Davis RW, Dujon B, Feldmann H, Galibert F, Hoheisel JD, Jacq C, Johnston M, Louis EJ, Mewes HW, Murakami Y, Philippsen P, Tettelin H, Oliver SG. Life with 6000. *Science* 1996; 546: 563-7.
24. Mizoguchi T, Takehara I, Masuzawa T, Saito T, Naoki Y. Nutrigenomic studies of effects of Chlorella on subjects with high-risk factors for lifestyle-related disease. *J Med Food* 2008; 11: 395-404.
25. García-Cañas V, Simó C, León C, Cifuentes A. Advances in Nutrigenomics research: novel and future analytical approaches to investigate the biological activity of natural compounds and food functions. *J Pharm Biomed Anal* 2010; 51: 290-304.
26. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294 :1866–70.
27. Sanhueza J, Valenzuela B. Receptores nucleares y regulación de la expresión génica por ácidos grasos poliinsaturados: Algo más que producción de energía y esencialidad. *Rev Chil Nutr* 2006; 33: 150-61.
28. Alaynick WA. Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism. *Mitochondrion* 2008; 8: 329-37.
29. Lemay DG, Hwang DH. Genome-wide identification of peroxisome proliferators response elements using integrated computational genomics. *J Lipid Res* 2006; 47: 1583-87.
30. Phelps C, Gburcik V, Suslova E, Dudek P, Forafonov F, Bot N, MacLean M, Fagan RJ, Picard D. Fungi and animals may share a common ancestor to nuclear receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 7077-81.
31. Cavalieri D, Calura E, Romualdi C, Marchi E, Radonjic M, Van Ommen B, Müller M. Filling gaps in PPAR-alpha signaling through comparative nutrigenomics analysis. *BMC Genomics* 2009; 11: 10:596.
32. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors *Oncogene* 1999; 18: 6853– 66.
33. De Martin R, Hoeth M, Hofer-Warbinek R, Schmid JA. The transcription factor NF-kappa B and the regulation of vascular cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: E83–E8.
34. Bellido C, López-Miranda J, Blanco-Colio LM, Pérez-Martínez P, Muriana FJ, Martín-Ventura JL, Marín C, Gómez P, Fuentes F, Egido J, Pérez-Jiménez F. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1487-91.
35. Caputo M, Zirpoli H, Torino G, Tecce MF. Selective regulation of UGT1A1 and SREBP-1c mRNA expression by docosahexaenoic, eicosapentaenoic, and arachidonic acids. *J Cell Physiol* 2011; 226: 187-93.
36. Kong W, Yen JH, Vassiliou E, Adhikary S, Toscano MG, Ganea D. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation and in vitro and in vivo expression of the IL-12 cytokine family. *Lipids Health Dis* 2010; 1; 9:12.
37. Lawrence T, Fong C. The resolution of inflammation: anti-inflammatory roles for NF-kappaB. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 519-23.
38. Yessoufou A, Plé A, Moutairou K, Hichami A, Khan NA. Docosahexaenoic acid reduces suppressive and migratory functions of CD4+CD25+ regulatory T-cells. *J Lipid Res* 2009; 50: 2377-88.
39. da Costa KA, Rai KS, Craciunescu CN, Parikh K, Mehedint MG, Sanders LM, McLean-Pottinger A, Zeisel SH. Dietary docosahexaenoic acid supplementation modulates hippocampal development in the Pemt-/- mouse. *J Biol Chem* 2010; 285: 1008-15.
40. Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, Glimcher LH. Regulation of Hepatic Lipogenesis by the Transcription Factor XBP1. *Science* 2008; 320: 1492-96.
41. Tanaka N, Zhang X, Sugiyama E, Kono H, Horiuchi A, Nakajima T, Kanbe H, Tanaka E, Gonzalez FJ, Aoyama T. Eicosapentaenoic acid improves hepatic steatosis independent of PPAR α activation through inhibition of SREBP-1 maturation in mice. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1601-12.
