

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.51080>

# Nutrigenómica humana: efectos de los alimentos o sus componentes sobre la expresión RNA

*Human Nutrigenomics: Effects of Food or Food Components on RNA Expression*Jhonny Eddison Vargas-Hernández<sup>1</sup>

Recibido: 05/06/2015      Aceptado: 03/11/2015

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Instituto de Genética - Bogotá, D.C. - Colombia.

Correspondencia: Jhonny Eddison Vargas-Hernández. Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio 426, laboratorio 3. Teléfono: +57 1 3165000, extensión: 11631-11627. Bogotá, D.C. Colombia. Correo electrónico: [jevargash@unal.edu.co](mailto:jvargash@unal.edu.co).

## | Resumen |

Los resultados del proyecto del genoma humano fueron el punto de partida de grandes avances técnicos, metodológicos y conceptuales en la ciencia de la genética. Hoy en día es claro que el DNA es una molécula compleja que presenta diversas interacciones dinámicas consigo misma y con otros componentes del entorno celular. Asimismo, se sabe que el RNA es una molécula fundamental para el entendimiento de las características del organismo y de la respuesta de este a los estímulos del medioambiente. Además, los mecanismos epigenéticos conjugan todos los eventos moleculares que determinan cuáles serán los rasgos —anatómicos, fisiológicos, metabólicos, etc.— particulares de una entidad biológica definida.

Todos los aspectos mencionados antes ofrecen la oportunidad de estudiar el conjunto de interacciones existentes entre el genoma y la dieta, lo cual es muy relevante dado que la ingesta de alimentos —o de los componentes contenidos o derivados de los mismos— es uno de los factores del entorno más importantes a los que está expuesto un individuo a lo largo de su vida, puesto que es capaz de condicionar positiva o negativamente el estado de salud.

El presente artículo tiene el propósito de dar un panorama general de los aspectos básicos que integran el concepto nutrigenómica y proporcionar un estado del arte actualizado de algunos de los estudios realizados en este campo *in vivo* en humanos.

**Palabras clave:** Alimento; Nutrición; Expresión génica; ARN, Proteínas (DeCS).

**Vargas-Hernández JE.** Nutrigenómica humana: efectos de los alimentos o sus componentes sobre la expresión RNA. Rev. Fac. Med. 2016;64(2):339-49. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.51080>.

## Abstract

The Human Genome Project was the starting point of great progress in genetics science. Nowadays is clearly known that the deoxyribonucleic acid (DNA) is a complex molecule that shows dynamic interactions both within itself and with other cellular environment components. Likewise, it is known that the ribonucleic acid (RNA) is a fundamental molecule to understand an organism features and how it responds to environmental stimuli. Moreover, the epigenetics mechanisms combine all molecular events that establish the specific traits —anatomical, physiological, metabolic, etc.— of a defined biological entity.

These aspects allow studying the interactions between genome and diet, which is highly relevant, since the intake of food —or its components— is one of the most important environmental factors to which an individual is exposed throughout their life, as this factor is able to define health condition positively or negatively. This article aims to provide an overview of the basic aspects that make up the “nutrigenomics” concept and to provide a state of the art of the current researches conducted in humans *in vivo*.

**Keywords:** Food; Nutrition; Gene Expression; RNA; Proteins (MeSH).

Vargas-Hernández JE. [Human Nutrigenomics: Effects of Food or Food Components on RNA Expression]. Rev. Fac. Med. 2016;64(2):339-49. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.51080>.

## La ciencia de la nutrigenómica: algunos aspectos básicos

El término nutrigenómica hace referencia al campo de la ciencia que se ocupa de indagar acerca de los efectos de los nutrientes sobre la expresión génica (1,2); sin embargo, este es un concepto en constante evolución que está ampliando sus alcances. Con el fin de comprender a cabalidad este término, es necesario tener presente, en primer lugar, algunos aspectos clave del proceso de expresión génica, el cual tiene como propósito la producción de moléculas de ácido ribonucleico (RNA) y péptidos/proteínas a través de los mecanismos de transcripción y traducción, respectivamente (3-5).

La transcripción parte de la molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA), cuya fuente principal en el organismo humano es el núcleo de cada una de las células, pues este almacena la información biológica primordial de la especie; sin embargo, otra fuente importante es el DNA contenido en las mitocondrias y en el microbioma de los distintos órganos corporales (6-8). El DNA nuclear tiene la particularidad de encontrarse unido a proteínas denominadas histonas, lo que le facilita superenrollarse en estructuras hiperdensas conocidas como cromosomas, los cuales exhiben un alto grado de actividad molecular (9,10).

