

# ¿Lo que comemos puede cambiar la expresión de nuestros genes?

Can what we eat change our genes expression?

Calos Brito Jácome<sup>1</sup>, Estiven Crespo Vizcaíno<sup>2</sup>, Alexander García Rusca<sup>3</sup>,  
Olga Jacquin Serna<sup>4</sup>

**Recibido:** 26 de febrero de 2021

**Aceptado:** 27 de mayo de 2021

<sup>1</sup> Clínica General del Norte.  
cbritoj10@curnvirtual.edu.co

<sup>2</sup> Clínica General del Norte.  
estiven95@outlook.com

<sup>3</sup> Clínica General del Norte.  
agarciarusca@hotmail.com

<sup>4</sup> Clínica General del Norte.  
jacser4@hotmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.2.9654>

**Cómo citar:** Brito Jácome, C., Crespo Vizcaíno, E., García Rusca, A., Jacquin Serna, O. (2021). ¿Lo que comemos puede cambiar la expresión de nuestros genes? *Biociencias*, 16(2). <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.2.9654>

Open Access



## Resumen

La epigenética es el estudio de procesos moleculares heredables y reversibles que regulan la expresión génica sin afectar directamente la secuencia del ADN. Estos procesos moleculares pueden estar sujetos a variaciones que dependen del ambiente, como la calidad de la dieta, lo cual está siendo objeto de amplios estudios al reflejar mayor predisposición al desarrollo de enfermedades o a proteger la salud según hábitos alimentarios específicos. A algunos constituyentes de vitaminas, minerales y fitoquímicos se les empieza a denominar *alimentos epigenéticos* por tener la capacidad de modular la expresión de genes asociados a enfermedades. De ahí surge la nutrición de precisión como un novedoso concepto y alternativa terapéutica. De esta manera, la programación de sistemas fisiológicos podría intervenir a través de hábitos dietarios beneficiosos que impacten sobre la descendencia de madres obesas hasta reprogramaciones epigenéticas beneficiosas en pacientes malnutridos.

**Palabras clave:** epigenética, nutrición, expresión génica, dieta.

## Abstract

The study of heritable and reversible molecular processes that regulate gene expression without directly affecting DNA sequence has been called epigenetics. These molecular processes can be subject to environment-dependent variations, such as the quality of diet, which is being the subject of extensive research as it reflects a greater predisposition or protection regarding development of diseases due to the influence of specific eating habits. In this regard, some constituents of vitamins, minerals and phytochemicals are beginning to be called *"epigenetic aliments"* as they have the ability to modulate the expression of genes associated with disease, whereby a novel concept and therapeutic alternative such as precision nutrition arises. In this way, the programming of physiological systems could be intervened through beneficial dietary habits that impact the offspring of obese mothers up to beneficial epigenetic reprogramming in malnourished patients.

**Keywords:** Epigenomics, Nutrition, Gene expression, Diet.

## Introducción

La epigenética es el estudio de los procesos moleculares de carácter reversible y heredable que regulan la expresión génica sin cambios concomitantes en la secuencia del ADN (1). Dicha regulación se da a través de diversas “marcas” epigenéticas como la metilación del ADN, la modificación de histonas y los microARNs (2). Las modificaciones epigenéticas son esenciales para el funcionamiento biológico normal, pero también pueden ser el resultado de exposiciones ambientales, particularmente, la dieta (3). Ayudan al organismo a adaptarse a su entorno e inducen fenotipos alternativos del mismo genotipo con la posibilidad de transmisión de generación en generación (4). Los datos actuales basados en modelos animales sostienen que los cambios en la dieta pueden alterar el estado epigenético y esas alteraciones pueden incrementar o disminuir el riesgo de desarrollar diversas patologías (5). Estudios epidemiológicos y de intervención humana sustentan efectos protectores de ciertos alimentos (p. ej. ricos en polifenoles) frente a diferentes enfermedades crónicas, entre las que se encuentran trastornos neurodegenerativos, cáncer y enfermedades cardiovasculares (6). La nutrición se encuentra entre los reguladores epigenéticos esenciales y el estudio de los mecanismos por medio de los cuales se da dicha regulación se ha centrado en las reacciones metabólicas de un solo carbono (vía principal de generación de grupos metilo), en el que intervienen el folato y otras vitaminas B como cofactores esenciales (7). En este escenario, la epigenética plantea un campo de estudio que puede ayudar a determinar los mecanismos específicos de interacción entre los factores ambientales y el genoma que determinan el riesgo interindividual para el desarrollo de enfermedades, lo cual favorecería el progreso y mejoramiento de la medicina de precisión; particularmente, la nutrición de precisión, permitiendo la implementación de estrategias efectivas de prevención de enfermedades basado en modelos nutricionales.