42. Manickam E, Sinclair AJ, Cameron-Smith D. Suppressive actions of eicosapentaenoic acid on lipid droplet formation in 3T3-L1 adipocytes. *Lipids Health Dis* 2010; 9:57.
43. Notarnicola M, Messa C, Refolo MG, Tutino V,

- Miccolis A, Caruso MG.. Synergic effect of eicosa-pentaenoic acid and lovastatin on gene expression of HMGCoA reductase and LDL receptor in cultured HepG2 cells. *Lipids Health Dis* 2010; 9:135.
44. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH . The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 80–6.
 45. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Quecedo L, del Llano J, Usán L, Casimiro C. N-3 fatty acids cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007; 97: 823-31.
 46. Giacosa A, Rondanelli M. Fish oil and treatment of cancer cachexia. *Genes Nutr* 2008; 3: 25-8.
 47. Taylor JS, Williams SR, Rhys R, James P, Frenneaux MP. Conjugated linoleic acid impairs endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 307-12.
 48. Plourde M, Jew S, Cunnane SC, Jones PJ. Conjugated linoleic acids: why the discrepancy between animal and human studies? *Nutr Rev* 2008; 66: 415-21.
 49. Ramos R, Mascarenhas J, Duarte P, Vicente C, Casteleiro C. Conjugated linoleic acid-induced toxic hepatitis: first case report. *Dig Dis Sci* 2009; 54, 1141-3.
 50. Sanhueza J, Nieto S y Valenzuela A. Acido linoleico conjugado: Un acido graso con isomería trans potencialmente beneficioso *Rev Chil Nutr* 2002; 29: 98-105.
 51. Nakamura YK, Flintoff-Dye N, Omaye ST. Conjugated linoleic acid modulation of risk factors associated with atherosclerosis. *Nutr Metab* 2008; 5: 22.
 52. Ringseis R, König B, Leuner B, Schubert S, Nass N, Stangl G, Eder K. LDL receptor gene transcription is selectively induced by t10c12-CLA but not by c9t11-CLA in the human hepatoma cell line HepG2. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 1235-43.
 53. Reynolds CM, Draper E, Keogh B, Rahman A, Moloney AP, Mills KH, Loscher CE, Roche HM. A conjugated linoleic acid-enriched beef diet attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation in mice in part through PPARgamma-mediated suppression of toll-like receptor 4. *J Nutr* 2009; 39: 2351-7.
 54. Carlsen H, Haugen F, Zadelaar S, Kleemann R, Kooistra T, Drevon CA, Blomhoff R. Diet-induced obesity increases NF-kappaB signaling in reporter mice. *Genes Nutr* 2009; 4: 215-22.
 55. Hennig B, Toborek M, Joshi-Barve S, Barger SW, Barve S, Mattson MP, McClain CJ.. Linoleic acid activates nuclear transcription factor-kappa B (nf-kappa B) and induces NF-kappa B-dependent transcription in cultured endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 322-8.
 56. Radonjic M, van Erk MJ, Pasman WJ, Wortelboer HM, Hendriks HF, van Ommen B. Effect of body fat distribution on the transcription response to dietary fat interventions. *Genes Nutr* 2009; 4: 143-9.
 57. Priego T, Sánchez J, Palou A, Picó C. Effect of high-fat diet feeding on leptin receptor expression in white adipose tissue in rats: depot- and sex-related differential response. *Genes Nutr* 2009; 4: 151-6.
 58. Ishikawa T, Fujioka H, Ishimura T, Takenaka A, Fujisawa M. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia* 2007; 39:22–7.
 59. Hua X, Wu J, Goldstein JL, Brown MS, Hobbs HH. Structure of the human gene encoding sterol regulatory element binding protein-1 (SREBF1) and localization of SREBF1 and SREBF2 to chromosomes 17p11.2 and 22q13. *Genomics* 1995; 25: 667–673.