Durante la transcripción, diversas regiones del cromosoma se descondensan simultáneamente debido a una separación temporal del DNA y las histonas, permitiendo que proteínas denominadas factores de transcripción se unan a la doble hélice del DNA, promuevan el desacoplamiento transitorio de las dos cadenas nucleotídicas y, a partir de una de ellas, estimulen la síntesis de moléculas de RNA por acción de la enzima RNA polimerasa (9,11). Las moléculas de RNA generadas se clasifican en ribosomal (rRNA), de transferencia (tRNA), mensajero (mRNA), los pequeños no codificantes (p. ej. miRNAs), entre otros; estas moléculas son exportadas al citoplasma donde participan activamente en la síntesis de péptidos y/o proteínas, proceso denominado traducción (12,13).

La traducción inicia con el acoplamiento de un complejo proteína-rRNA, conocido como ribosoma, a una molécula de mRNA. Una vez fijado en el mRNA, el ribosoma se mueve en tripletas de nucleótidos —codones— hasta hallar una que tenga la secuencia AUG (adenina, uracilo y citosina); a esta última se ensambla una tripleta complementaria

—anticodon— que hace parte de un tRNA específico que transporta el aminoácido metionina en uno de sus extremos (3,14,15). La metionina se acopla al ribosoma constituyendo el primer aminoácido de la molécula de péptido y/o proteína, a partir de esto el ribosoma se desplaza por codones sobre el mRNA, en estos se fija un número igual de anticodones, y por tanto de tRNAs; cada uno transporta uno de los 20 aminoácidos posibles que se enlazan, sucesiva y ordenadamente, a la metionina de acuerdo a la información codificada en la secuencia del mRNA (3).

En este punto, vale la pena señalar que el mRNA es una versión madura de una molécula precursora denominada pre-mRNA, caracterizada por contener regiones codificantes —exones— separadas por grandes regiones no codificantes —intrones— (12). El pre-mRNA es sometido en el núcleo celular a una serie de mecanismos complejos, principalmente la edición de bases y el corte-empalme —*splicing*—, que tienen como fin unir los exones en una única molécula codificante, el mRNA. La importancia de este último hecho radica en que los exones de un pre-mRNA pueden ser combinados de distintas maneras para dar origen a dos o más mRNAs, cada uno de los cuales será traducido en un péptido y/o proteína determinado (14,16,17).

El conjunto de RNAs, péptidos/proteínas y metabolitos producidos en una muestra biológica, pueden ser determinados por medio de técnicas moleculares altamente robustas tales como los microarreglos, la secuenciación de última generación, la espectrometría de masas, etc. (18). La información obtenida es analizada por medio de herramientas bioinformáticas que permiten generar perfiles de expresión, identificar vías metabólicas y construir redes de interacción que establecen la identidad de las moléculas sintetizadas, el nivel de producción de cada una de ellas y las posibles relaciones funcionales entre las mismas, aspectos variables dependiendo del tipo de muestra y de los factores, intrínsecos y/o extrínsecos, a los que dicha muestra está expuesta en un momento específico del tiempo (19).

La variabilidad señalada anteriormente da cuenta de una activa relación entre el genoma y su medio, regulada por una serie de mecanismos complejos, denominados epigenéticos, que son claves en la determinación de los rasgos —fenotipo— propios de un individuo particular (20,21). Los mecanismos epigenéticos más relevantes para el proceso de expresión génica incluyen la modificación de las proteínas histonas, que definen las regiones del cromosoma en las que el DNA se libera temporalmente para permitir el acceso de los factores de transcripción; la metilación de regiones promotoras en el DNA, que determina si dichos factores se unen al DNA para promover la síntesis de RNA,

y la interferencia mediada por RNAs no codificantes, que establece si un RNA va a ser completamente producido o si el ya generado va a ser traducido a péptidos y/o proteínas (20,21).

Retomando la definición de nutrigenómica indicada más arriba, se tiene a los nutrientes como la segunda variable de interés; sin embargo, vale la pena cuestionar si es adecuado que el concepto se restrinja a estos componentes y no valore el papel de los denominados compuestos bioactivos, de los alimentos en sí mismos e incluso de los patrones alimentarios, ya que las características propias de los alimentos, así como los procesos de selección, consumo e incorporación de los mismos —o de sus componentes— en el organismo, constituyen aspectos primordiales que no deben ser ignorados (22-25).

Respecto de lo anterior, se debe tener presente que los alimentos son entidades biológicas dinámicas que pueden encontrarse en estado natural o ser producto de procesos industriales o biotecnológicos, lo que permite disponer de ellos en una extraordinaria diversidad de opciones (26,27). Esto hace que los alimentos presenten características variadas y particulares tales como su estado de materia, su grado de conservación, su contenido de microorganismos, el tipo y cantidad de cada uno de sus componentes, etc.; aspectos que son taxativos en términos de biodisponibilidad, lo que hace referencia a la proporción de los componentes individuales contenidos en los alimentos que son liberados de su matriz, a la tasa de absorción de cada uno de ellos en el lumen intestinal y al grado de metabolización de los mismos en las células periféricas del organismo (28-33).