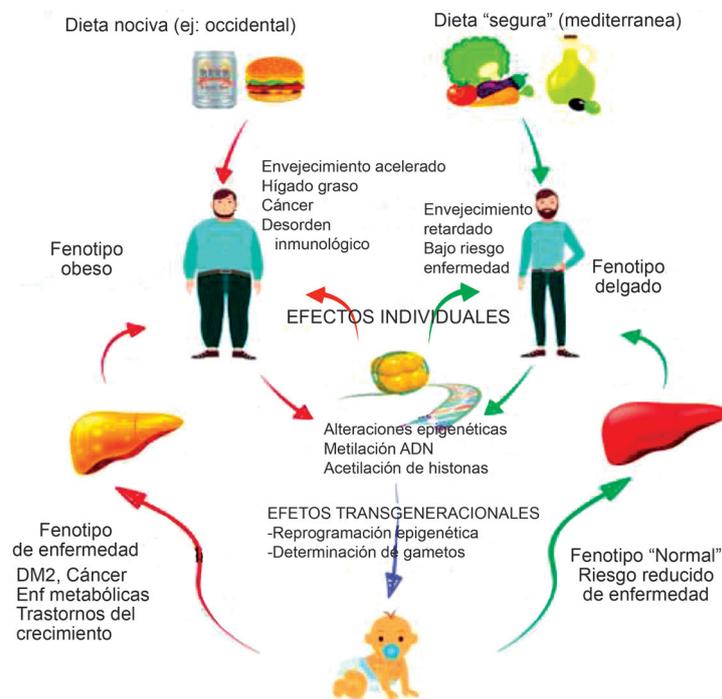
## La epigenética y el desarrollo humano

La bioquímica humana está en constante evolución y las vías se adaptan con frecuencia a un entorno cambiante (8). Los estudios en humanos indican que durante la etapa prenatal y la infancia el medioambiente impacta significativamente el desarrollo neuronal y la cognición (9), con esto se puede brindar la oportunidad de monitorear los efectos de la nutrición en los parámetros de salud a través de generaciones. La nutrición es uno de los factores epigenéticos ambientales más estudiados y mejor comprendidos. Se han observado asociaciones entre condiciones nutricionales prenatales adversas, salud posnatal y un mayor riesgo de enfermedad (10) (figura 1).

En particular, se ha sugerido que la sobrenutrición y la desnutrición de los padres repercute en la salud metabólica de la descendencia (11). Los cambios en los mecanismos epigenéticos como resultado de elecciones ambientales y dietéticas contribuyen a la fisiología y bioquímica humanas al alterar la expresión genética (12).

Las limitaciones nutricionales que incluyen la restricción calórica o la deficiencia de proteínas y las dietas densas en energía afectan la salud metabólica y, con frecuencia, conducen a obesidad. Los efectos de estos factores ambientales a menudo están mediados por modificadores epigenéticos que se dirigen a la expresión de genes metabólicos. Recientemente se descubrió que tales cambios metabólicos adquiridos por los padres pueden alterar la salud metabólica de las generaciones filiales y grandes filiales (13).

**Figura 1.** La nutrición como factor epigenético y su asociación con la salud y enfermedad. Adaptado de: Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int. j. Mol. Sci.* 2018;19:3425.



Cada vez es más evidente que los cambios epigenéticos inducidos por el medioambiente pueden estar mediados, en parte, por la dieta (14). Se cree que las modificaciones epigenéticas inducidas por compuestos dietéticos bioactivos son beneficiosas. Existe evidencia de que los factores dietéticos bioactivos que se consumen comúnmente actúan para modificar el epigenoma y pueden incorporarse a una "dieta epigenética" (15).

Los constituyentes de vitaminas, minerales y fitoquímicos derivados de alimentos culinarios han demostrado, experimentalmente, tener capacidades moduladoras epigenómicas, con un profundo potencial para el tratamiento de enfermedades (16).

Numerosos datos epidemiológicos asocian la obesidad materna y la nutrición durante el embarazo con la obesidad de la descendencia, estableciendo modelos animales para descubrir los mecanismos subyacentes que contribuyen a la programación de los sistemas fisiológicos. Es difícil distinguir los factores causales debido a la naturaleza compleja de la relación materno-fetal; sin embargo, para desarrollar estrategias de prevención adecuadas es vital identificar los factores maternos, ya sea la dieta, la obesidad inducida por la dieta o el aumento de peso, y en el momento durante el desarrollo temprano que instigan el fenotipo programado (17).

Las diferencias epigenéticas pueden reflejar la disparidad de salud metabólica en gemelos monocigóticos que se consideran genéticamente idénticos (18). Actualmente se reconoce que las variantes genéticas explican mal las observaciones de heredabilidad del riesgo de enfermedad (19). En cuanto a la heredabilidad faltante, se revela en los estudios de epigenética que abordan el entorno prenatal y posnatal sobre el epigenoma, y los riesgos de enfermedades metabólicas (20).