 60. Miserez AR, Cao G, Probst LC, Hobbs HH. Structure of the human gene encoding sterol regulatory element binding protein 2 (SREBF2). *Genomics* 1997; 40: 31–40.
 61. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109: 1125–1131.
 62. Martini C, Pallottini V.. Cholesterol: from feeding to gene regulation. *Genes Nutr* 2007; 2: 181-193.
 63. Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, Arnot D, Uyeda K. A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 9116-9121.
 64. Fukasawa M, Ge Q, Wynn RM, Ishii S, Uyeda K. Coordinate regulation/localization of the carbohydrate responsive binding protein (ChREBP) by two nuclear export signal sites: Discovery of a new leucine-rich nuclear export signal site. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1166-9.
 65. Shiota M, Magnuson MA. Hepatic glucose sensing: does flux matter? *J Clin Invest* 2008; 118: 841-844.
 66. Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, Glimcher LH. 2008. Regulation of Hepatic Lipogenesis by the Transcription Factor XBP1. *Science* 320(5882), 1492-6.
 67. Zhang P, McGrath BC, Reinert J, Olsen DS, Lei L, Gill S, Wek SA, Vattem KM, Wek RC, Kimball SR, et al.: The GCN2 eIF2 α kinase is required for

- adaptation to amino acid deprivation in mice. *Molec Cell Biol* 2002; 22: 6681-6688.
68. Luethy JD, Holbrook NJ. Activation of the gadd153 promoter by genotoxic agents: a rapid and specific response to DNA damage. *Cancer Res* 1992; 52: 5-10.
 69. Jousse C, Averous J, Bruhat A, Carraro V, Mordier S, Fafournoux P. Amino acids as regulators of gene expression: molecular mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 447-52.
 70. Kimball SR, Jefferson LS. Amino acids as regulators of gene expression. *Nutr Metab* 2004; 1: 3.
 71. McNeil CJ, Hay SM, Rucklidge GJ, Reid MD, Duncan GJ, Rees WD. Gene and protein expression profiles in the foetal liver of the pregnant rat fed a low protein diet. *Genes Nutr* 2009; 4: 189-94.
 72. Holick MF. Diabetes and the vitamin D connection. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 393-398.
 73. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 2008; 24: 279-85.
 74. Wise C, Kaput J. A strategy for analyzing gene-nutrient interactions in type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 710-21.
 75. Birringer M, Drogan D, Brigelius-Flohe R. Tocopherols are metabolized in HepG2 cells by side chain omega oxidation and consecutive beta-oxidation. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 226-32.
 76. Parker RS, Sontag TJ, Swanson JE. Cytochrome P4503A-dependent metabolism of tocopherols and inhibition by sesamin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 531-534.
 77. Sontag TJ, Parker RS. Cytochrome P450 omega-hydroxylase pathway of tocopherol catabolism. Novel mechanism of regulation of vitamin E status. *J Biol Chem* 2002; 277: 25290-6.
 78. Brigelius-Flohe R. Adverse effects of vitamin E by induction of drug metabolism. *Genes Nutr* 2007; 2: 249-56.
 79. Wang H, Dutta B, Huang W, Devoe LD, Leibach FH, Ganapathy V, Prasad PD. Human Na(+)-dependent vitamin C transporter 1 (hSVCT1): primary structure, functional characteristics and evidence for a non-functional splice variant. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1461:1-9.
 80. Eck P, Erichsen HC, Taylor JG, Corpe C, Chanock SJ, Levine M. Genomic and functional analysis of the sodium-dependent vitamin C transporter SLC23A1-SVCT1. *Genes Nutr* 2007; 2: 143-5.
 81. Razny U, Polus A, Kiec-Wilk B, Wator L, Hartwich J, Stachura J, Tomaszewska R, Dyduch G, Laidler P, Schmitz G, Goralczyk R, Wertz K, Riss G, Franssen-van Hal NL, Keijer J, Dembinska-Kiec A. Angiogenesis in Balb/c mice under beta-carotene supplementation in diet. *Genes Nutr* 2010; 5: 9-16.