Los aspectos anteriores dependen, por un lado, de las cualidades y de las interacciones entre los componentes que constituyen la matriz del alimento e incluso de las posibles relaciones entre las matrices de los distintos alimentos que hacen parte de una comida particular (28-33) y, por otro lado, de la eficiencia de la actividad enzimática —ya sea propia o derivada de los microorganismos huésped—, de los sistemas de internalización de moléculas en los enterocitos y/o colonocitos, de los sistemas de transporte de moléculas a nivel sanguíneo y linfático, de los sistemas de captación y señalización intracelular de las células periféricas y de la acción de las enzimas contenidas en cada una de dichas células, por mencionar algunos (34-36).

Considerando lo previamente referido, se puede vislumbrar que la nutrigenómica es un campo altamente complejo, en el que mapear las respuestas de las células o tejidos que conforman el organismo a las distintas propiedades de la dieta requiere de una comprensión profunda de diversos aspectos

de distintas ciencias, así como de los desarrollos tecnológicos en cada una de ellas.

Finalmente, vale la pena mencionar que la nutrigenómica tiene un gran potencial en términos de salud, ya que la comparación de los cambios moleculares que ocurren en un estado saludable versus las diferentes situaciones de riesgo y las distintas condiciones de enfermedad, permitirán identificar marcas moleculares claves que darán indicios acerca de la manera en que la dieta promueve o evita la transición hacia estados patológicos futuros.

### **Nutrigenómica aplicada: estudios *in vivo* en humanos**

El presente apartado pretende dar un panorama general de algunos de los estudios actuales en nutrigenómica que han sido desarrollados en seres humanos. Si bien se dispone de un cuerpo robusto de evidencia derivada de modelos celulares, tisulares y animales que han dado cuenta de diversos hallazgos fascinantes, los individuos de la especie presentan una serie de características peculiares en términos de los alimentos o productos alimenticios de los que disponen y de la selección, combinación, ingesta e incorporación de los mismos en el organismo; estos elementos constituyen factores que solo pueden ser considerados si se contemplan *in vivo*.

En línea con lo planteado anteriormente, se tiene un importante número de investigaciones recientes enfocadas en estudiar el papel del tipo y cantidad de grasas ingeridas sobre la producción de distintos RNAs en muestras de sangre periférica, tejido adiposo y tejido muscular, donde este nutriente afecta la expresión de genes relacionados con el sistema endocannabinoide, el almacenamiento y procesamiento de lípidos, la captación de la glucosa, la biogénesis y función mitocondrial, la hipoxia, el estrés del retículo endoplasmático, la respuesta inflamatoria, inmune y antioxidante, la apoptosis y el ciclo celular (Tabla 1).

En cuanto a la inflamación, se ha observado que la ingesta de ácidos grasos saturados —p. ej. ácido palmítico— es capaz de incrementar la expresión de genes inflamatorios en las células de músculo esquelético (37); sin embargo, en el caso del tejido adiposo subcutáneo, el consumo de productos ricos en ácidos grasos poliinsaturados —p. ej. aceite de colza/canola— también promueve un perfil de expresión génica proinflamatorio que es considerado benéfico y que parece ser producto de un fenómeno hormético, en el que un aumento de la inflamación parece favorecer el desarrollo de respuestas más eficientes del organismo ante estímulos inflamatorios posteriores (38).