Los mecanismos epigenéticos relacionados con los trastornos metabólicos incluyen modificación del ADN, modificación de las histonas, modificación y expresión alterada de no codificación ARN (21). Las variantes epigenéticas pueden estimular o suprimir la expresión de genes dependiendo del mecanismo individual. La metilación del ADN en los promotores y potenciadores de genes tiende a silenciar el gen, mientras que la metilación del ADN en el cuerpo de los genes promueve su expresión (22). Los cambios no sólo controlan la expresión génica, sino que también regulan la reparación y replicación del ADN.

La epidemia de la obesidad y sus comorbilidades se atribuye a un balance energético positivo (23), como uno de sus principales contribuyentes. Por su parte, la malnutrición puede alterar el perfil epigenético en pacientes obesos o diabéticos, y el impacto puede transmitirse a su descendencia (24). Se ha demostrado que una dieta hipercalórica alta puede causar variaciones únicas en la cromatina y en el epigenoma de forma transgeneracional. Adicionalmente, sujetos con bajo peso al nacer tienen una menor plasticidad de metilación del ADN (25). Por otra parte, la actividad física es eficaz para prevenir la obesidad y la diabetes tipo 2, ya que impulsa el gasto de energía (26), que se asocia con una fuerte reprogramación epigenética (27).

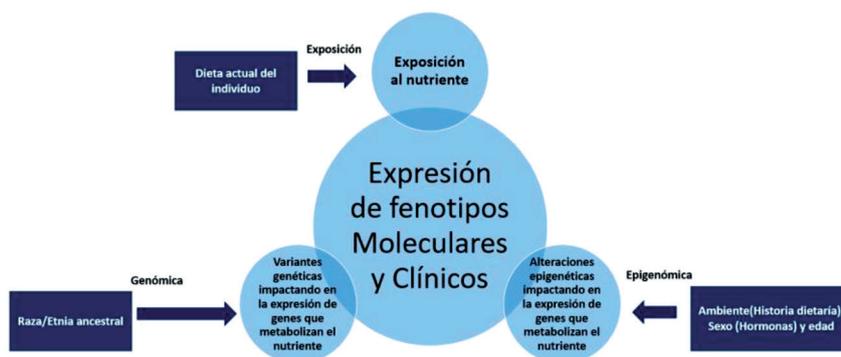
## **La anatomía de las alteraciones nutrigenéticas**

Actualmente existen múltiples componentes en las dietas humanas, de manera particular en la dieta occidental moderna, que cuando se combina con el impacto y alteraciones genéticas diversas relacionadas con el metabolismo de ciertos nutrientes, pueden motivar interacciones potencialmente dañinas entre la nutrición y los genes (28).

Las interacciones nutrigenéticas pueden afectar la expresión de genes asociados al metabolismo, modificando la cantidad o actividad de las enzimas que sintetizan o catabolizan el nutriente relacionado. En última instancia, la interacción tiene la capacidad de alterar fenotipos moleculares,

tanto en productos nutritivos bioactivos y sus metabolitos, como en fenotipos clínicos, incluida la enfermedad humana (29) (figura 2).

**Figura 2.** Interacciones Nutrigenéticas. Adaptado de: Mullins V, Bresette W, Johnstone L, Hallmark B, Chilton F. Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? *Nutrients*. 2020;12(10):3118.



Una interacción nutrigenética potencialmente perjudicial se ve influida por múltiples factores ambientales, biológicos y componentes genéticos. Estas interacciones se inician principalmente por un cambio en la exposición de una población humana a un nutriente particular e importante. Esta exposición puede ser particularmente desfavorable si la ingesta del nutriente en particular se realiza en un entorno étnico/racial genéticamente diverso, dándose así la expresión fenotípica tanto molecular como clínica (3).

Si bien las modificaciones epigenéticas son esenciales para un funcionamiento biológico normal, se debe considerar que pueden resultar de exposiciones ambientales o a compuestos activos, incluyendo las interacciones nutrigenéticas, que son alteraciones epigenéticas que influyen en procesos biológicos como el metabolismo de los nutrientes en la dieta (30). Estas modificaciones cambian la expresión genética y, a menudo, son heredables. Una alteración epigenética importante es la metilación del ADN dentro y alrededor de las regiones promotoras, lo cual da como resultado una transcripción génica reducida o suprimida, y puede revertirse o no metilarse (31).

Los cambios epigenéticos asociados a interacciones nutrigenéticas significan que la comida no es sólo una entrada al sistema del cuerpo, sino que también puede cambiar su funcionamiento (32). Además, las variaciones genéticas pueden influir en las modificaciones epigenéticas agregando mayor complejidad a este tipo de interacción. Si bien la epigenómica de interacciones nutrigenéticas es relativamente un campo nuevo de investigación, está claro que los procesos epigenéticos desempeñan papeles funcionales esenciales en la forma como interactúa el cuerpo con los alimentos y otros compuestos bioactivos (33).

Los cambios epigenéticos, tanto beneficiosos como dañinos, pueden resultar de varias exposiciones dietéticas (34), incluyendo las prenatales; por ejemplo, los niños que estuvieron expuestos en el útero durante la hambruna holandesa (1944-1945), experimentaron cambios epigenéticos en múltiples genes (35), así como perfiles alterados de colesterol y lípidos más adelante en la vida (36).