 82. Hessel S, Eichinger A, Isken A, Amengual J, Hunzelmann S, Hoeller U, Elste V, Hunziker W, Goralczyk R, Oberhauser V, von Lintig J, Wyss A. CMO1 deficiency abolishes vitamin A production from beta-carotene and alters lipid metabolism in mice. *J Biol Chem* 2007; 282:33553-61.
 83. Tourniaire F, Gouranton E, von Lintig J, Keijer J, Luisa Bonet M, Amengual J, Lietz G, Landrier JF. beta-Carotene conversion products and their effects on adipose tissue. *Genes Nutr* 2009; 4: 179-87.
 84. Ma J, Stampfer M, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res*. 1997; 57: 1098-1102.
 85. Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem* 1999; 10: 66-88.
 86. Van Den Donk MD, Pellis L, Crott JW, Van Engeland M, Friederich P, Nagengast FM, Van Bergeijk JD, De Boer SY, Mason JB, Kok FJ, Keijer J, Kampman E. Folic acid and vitamin B-12 supplementation does not favorably influence uracil incorporation and promoter methylation in rectal mucosa DNA of subjects with previous colorectal adenomas. *J Nutr* 2007; 137: 2114-20.
 87. Mathers JC. Folate intake and bowel cancer risk. *Genes Nutr* 2009; 4: 173-8.
 88. Kirk H, Cefalu WT, Ribnicki D, Liu Z, Eilertsen KJ. Botanicals as epigenetic modulators for mechanisms contributing to development of metabolic syndrome. *Metabolism* 2008; 57(7 Suppl 1):S16-S23.
 89. Sivaramakrishnan V, Niranjali Devaraj S. Morin regulates the expression of NF-kappaB-p65, COX-2 and matrix metalloproteinases in diethylnitrosamine induced rat hepatocellular carcinoma. *Chem Biol Interact* 2009; 180: 353-9.
 90. Stangl V, Lorenz M, Ludwig A, Grimbo N, Guether C, Sanad W, Ziemer S, Martus P, Baumann G, Stangl K. The flavonoid phloretin suppresses stimulated expression of endothelial adhesion molecules and reduces activation of human platelets. *J Nutr* 2005; 135: 172-8.
 91. Scheepens A, Tan K, Paxton JW. Improving the oral bioavailability of beneficial polyphenols through designed synergies. *Genes Nutr* 2010; 5: 75-87.
 92. Youdim KA, Qaiser MZ, Begley DJ, Rice-Evans CA, Abbott NJ. Flavonoid permeability across an

- in situ model of the blood–brain barrier. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 592–604.
93. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, Jensen G, Sørensen TI. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000; 133: 411–9.
 94. Pedersen A, Johansen C, Gronbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut* 2003; 52: 861–7.
 95. Scarlatti F, Sala G, Somenzi G. Resveratrol induces growth inhibition and apoptosis in metastatic breast cancer cells via de novo ceramide signaling. *FASEB J* 2003; 17: 2339–41.
 96. Lekli I, Ray D, Das DK. Longevity nutrients resveratrol, wines and grapes. *Genes Nutr* 2010; 5: 55–60.
 97. Tosco A, Monti MC, Fontanella B, Montefusco S, D'Andrea L, Ziaco B, Baldantoni D, Rio MC, Marzullo L. Copper binds the carboxy-terminus of trefoil protein 1 (TFF1), favoring its homodimerization and motogenic activity. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 1943–55.
 98. Sesink A.L.A., Termont D.S., Kleibeuker J.H. and Van der Meer R. Red meat and colon cancer: dietary haem-induced colonic cytotoxicity and epithelial hyperproliferation are inhibited by calcium. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1653–9.
 99. van der Meer-van Kraaij C, Kramer E, Jonker-Termont D, Katan MB, van der Meer R, Keijer J. Differential gene expression in rat colon by dietary heme and calcium. *Carcinogenesis* 2005; 26: 73–9.