**Tabla 1.** Evidencia acerca del efecto de las grasas.

Descripción del estudio	Sujetos de estudio	Muestra biológica y transcritos analizados	Resultados destacados
Suplementación con 50ml/día de aceite de oliva extra virgen (EVOO) por 30 días (39).	45 adultos sanos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre periférica</li> <li>CAT y SOD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de la expresión de SOD.</li> <li>↓ de la expresión de CAT con ↑ en su actividad enzimática.</li> </ul>
Intervención de dos semanas consistentes en la ingesta de dos dietas isocalóricas: una baja (LFD) o una alta en grasa (HFD) (40).	12 adultos obesos y 17 adultos sanos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tejido adiposo subcutáneo y tejido muscular</li> <li>CB1, CB2, FAAH, MGL, NAPE-PLD y DAGL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de la expresión de DAGL con ↓ de la expresión de FAAH y MAGL en el tejido adiposo de los sujetos obesos.</li> <li>↓ de la expresión de CB1 y MAGL en las muestras de músculo esquelético de los sujetos obesos y delgados luego de la ingesta de la dieta HFD.</li> </ul>
Intervención de 12 semanas con cuatro dietas isoenergéticas: alta en grasa saturada (HSFA), alta en grasa monoinsaturada (HMUFA), baja en grasa y alta en carbohidratos complejos suplementada (LFHCC n-3) y no suplementada (LFHCC) (41).	39 adultos con síndrome metabólico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tejido adiposo subcutáneo</li> <li>LEP, CAV1, FABP4, LPL, ACOX1, CES1, ADIPOQ, RETN, RBP4, PAI1, PLIN, VIM y UCP2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ de la expresión de ADIPOQ, RBP4 y CAV1 luego de todas las dietas.</li> <li>↓ de la expresión de PLIN1, excepto en la dieta HMUFA.</li> <li>↑ de la expresión de FABP4 en las dietas LFHCC.</li> <li>↑ de la expresión de CES1 en la dieta HMUFA con ↓ en su expresión en las dietas LFHCC.</li> </ul>
Los voluntarios recibieron, en ocasiones distintas, uno de tres tipos de comidas isoenergéticas: mediterránea (MED), rica en grasa saturada (SAFA) y rica en grasa monoinsaturada (MUFA) (42).	10 adultos sanos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tejido muscular</li> <li>PPAR<math>\alpha</math>, PPAR<math>\delta</math>, PPAR<math>\gamma</math>, PGC1<math>\alpha</math>, PGC1<math>\beta</math>, COX2, PFK, GLUT4, LPL, y CPT1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de la expresión de PGC-1<math>\beta</math> con ↓ de la expresión de PPAR<math>\delta</math> luego de la comida MUFA.</li> <li>↓ de la expresión de PPAR<math>\alpha</math>, COX2, COX5b, PFK, LPL y GLUT4 luego de la comida SAFA.</li> </ul>
Suplementación con 50g de aceite de oliva (OL) o aceite de colza/canola (RA) en un periodo de cuatro semanas, más una comida de prueba (OL o RA) el día final de la intervención (38).	18 hombres adultos obesos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tejido adiposo subcutáneo</li> <li>TNF, SERPINE1, IL1B, IL6, IL8, IL10, CCL2 y EMR1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ de la expresión de IL6 luego de la intervención RA comparado con la OL.</li> <li>↑ de la expresión de IL1B, IL6 y EMR1 en el grupo RA luego de comida de prueba.</li> <li>↑ de la expresión de CCL2 en ambos grupos luego de la comida de prueba.</li> </ul>
Suplementación con 3g/día de ácidos grasos poliinsaturados (n-3 PUFAs) en un periodo de 12 semanas (43).	26 adolescentes obesos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tejido adiposo subcutáneo</li> <li>PPAR<math>\alpha</math>, PPAR<math>\gamma</math>, PGC1<math>\alpha</math>, SREBP1, HIF1<math>\alpha</math>, SOD2, CAT y GPX3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de la expresión de PPAR<math>\alpha</math> y SREBP1 luego de la intervención.</li> <li>↓ de la expresión de PPAR<math>\gamma</math>, PGC-1<math>\alpha</math>, SOD2, CAT y GPX3 luego de la intervención.</li> <li>La expresión génica de HIF-1<math>\alpha</math> no cambió significativamente luego del tratamiento, sin embargo sus niveles proteicos se redujeron de manera importante.</li> </ul>
Intervención de dos meses consistente en el suministro de tres tratamientos posibles: omega 3 (4g/d) + placebo de vitamina E (OP), omega 3 (4g/d) + vitamina E (400UI/d) (OE) y placebo de omega 3 y vitamina E (PP) (44).	60 adultos con enfermedad de la arteria coronaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre periférica</li> <li>SIRT1 y PGC-1<math>\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de la expresión de SIRT1 y PGC-1<math>\alpha</math> luego del tratamiento OE.</li> </ul>
Los sujetos de estudio ingirieron 25ml/d de aceite de oliva alto (HPC) o bajo (LPC) en compuestos fenólicos en un periodo de tres semanas (45).	18 adultos sanos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre periférica</li> <li>ACE, NR1H2, ECE2, IL8RA, OLR1, PPAR<math>\gamma</math>, MPO y ADRB2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ de la expresión de ACE y NR1H2 luego de la intervención con aceite HPC.</li> <li>↓ de la expresión de IL8RA luego de la intervención HPC comparado con la LPC.</li> </ul>
Intervención consistente en la ingesta de una dieta baja en ácido palmítico y alta en ácido oleico (HOA) o de una dieta alta en ácido palmítico (HPA) por tres semanas (37).	11 adultos delgados y 5 obesos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tejido muscular</li> <li>IL-1<math>\beta</math>, IL6, IL10, IL18, TNF<math>\alpha</math>, NLRP3, cJun, cFos, sXbp-1, GRP78, GRP94, P4HB, Erp57 y ATF6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de la expresión de cJun y NLRP3 en las muestras de músculo esquelético luego de la dieta HPA.</li> </ul>