La genética nutricional o nutrigenética destaca el impacto de las variaciones genéticas humanas en la utilización, el metabolismo, el procesamiento, la tolerancia alimentaria y el requerimiento de nutrientes (37). Esto pone de relieve cómo los antecedentes genéticos de un individuo determinan los riesgos y beneficios de consumir diversos tipos de alimentos y nutrientes (38).

Debido al crecimiento emergente de la nutriepigenómica en el ámbito investigativo, cada vez atrae más la atención en el campo de las enfermedades complejas, como metástasis óseas, trastornos neurológicos y cáncer (39).

La hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad en el adulto sostiene que la exposición en el útero a factores de estrés ambientales, como la dieta, tiene efectos intergeneracionales que comprometen el fenotipo adulto (40).

En ese mismo sentido, se ha reportado que tanto en animales como en humanos los factores de riesgo como la obesidad materna pueden predisponer trastornos metabólicos en la descendencia, incluyendo la esteatohepatitis, debido a una firma metabólica impresa inducida en la microbiota durante el embarazo (41).

El consumo de dietas ricas en grasas durante el embarazo puede favorecer un estado inflamatorio crónico de bajo grado en la placenta y en muchos órganos de la descendencia, entre ellos el hígado, lo que lleva a cambios metabólicos hepáticos, contribuyendo a esteatosis hepática; por ejemplo, la dieta materna rica en grasas altera la metilación del ADN de la descendencia, lo cual influye en genes implicados en la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica y la fibrosis hepática (42).

El efecto más importante de la dieta sobre la modulación epigenética de la expresión génica está principalmente representado por las experiencias nutricionales tempranas que puedan inducir cambios metabólicos y fisiológicos persistentes a través de perfiles epigenéticos alterados, lo que lleva a diversas susceptibilidades para distintas enfermedades crónicas en la adultez (43).

## **Mecanismos fisiopatológicos de la relación entre nutrición, epigenética y enfermedad**

El comportamiento, la nutrición y la exposición a toxinas y contaminantes se encuentran entre los factores del estilo de vida que están asociados con las modificaciones epigenéticas. Por ejemplo, la nutrición es una exposición ambiental clave desde la gestación hasta la muerte, que afecta la salud influyendo en los fenómenos epigenéticos (2).

Es bien conocido que la dieta/nutrición altera el fenotipo y desempeña un papel importante en la salud y la enfermedad de los organismos vivos; sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos implicados se han venido dilucidando hasta hace poco (44). Los mecanismos epigenéticos pueden afectar la expresión y función de los genes sin cambiar la secuencia de ADN subyacente, interactuando entre el genoma y el medioambiente (1) (2). La regulación de la expresión génica se ha identificado como un factor importante en el envejecimiento y está relacionada con la dieta, el metabolismo y la génesis de enfermedades (45). De hecho, la mayoría de los polimorfismos asociados a enfermedades están presentes en regiones no codificantes del genoma, incluidas regiones reguladoras como promotores y potenciadores, y en RNA no codificante, que pueden afectar la expresión génica al alterar la unión del factor de transcripción, la accesibilidad a la cromatina y a través de otros mecanismos epigenéticos (46). Mantener un estado nutricional adecuado contribuye a mejorar los resultados de salud respecto a las enfermedades relacionadas con la edad y la esperanza de vida (47). La relación exacta entre la dieta y la regulación epigenética aún no está clara para la mayoría de los nutrientes. En los modelos propuestos más simples, los nutrientes aportan las moléculas que componen la marca epigenética (por ejemplo, grupos metilo para la metilación del ADN); no obstante, en modelos más complejos, los nutrientes aparentemente interactúan de forma directa con las enzimas reguladoras epigenéticas e inducen o reprimen su actividad o actúan como moléculas de señalización intermedias para la regulación del metabolismo celular (44).

El estado subóptimo de niveles de vitamina B se ha asociado con el envejecimiento acelerado del cerebro, el deterioro de la función cognitiva y la enfermedad cardiovascular, lo que indica que las vitaminas B pueden desempeñar funciones protectoras en las enfermedades relacionadas con la edad (48).

La regulación epigenética del genoma es un fenómeno complejo que consta de tres pasos principales: 1) establecimiento de un marcador o marcadores epigenéticos que actúan como una bandera para señalar la actividad reguladora específica, 2) reconocimiento de los marcadores epigenéticos e interpretación de lo que codifica mediante reguladores epigenéticos y 3) respuesta genómica y celular al marcador epigenético basada en la interpretación del mensaje codificado. Hasta la fecha, existen tres categorías reconocidas de marcadores epigenéticos en mamíferos: modificaciones del ADN y modificaciones de histonas, que son covalentes del ADN y de las proteínas de histonas, respectivamente, y ARN no codificante, que actúa uniéndose directamente al ARN, ADN y las proteínas. Las enzimas reguladoras epigenéticas, conocidas como escritoras, lectoras y borradoras, son responsables del establecimiento, reconocimiento y eliminación del marcador epigenético, respectivamente (44).