 100. Tosco A, Fontanella B, Danise R, Cicatiello L, Grober OM, Ravo M, Weisz A, Marzullo L. Molecular bases of copper and iron deficiency-associated dyslipidemia: a microarray analysis of the rat intestinal transcriptome. *Genes Nutr* 2010; 5: 1–8.
 101. Zemel M. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 146S–51S.
 102. Zemel M. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr* 2003; 133: 252S–6S.
 103. Schrager S. Dietary calcium intake and obesity. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 205–10.
 104. Dong Y, Zhang H, Hawthorn L, Ganther HE, Ip C. Delineation of the molecular basis for selenium-induced growth arrest in human prostate cancer cells by oligonucleotide array. *Cancer Res* 2003; 63: 52–9.
 105. Davis CD, Milner J. Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. *Mutat Res* 2004; 551: 51–64.
 106. Godbole K., Deshmukh U., Yajnik C. Nutri-genetic Determinants of Neural Tube Defects in India. *Indian Pediatrics* 2009; 46: 467–75.
 107. Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev* 2008; 9: 246–50.
 108. Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 42–5.
 109. Rendo T, Moleres A, Marti Del Moral A. Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children. *Obes Facts* 2009; 2: 393–9.
 110. Bienertova-Vasku J, Bienert P, Sablikova L, Slovackova L, Forejt M, Piskackova Z, Kucerova L, Heczko K, Brazdova Z, Vasku A. Effect of ID ACE gene polymorphism on dietary composition and obesity-related anthropometric parameters in the Czech adult population. *Genes Nutr* 2009; 4: 207–13.
 111. Arkadianos I, Valdes AM, Marinos E, Florou A, Gill RD, Grimaldi KA. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr J* 2007; 6: 29.
 112. Enattah NS, Forsblom C, Rasinperä H, Tuomi T, Groop PH, Järvelä I, FinnDiane Study Group. The genetic variant of lactase persistence C (-13910) T as a risk factor for type I and II diabetes in the Finnish population. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1319–22.
 113. Hammoud A, Gastaldi M, Maillot M, Mercier CS, Defoort C, Lairon D, Planells R. APOB-516 T allele homozygous subjects are unresponsive to dietary changes in a three-month primary intervention study targeted to reduce fat intake. *Genes Nutr* 2010; 5: 29–37.
 114. van Ommen B, Bouwman J, Dragsted LO, Drevon CA, Elliott R, de Groot P, Kaput J, Mathers JC, Müller M, Pepping F, Saito J, Scalbert A, Radonjic M, Rocca-Serra P, Travis A, Wopereis S, Evelo CT. Challenges of molecular nutrition research 6: the nutritional phenotype database to store, share and evaluate nutritional systems biology studies. *Genes Nutr* 2010; 5: 189–203.
 115. Tucker KL. Assessment of usual dietary intake in population studies of gene-diet interaction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 74–81.
 116. Penn L, Boeing H, Boushey CJ, Dragsted LO, Kaput J, Scalbert A, Welch AA, Mathers JC. Assessment of dietary intake: NuGO symposium report. *Genes Nutr* 2010; 5: 205–13.
 117. Middleton FA, Ramos EJ, Xu Y, Diab H, Zhao X, Das UN, Meguid M. Application of genomic tech-

- nologies: DNA microarrays and metabolic profiling of obesity in the hypothalamus and in subcutaneous fat. *Nutrition* 2004; 20: 14-25.
118. Robert C. Challenges of functional genomics applied to farm animal gametes and pre-hatching embryos. *Theriogenol* 2008; 70: 1277-87.
 119. Hocquette JF, Cassar-Malek I, Scalbert A, Guillou F. Contribution of genomics to the understanding of physiological functions. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 3: 5-16.
 120. Roche HM. Dietary lipids and gene expression. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 999-1002.