<p>Los sujetos de estudio recibieron 3.6g/d de un suplemento de ácidos grasos polinsaturados omega 3 (n-3 PUFAs) o de un placebo (aceite de maíz) en un periodo de seis semanas, tras lo cual se les administró una dosis de endotoxina (LPS) (46).</p>	<p>16 adultos sanos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tejido adiposo subcutáneo de glúteo</li> <li>• Transcriptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 419 genes en el grupo n-3 PUFA y 643 en el grupo placebo mostraron expresión diferencial luego de la administración de LPS.</li> <li>• ↑ de la expresión de PPAR<math>\gamma</math>, FADS1 y de RNAs largos no codificantes (lincRNAs) con ↓ de la expresión de CCL18, SERPINA1 y RGS2 en el grupo placebo luego del tratamiento con LPS.</li> <li>• ↑ de la expresión de PTGDS, CCL18, SERPINA1 y RGS2 en el grupo n-3 PUFA luego del tratamiento con LPS.</li> </ul>
<p>Abreviaturas: catalase (CAT); superoxide dismutase (SOD); cannabinoid receptors (CB1 y CB2); fatty acid amide hydrolase (FAAH); monoacylglycerol lipase (MGL); arachidonoyl-phosphatidyl-ethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD); diacylglycerol lipase (DAGL); leptin (LEP); caveolin (CAV1); fatty acid binding protein 4 (FABP4); lipoprotein lipase (LPL); acyl-coenzyme A oxidase 1 (ACOX1); carboxylesterase (CES1); adiponectin (ADIPOQ); resistin (RETN); retinol binding protein-4 (RBP4); plasminogen activator inhibitor-1 (PAI1); perilipin (PLIN); vimentin (VIM); energy dissipation uncoupling protein 2 (UCP2); peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR<math>\alpha</math>, PPAR<math>\delta</math> y PPAR<math>\gamma</math>); peroxisome proliferator-activated receptor-coactivators (PGC1<math>\alpha</math> y PGC1<math>\beta</math>); cytochrome c oxidases (COX2 y COX5b); phospho-fructokinase (PFK); glucose transporter type 4 (GLUT4); carnitine palmitoyltransferase I (CPT1); tumor necrosis factor (TNF); serpin peptidase inhibitor, clade E, nexin, plasminogen activator inhibitor type 1, member 1 (SERPINE1); interleukins (IL1B, IL6, IL8, IL10, IL18); monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2); egf-like module containing Mucin-like hormone receptor-like 1 (EMR1); sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP1); hipoxia inducible factor 1, alpha subunit (HIF1<math>\alpha</math>); glutathione peroxidase 3 (GPX3); sirtuin 1 (SIRT1); angiotensin-converting enzyme (ACE); nuclear receptor subfamily 1, group H, member 2 (NR1H2); endothelin-converting enzyme 2 (ECE2); chemokine (C-X-C motif) receptor 2 (IL8RA); oxidized low-density lipoprotein [lectin-like] receptor 1 (OLR1); myeloperoxidase (MPO); adrenergic receptor <math>\beta</math>2 (ADRB2); nucleotide oligomerization domain (Nod)-like receptor protein (NLRP3); proto-oncogene c-Jun (cJun); proto-oncogene c-Fos (cFos); spliced X-box-binding protein-1 (sXbp-1); heat shock proteins (GRP78 y GRP94); prolyl 4-hydroxylase subunit beta (P4HB); protein disulfide isomerase family (ERp57); activating transcription factor 6 (ATF6); fatty acid desaturase 1 (FADS1); chemokine (C-C motif) ligand 18 (CCL18); serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 anti-proteinase, antitrypsin), member 1 (SERPINA1); regulator of G-protein signaling 2 (RGS2); prostaglandin D2 synthase (PTGDS).</p>			
<p><b>Convenciones:</b> ↑ Aumento; ↓ Disminución</p>			

Fuente: Elaboración propia.

La respuesta antioxidante es otro de los procesos importantes regulados por el consumo de grasas. Los ácidos grasos poliinsaturados de la familia omega 3 reducen los niveles de mRNA de genes que codifican para las enzimas antioxidantes SOD (superóxido dismutasa), CAT (catalasa) y GPX (glutatión peroxidasa), lo que parece reflejar una reducción en la hipoxia del tejido adiposo subcutáneo (43). Además, la ingesta de este tipo de ácidos grasos, junto con la suplementación con vitamina E, induce la expresión de genes que codifican para las sirtuinas (SIRT) y los coactivadores de los receptores PPAR (PGC1 $\alpha$ ) en muestras de sangre periférica, lo cual parece ser importante para la modulación de la expresión de los genes que codifican para las distintas enzimas antioxidantes (44).