Con el fin de comprender los mecanismos por medio de los cuales se lleva a cabo la regulación epigenética es necesario conocer la conformación estructural del ADN. El ADN está organizado en el núcleo por secciones que se envuelven alrededor de complejos de proteínas llamados nucleosomas, que son el componente clave de la cromatina y la ocupación nucleosómica (disposición y densidad en un locus). Además, determinan la compactación de la cromatina y la accesibilidad del ADN a

la maquinaria transcripcional. Cada nucleosoma consta de ocho proteínas histonas, dos copias de cada una de las cuatro histonas centrales: H2A, H2B, H3 y H4, alrededor de las cuales se envuelven 147 pb de ADN (49). Las modificaciones epigenéticas afectan la estructura de la cromatina y la expresión génica modificando covalentemente el ADN o las proteínas histonas; adicionalmente, afectan la unión de los reguladores transcripcionales al ADN o mediante acciones de ARN no codificantes (46).

Los marcadores epigenéticos de mamíferos conocidos incluyen: 1) modificaciones covalentes del ADN: metilación de la citosina en dinucleótidos CpG; 2) numerosas modificaciones postraduccionales covalentes realizadas en las colas de las proteínas histonas que forman el núcleo de los nucleosomas alrededor de los cuales se envuelve el ADN, y 3) numerosos tamaños y tipos de ARN no codificante que se unen a dianas de ADN, ARN y proteínas. Estos marcadores epigenéticos suelen actuar de forma cooperativa para determinar las condiciones de la cromatina favorables o inhibitorias de la expresión génica (2) (44).

Las alteraciones en la metilación del ADN, debidas a desequilibrios en el suministro de vitaminas B o a polimorfismos o interacciones entre diversas enzimas reguladoras, podrían conducir a una metilación aberrante del ADN y posteriormente influir en la regulación epigenética y, por consiguiente, la susceptibilidad a enfermedades (50).

La metilación del ADN es ampliamente considerada como la marca epigenética más estable involucrada en el establecimiento de patrones de expresión génica (51); por lo general, implica la unión covalente de grupos metilo a la posición 5' de una citosina para formar 5'-metilcitosina y ocurre dentro de las secuencias de dinucleótidos CpG. Dichas reacciones de metilación las cataliza una familia de metiltransferasas de ADN que transfieren un grupo metilo desde la S-adenosilmetionina (2) (44) (47). Las metiltransferasas de ADN más relevantes son DNMT1 y los miembros de la familia DNMT3 DNMT3a, DNMT3b y DNMT3-like; DNMT 3a/3b media la metilación del ADN de novo (es decir, el establecimiento de nuevos patrones de metilación del ADN), mientras que DNMT1 es una metiltransferasa de mantenimiento que copia el patrón de metilación de las cadenas de ADN parentales (44) (46). La presencia de 5mC en un locus se asocia con la represión o activación génica, dependiendo de la proximidad a elementos reguladores del ADN. Por ejemplo, mientras que 5mC en las regiones promotoras a menudo se asocia con la represión de genes, 5mC en el cuerpo del gen (intrones y exones) se asocia con la activación génica (2) (44).

La ruta metabólica de un carbono proporciona un vínculo directo entre los nutrientes, principalmente folato y vitaminas B relacionadas: vitamina B-12, vitamina B-6 y la vitamina B-2, y otros compuestos como la metionina, la colina y la betaína, así como la metilación del ADN, ya que proporcionan sustratos y cofactores para el mantenimiento de la ruta metabólica en cuestión (52). El folato de la dieta o en forma sintética, ácido fólico, se convierte en 5-metiltetrahidrofolato y dihidrofolato, respectivamente, y posteriormente en tetrahidrofolato (THF). A continuación, el THF se convierte en 5,10-metilentetrahidrofolato y posteriormente en 5-mTHF, mediante metilentetrahidrofolato

reductasa (MTHFR) con vitamina B-2 (riboflavina) como cofactor. Luego, se desmetila el 5-mTHF a medida que se dona el carbono en posición 1 para la remetilación de la homocisteína a metionina mediante la metionina sintasa (MTR) con vitamina B-12 como cofactor. La metionina regenerada a partir de homocisteína sirve como precursor de S-adenosilmetionina (SAM) y luego se convierte en S-adenosilhomocisteína (SAH) durante la transferencia de metilo (47).

Las perturbaciones en el metabolismo de un carbono que tienen implicaciones funcionales en los procesos de metilación y síntesis de ADN pueden ocurrir a través de una baja ingesta de nutrientes involucrados en la ruta metabólica, malabsorción de nutrientes, así como polimorfismos dentro de genes que codifican enzimas importantes para el funcionamiento normal del metabolismo de un carbono (45). Por tanto, los factores dietéticos, en particular las vitaminas B, pueden modular la metilación del ADN y, por consiguiente, influir en las enfermedades relacionadas con la edad (47). Se ha reportado que la metilación del ADN de genes específicos (TCN2, CBS, PON1, AMT) involucrados en el metabolismo de un carbono y las vías metabólicas de la homocisteína podrían mediar el riesgo de enfermedad cardiovascular conferido por una baja ingesta dietética de vitaminas B (53).

En lo que respecta a cáncer, existe evidencia que sustenta que el folato modula las propiedades anticancerígenas a través de cambios epigenéticos, ya que la deficiencia de folato reduce el potencial de metilación del ADN y la metilación anormal del ADN se asocia con muchos tipos de cáncer (2).

Por otra parte, la modificación postranscripcional de las proteínas histonas nucleosomales en la cromatina también regula la expresión génica y son un componente importante de la regulación epigenética. A la fecha, se han identificado numerosos mecanismos de modificación que incluyen, entre otros, metilación, acetilación, propionilación, 2-hidroxiosbutirilación, succinilación, fosforilación, ubicuidad, biotinilación, etc. (2) (49). La principal modificación de histonas es la acetilación en residuos aminoacídicos específicos, con lo que se desenrolla y relaja la cromatina y, por tanto, se facilita la adhesión de factores de transcripción y cofactores, lo que lleva al inicio y elongación de la transcripción a través de la remodelación de nucleosomas. En general, la acetilación de histonas se enriquece en los promotores y potenciadores de genes transcritos activamente y se reduce en las regiones genómicas reprimidas. Las acetiltransferasas p300 son activadores transcripcionales y catalizan la acetilación de histonas, las desacetilasas y las sirtuinas pueden actuar como correpresores transcripcionales y eliminar las marcas de acetilación (2) (46).

Varias enzimas modificadoras de la cromatina requieren cofactores derivados de la dieta. El dinucleótido de flavina y adenina (FAD) se deriva de la vitamina riboflavina (vitamina B2) y es un cofactor necesario para la histona desmetilasa LSD1. La metilación de histonas depende de la disponibilidad de grupos metilo producidos a partir de donantes en la dieta. La acetil-CoA que se genera a través del ciclo de ácidos tricarbóxicos es la fuente universal de grupos acetilo para la acetilación de histonas. Las plantas que se consumen en la dieta (especialmente las crucíferas) contienen isotiocianatos, que son inhibidores competitivos de las desacetilasas y cuando se

consumen provocan la activación de genes al aumentar la acetilación de H3 y H4. Las sirtuinas requieren dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) como cofactor y son sensibles a los cambios en el estado de NAD celular, que se deriva de la nicotinamida en la dieta, que a su vez es la forma biológicamente activa de la niacina (44).

Los ARN no codificantes representan el mecanismo de regulación epigenética descubierto más recientemente. A diferencia de los genes que codifican proteínas, el ARN no codificante no necesita traducirse en proteínas para funcionar, puede interactuar con el ADN, el ARN o las proteínas para regular la expresión génica, la transcripción y la actividad postranscripcional, respectivamente (54). Existen numerosos tipos de ARN no codificantes, clasificados por tamaño, localización, función y objetivos (46); sin embargo, los mejor caracterizados en términos de función epigenética y modulación por la dieta son los microARN (miARN) (2). Los miARN son ARN cortos, de ~ 22 pb de nucleótidos de longitud, no codificantes, que se generan a partir de transcripciones más largas por dos proteínas de ARNasa III, Drosha y Dicer; el miARN se une a objetivos de ARNm complementarios y marca el ARNm dirigido para la escisión, degradación o represión de la traducción, según el grado de coincidencia de pares de bases (54). Se cree que los miRNA regulan hasta un 60% de genes codificadores de proteínas humanas (46).

Los miARN pueden regular la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, pero la metilación del promotor o la acetilación de histonas también pueden modular la expresión de miARN como parte de una red compleja con bucles de retroalimentación. La expresión de miARN desregulada está asociada con el desarrollo o progresión de cánceres humanos a través de alteraciones en la proliferación celular y apoptosis, pero las dietas deficientes en metil y folato también pueden resultar en una expresión de miARN aberrante para ejercer efectos pro-cancerígenos similares (2).

Los alimentos también pueden contener fitoquímicos bioactivos que alteran la metilación del ADN. El sulforafano, un componente bioactivo de las verduras crucíferas, regula a la baja el DNMT1, la genisteína (un fitoestrógeno en las semillas de soja) también inhibe DNMT1 en cultivos celulares; los polifenoles del té (catequina, epicatequina, epigallocatequina-3-O-galato) y los bioflavonoides del té (quercetina, fisetina y miricetina) inhiben la metilación del ADN mediada por DNMT1 de una manera dependiente de la concentración (44).