Las características de la matriz del alimento, así como la aplicación de procesos térmicos preconsumo, son

factores importantes a considerar también en el análisis de la expresión génica (Tabla 2). En el primer caso, un estudio identificó que la presencia de MFGM (milk fat globule membrane) en los productos lácteos puede generar cambios importantes en la expresión génica, ya que el consumo de crema de leche, rica en MFGMs, evidenció un perfil de expresión particular cuando se comparó con la ingesta de aceite de mantequilla, baja en MFGMs (47). En el segundo caso, una dieta restringida en AGEs (advanced glycation end products), los cuales son generados luego de la aplicación de procesos térmicos a ciertos alimentos, mostró suprimir la expresión de los genes que codifican para los receptores AGEs (RAGA y AGER1) e indujo la expresión del gen que codifica para la sirtuina 1 (SIRT1), molécula clave en la inflamación y la regulación de la insulina (48).

**Tabla 2.** Evidencia acerca del efecto de los patrones alimentarios y las dietas modificadas.

Descripción del estudio	Sujetos de estudio	Muestra biológica y transcritos analizados	Resultados destacados
<p>Los individuos consumieron en distintos momentos una de cuatro comidas/bebidas: vino rojo (FRW), mediterránea (MM), mediterránea + vino rojo (MMRW), McDonald's (McD) y McDonald's + vino rojo (McDRW) (49).</p>	<p>24 adultos sanos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangre periférica</li> <li>• SIRT2, CAT, GPX1, CCL5 y SOD2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ de la expresión de CAT luego de la comida McD con ↑ luego de la bebida FRW.</li> <li>• ↑ de la expresión de GPX1 luego de las comidas/bebidas que contenían vino.</li> <li>• ↑ de la expresión de SIRT2 luego de la comida MMRW.</li> <li>• ↑ de la expresión de CCL5 luego de las comidas McD, McDRW y MM.</li> <li>• SIRT2 y CAT mostraron correlación positiva para las comidas McD y MMRW.</li> <li>• SIRT2 y CCL5 mostraron correlación negativa para las comidas MM y McD.</li> </ul>

Se compararon tres grupos de individuos según su régimen de alimentación: vegano, vegetariano y omnívoro (50).	24 sujetos adultos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangre periférica y heces</li> <li>• microRNAs: hsa-miR-21, hsa-miR-34, hsa-miR-16, hsa-miR-34, hsa-miR-92a, hsa-miR-106a, hsa-miR-146 y hsa-miR-222</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ de la expresión de hsa-miR-92a en las muestras de heces y plasma de los sujetos veganos y vegetarianos comparados con los omnívoros.</li> <li>• ↓ de la expresión de hsa-miR-92a en el plasma de los individuos consumidores de carne, productos cárnicos, pescados y lácteos y ↑ en las muestras de los sujetos consumidores de pan/pasta.</li> </ul>
La investigación estuvo constituida por dos partes: un estudio observacional y una intervención. En esta última, los participantes consumieron una dieta estándar o una dieta restringida en AGEs durante cuatro meses (48).	67 adultos mayores sanos (estudio observacional) y 18 adultos mayores sanos (intervención)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangre periférica</li> <li>• AGER1, RAGE y SIRT1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SIRT1 mostró diferencias significativas según el género.</li> <li>• SIRT1 tuvo una fuerte correlación inversa con los AGEs de la dieta.</li> <li>• ↓ de la expresión de RAGE y AGER1 con ↑ en SIRT1 en el grupo que consumió la dieta restringida en AGEs.</li> </ul>
Los individuos consumieron dos dietas isocalóricas en un periodo de seis semanas cada una: alta en carbohidratos y baja en grasa (HC/LFD) y baja en carbohidratos y alta en grasa (LC/HFD) (51).	29 adultos sanos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangre periférica</li> <li>• Transcriptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ de la expresión de PER1-3, DBP, TEF y NR1D1 en horas de la mañana.</li> <li>• La dieta tiene efectos sobre la expresión de PER1-3 y TEF.</li> <li>• Luego de la dieta LC/HFD se observaron efectos tiempo-específicos en genes relacionados con el metabolismo energético, el metabolismo de la grasa y la respuesta a la endotoxina (LPS).</li> </ul>
Los sujetos de estudio consumieron una dieta rica en aceite de mantequilla (control) o una dieta rica en crema de leche (MFGM) por ocho semanas (47).	51 adultos sanos con sobrepeso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangre periférica</li> <li>• Transcriptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 19 genes presentaron cambios significativos entre los dos grupos con ↑ en la expresión luego del consumo la dieta control y ↓ en la expresión luego de la ingesta de la dieta MFGM.</li> <li>• Los genes diferencialmente expresados se relacionaron con el ciclo celular, la apoptosis y la regulación por ubiquitinas.</li> </ul>
El estudio consistió en una intervención de 10 semanas donde los participantes consumieron una dieta con restricción moderada de energía. Los individuos fueron clasificados en un grupo de alta (HR) o baja (LR) respuesta a la intervención (52).	12 niños obesos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangre periférica</li> <li>• Transcriptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ de la expresión de 9 genes y ↓ de la expresión de 33 genes luego de la intervención dietética en el grupo HR.</li> <li>• En el grupo LR procesos asociados con la respuesta inmune e inflamatoria fueron regulados al alta luego de la intervención.</li> <li>• En el grupo HR el ritmo circadiano y las vías de señalización ErbB y MAPK fueron reguladas a la baja luego de la intervención.</li> </ul>
Los sujetos de estudio siguieron una dieta hipocalórica, basada en el patrón mediterráneo, en un periodo de ocho semanas (53).	40 adultos con síndrome metabólico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangre periférica</li> <li>• IL6, TNF<math>\alpha</math>, ICAM1, IL18, SERPINE1, VCAM-1 y los microRNAs: let-7b, miR-125b, miR-130a, miR-132-3p, miR-146a, miR-155-3p, miR-223-5p, miR-422b y miR-4772-p</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ la expresión de let-7b con ↓ de los niveles de miR-155-3p luego de la intervención.</li> <li>• La ingesta de lípidos y ácidos grasos saturados se asoció negativamente con la expresión de let-7b.</li> <li>• miR-155-3p se asoció con la pérdida de peso corporal.</li> </ul>
<p>Abreviaturas: sirtuins (SIRT1 y SIRT2); catalase (CAT), glutathione peroxidase 1 (GPX1); chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5); superoxide dismutase 2 (SOD2); interleukins (IL6 y IL18); tumor necrosis factor alpha (TNF<math>\alpha</math>); advanced glycation end product (AGE) receptor 1 (AGER1); receptor for advanced glycation end products (RAGE); period circadian clock (PER); D site of albumin promoter (Albumine D-box) binding protein (DBP); thyrotrophic embryonic factor (TEF); nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 (NR1D1); intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1); Serpin Peptidase Inhibitor, Clade E (Nexin, Plasminogen Activator Inhibitor Type 1), Member 1 (SERPINE1); vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1).</p>			
<p><b>Convenciones:</b> ↑ Aumento; ↓ Disminución</p>			

Fuente: Elaboración propia.

La expresión de RNAs pequeños no codificantes, tales como los microRNAs (miRNA), también es modulada por la dieta (Tabla 2). Un estudio indicó que el miR-92a, el cual parece relacionarse con la regulación inmunológica, la angiogénesis y el cáncer, mostró una alta expresión en las muestras de heces y plasma de adultos veganos y vegetarianos comparado con

los individuos omnívoros (50); mientras, otro estudio señaló un aumento en los niveles de let-7b, que es un supresor de tumores, y una reducción en la expresión de miR-155-3p, este último relacionado con obesidad y cáncer, en muestras de sangre periférica de adultos con síndrome metabólico luego de que los mismos siguieran una dieta hipocalórica (53).

Los compuestos bioactivos tienen una influencia importante sobre la expresión génica (Tabla 3). Los flavonoides obtenidos de las semillas de las uvas generan cambios en la expresión de genes relacionados con la adhesión celular y la quimiotaxis, los cuales son favorables para el perfil cardiovascular (54); el resveratrol induce la expresión de genes vinculados con la adipogénesis, el procesamiento autofágico de los lípidos y la inflamación, este último secundario a la reducción del tamaño de los adipocitos (55), y los compuestos bioactivos del ajo parecen estimular la expresión de genes importantes para el metabolismo de los xenobióticos, la inflamación, el desarrollo de las células T y B, la apoptosis y la tumorigénesis (56).

La suplementación con micronutrientes, tales como el zinc, influencia la expresión —en muestras de sangre periférica de

mujeres obesas— de los genes que codifican para algunos de sus transportadores, sugiriendo que el suministro de este nutriente puede restaurar los cambios en sus niveles séricos generados por la condición de obesidad (57). Por otro lado, en muestras de sangre periférica de mujeres diabéticas, el zinc promueve un aumento en la expresión génica del factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ), lo que se correlaciona positivamente con la expresión de sus transportadores; sin embargo, la naturaleza de estas interacciones aún no está clara (58). En cuanto al selenio, un estudio refiere que su deficiencia o exceso en plasma parece inducir un estado de estrés oxidativo que promueve la activación de las vías de señalización que favorecen la expresión génica del factor nuclear NRF2, el cual estimula la expresión de diversos genes blanco, entre ellos los que codifican para las enzimas antioxidantes (59).