La nutrición y otros factores ambientales durante el desarrollo prenatal y posnatal temprano influyen en el desarrollo y alteran la susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares del adulto, la diabetes tipo 2, la obesidad, enfermedades neuropsiquiátricas, enfermedades inmunes y cáncer. La nutrición materna es un factor clave que contribuye a las enfermedades que se originan durante el desarrollo, ya que la descendencia depende completamente de la disponibilidad de nutrientes de la madre durante la gestación y la lactancia (44). La nutrición en los primeros años de vida induce cambios a largo plazo en la metilación del ADN, que repercuten en la salud individual y las enfermedades relacionadas con la edad a lo largo de la vida (2). La disponibilidad de nutrientes donantes de metilo de la madre al principio del embarazo es esencial para el desarrollo fetal

adecuado, con consecuencias para la salud y la susceptibilidad a enfermedades o cáncer en los niños durante toda la vida. Las dietas ricas en estos nutrientes donantes de metilo pueden afectar rápidamente la expresión genética, especialmente durante el desarrollo temprano, cuando el epigenoma se establece por primera vez, y pueden tener efectos duraderos en la vida adulta (2).

Las comidas pueden generar cambios moleculares epigenéticos durante todo el ciclo vital a través de diversos mecanismos, siendo la metilación de ADN el más sobresaliente. Por esta razón, se sugiere el consumo de una dieta mediterránea que, aunque carente de evidencia, se considera “segura” para evitar y disminuir la aparición de trastornos metabólicos que repercuten en múltiples sistemas, conformando un factor protector clave para el mantenimiento de una adecuada calidad de vida, años de vida útil y posponiendo el envejecimiento.

## Referencias

1. Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3425.
2. Mullins A, Bresette W, Johnstone L, Hallmark B, Chilton F. Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? *Nutrients.* 2020;12(10): 3118.
3. Kaspar D, Hastreiter S, Irmmler M, Hrabé de Angelis M, Beckers J. Nutrition and its role in epigenetic inheritance of obesity and diabetes across generations. *Mamm Genome.* 2020;31(5-6):119-133.
4. Sapienza C, Issa J. Diet, Nutrition, and Cancer Epigenetics. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:665-81.
5. Rossnerova A, Izzotti A, Pulliero A, Bast A, Rattan S, Rossner P. The Molecular Mechanisms of Adaptive Response Related to Environmental Stress. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(19):7053.
6. Amenyah S, Ward M, Strain J, McNulty H, Hughes C, Dollin C et al. Nutritional Epigenomics and Age-Related Disease. *Curr Dev Nutr.* 2020;4(7):nzaa097.
7. Nielsen R. Molecular Signatures of Natural Selection. *Annu Rev Genet.* 2005; 39 : 197-218.
8. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology.* 2012;62(1):3-12.
9. Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3425; doi:10.3390/ijms19113425.
10. Kaspar D, Hastreiter S, Irmmler M, Hrabé de Angelis M, Beckers J. Nutrition and its role in epigenetic inheritance of obesity and diabetes across generations. *Mamm Genoma.* 2020 junio; 31 (5-6): 119-133.
11. Henikoff S, Gready JM. Epigenética, memoria celular y regulación genética . *Curr Biol.* 2016; 26 (14): R644-R648.

12. Alfaradhi MZ, Ozanne SE. Developmental programming in response to maternal overnutrition *Front Genet* 2:27 2011.
13. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2008; 105 (44): 17046-17049.
14. Hardy T, Tollefsbol T. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer *Epigenomics* (2011) 3(4), 503-518.
15. Fan J, Krautkramer KA, Feldman JL, Denu JM. Metabolic Regulation of Histone Post-Translational Modifications. *ACS Chem Biol*. 2015; 10 (1): 95-108.
16. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law, C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. 2005 *BMJ* 331, 929.
17. Pietiläinen KH, Ismail K, Järvinen E, Heinonen S, Tummars M, Bollepalli S. DNA methylation and gene expression patterns in adipose tissue differ significantly within young adult monozygotic BMI-discordant twin pairs. *International Journal of Obesity* (2016) 654-66.
18. Schwenk RW, Vogel H, Schurmann A. Genetic and epigenetic control of metabolic health. *Mol Metab* 2013;2:337-47.
19. Vvan Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhausler BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clin Epigenetics* 2015;7:66.
20. Barres R, Zierath JR. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:441-51.
21. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet* 2012;13:484-92.
22. Liu L, Zheng LD, Donnelly SR, Emont MP, Wu J, Cheng Z. Isolation of mouse stromal vascular cells for monolayer culture. *Methods Mol Biol* 2017;1566:9-16.
23. Deiuiliis JA. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *Int J Obes* 2016; 40:88-101.
24. Hjort L, Jorgensen SW, Gillberg L, Hall E, Brons C, Frystyk J et al. 36 h fasting of young men influences adipose tissue DNA methylation of LEP and ADIPOQ in a birth weight-dependent manner. *Clin Epigenetics* 2017;9:40.
25. Mudaliar U, Zabetian A, Goodman M, Echouffo-Tcheugui JB, Albright AL, Gregg EW et al. Cardiometabolic risk factor changes observed in diabetes prevention programs in US settings: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2016; 13:e1002095.

26. Hjort L, Jorgensen SW, Gillberg L, Hall E, Brons C, Frystyk J et al. 36 h fasting of young men influences adipose tissue DNA methylation of LEP and ADIPOQ in a birth weight-dependent manner. *Clin Epigenetics* 2017; 9:40.
27. Chilton FH, Dutta R, Reynolds LM, Sergeant S, Mathias RA, Seeds MC. Precision Nutrition and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Case for Personalized Supplementation Approaches for the Prevention and Management of Human Diseases. *Nutrients*. 2017 Oct 25;9(11):1165.
28. Chilton FH, Murphy RC, Wilson BA, Sergeant S, Ainsworth H, Seeds MC, Mathias RA. Diet-gene interactions and PUFA metabolism: a potential contributor to health disparities and human diseases. *Nutrients*. 2014 May 21;6(5):1993-2022.
29. Malcomson FC, Mathers JC. Nutrition, epigenetics and health through life. *Nutr. Bull.* 2017, 42, 254-265.
30. Tobi EW, Slieker RC, Luijk R, Dekkers KF, Stein AD, Xu KM et al. DNA methylation as a mediator of the association between prenatal adversity and risk factors for metabolic disease in adulthood. *Sci Adv.* 2018 Jan 31;4(1): eaao4364.
31. Meeran SM, Ahmed A, Tollefsbol TO. Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. *Clin Epigenetics*. 2010 Dec 1;1(3-4):101-116.
32. Blanco-Gómez A, Castillo-Lluva S, Del Mar Sáez-Freire M, Hontecillas-Prieto L, Mao JH, Castellanos-Martín A, Pérez-Losada J. Missing heritability of complex diseases: Enlightenment by genetic variants from intermediate phenotypes. *Bioessays*. 2016 Jul;38(7):664-73.
33. Choi SW, Friso S. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *Adv Nutr.* 2010 Nov;1(1):8-16.
34. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2000 Nov;72(5):1101-6.
35. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child* 2000;82:248-52.
36. Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J Am Diet Assoc.* 2008 Sep;108(9):1480-7.
37. Kang JX. The coming of age of nutrigenetics and nutrigenomics. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2012;5(1):I-II.
38. Remely M, Stefanska B, Lovrecic L, Magnet U, Haslberger AG. Nutriepigenomics: The role of nutrition in epigenetic control of human diseases. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2015, 18, 328-333.

39. Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *J. Epidemiol. Community Health* 2004, 58, 114-115.
40. Wankhade UD, Zhong Y, Kang P, Alfaro M, Chintapalli SV, Thakali KM, Shankar K. Enhanced offspring predisposition to steatohepatitis with maternal high-fat diet is associated with epigenetic and microbiome alterations. *PLoS ONE* 2017, 12, e0175675.
41. Zhou D, Pan YX. Pathophysiological basis for compromised health beyond generations: Role of maternal high-fat diet and low-grade chronic inflammation. *J. Nutr. Biochem.* 2015, 26, 1-8.
42. Bordoni L, Gabbianelli R, Laura B, Gabbianelli R. Primers on nutrigenetics and nutri(epi)genomics: Origins and development of precision nutrition. *Biochimie* 2019, 160, 156-171.
43. Ideraabdullah F, Zeisel S. Dietary modulation of the epigenome. *Physiol Rev.* 2018;98: 667-695.
44. Stover PJ, James WPT, Krook A, Garza C. Emerging concepts on the role of epigenetics in the relationships between nutrition and health. *J Intern Med.* 2018;284(1):37-49.
45. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(6): 327-345.
46. Amenyah S, Ward M, Strain J, McNulty H, Hughes C, Dollin C et al. Nutritional Epigenomics and Age-Related Disease. *Curr Dev Nutr.* 2020;4(7):1-16.
47. Porter K, Hoey L, Hughes CF, Ward M, McNulty H. Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing. *Nutrients* 2016;8(11):725.
48. Lai WKM, Pugh BF. Understanding nucleosome dynamics and their links to gene expression and DNA replication. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18: 548-562.
49. Nash AJ, Mandaviya PR, Dib MJ, Uitterlinden AG, van Meurs J, Heil SG et al. Interaction between plasma homocysteine and the MTHFR c.677C > T polymorphism is associated with site-specific changes in DNA methylation in humans. *FASEB J.* 2019;33(1):833-843.
50. Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20:59-607.
51. Mentch SJ, Locasale JW. One-carbon metabolism and epigenetics: understanding the specificity. *Ann NY Acad Sci.* 2016;1363(1):91-8.
52. Fiorito G, Guarrera S, Valle C, Ricceri F, Russo A, Grioni S, Mattiello A, Di Gaetano C, Rosa F, Modica F et al. B-vitamins intake, DNA- methylation of one carbon metabolism and homocysteine pathway genes and myocardial infarction risk: The EPICOR study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(5):483-8.
53. Holoch D, Moazed D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat Rev Genet.* 2015; 16: 71- 84.