**Tabla 3.** Evidencia acerca del efecto de los micronutrientes y los compuestos bioactivos.

Descripción del estudio	Sujetos de estudio	Muestra biológica y transcritos analizados	Resultados destacados
Suplementación con 200mg de monómeros y oligómeros de flavonoides (MOF) durante ocho semanas (54).	13 hombres adultos fumadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre periférica</li> <li>Transcriptoma y metiloma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ de la expresión de 445 genes con ↑ en los niveles de 419 luego de la intervención con MOF.</li> <li>19 de las 59 vías reguladas se vincularon con la inflamación, la adhesión celular, el ciclo celular y la remodelación del citoesqueleto.</li> <li>Los factores de transcripción SP1, p53, AP1 y NFκB fueron afectados por la suplementación con MOF.</li> <li>Ningún cambio en la metilación del DNA pudo ser asociado con la suplementación con MOF.</li> </ul>
Los sujetos de estudio recibieron un suplemento de zinc (30mg/d) o un placebo en un periodo de ocho semanas (57).	35 mujeres obesas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre periférica</li> <li>ZnT1, ZnT2, ZnT5, ZnT6 y ZnT9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de la expresión de ZnT1 y ZnT5 luego del consumo del suplemento de zinc comparado con la ingesta del placebo.</li> </ul>
Se suministró un placebo o un suplemento de 150mg/d de resveratrol a los participantes del estudio durante 30 días (55).	11 hombres adultos obesos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tejido adiposo subcutáneo</li> <li>Transcriptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ de la expresión de 292 genes con ↑ en los niveles de 290 genes luego de la suplementación con resveratrol.</li> <li>Los genes diferencialmente expresados se vincularon con la unión célula-célula, la señalización Wnt, la angiogénesis, los receptores acoplados a proteína G, la señalización Notch, la función del lisosoma y el fagosoma, la inflamación, el transporte de glucosa/hexosa y el ciclo celular.</li> <li>La acción de los factores de transcripción Notch4, SMAD4, HIF1α, los involucrados en la señalización interferón y el complejo NFκB fueron modulados por el resveratrol.</li> </ul>
Los voluntarios recibieron un suplemento de 1g/d de vitamina C por cinco días consecutivos. Adicionalmente, se realizó un ensayo <i>ex vivo</i> con las muestras biológicas utilizando endotoxina (LPS) (60).	5 adultos sanos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre periférica</li> <li>Transcriptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CANX fue el único gen diferencialmente expresado luego de la suplementación con vitamina C, cuyo nivel fue incrementado.</li> <li>↑ de la expresión de CFLAR, MAP2K3, MAP3K8, MYD88, TICAM1, <math>TNF\alpha</math> y TRADD luego del tratamiento con LPS en las muestras preintervención.</li> <li>↓ de la expresión de RELB, TNFRSF11A, MAP3K7IP1, MAPK14, PPP1R13L, TIRAP y ZAP70 luego del tratamiento con LPS en las muestras postintervención.</li> </ul>
Los participantes del estudio, luego de ingerir una dieta libre de ajo por 10 días, consumieron desayuno control o uno con un alto contenido de ajo (RCG) (56).	17 adultos sanos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre periférica</li> <li>Transcriptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de la expresión de AHR, ARNT, HIF1A, JUN, NFAM1, OSM y REL luego de la ingesta del desayuno RCG.</li> <li>NFAM1 y OSM exhibieron una significativa interacción tratamiento-género en la que su expresión se incrementó en mujeres pero no en hombres luego del consumo del desayuno RCG.</li> </ul>

<p>Estudio descriptivo en el que se exploraron las asociaciones entre los niveles plasmáticos de selenio y la expresión de genes citoprotectores regulados por NRF2 (59).</p>	<p>96 hombres adultos sanos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangre periférica</li> <li>• NRF2, KEAP1, CAT, EPHX1, GCLC, CGLM, GPX2, GSR, GSTA1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, HMOX1, NQO1, PRDX1, SOD1, SOD2 y TXNRD1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOD2 fue el gen con más alta expresión mientras que GSTA1 mostró el nivel más bajo en las muestras de sangre de los sujetos de estudio.</li> <li>• La expresión de GSTP1, PRDX1 y SOD2 se asoció inversamente con los niveles plasmáticos de selenio.</li> <li>• El nivel de mRNA de NRF2 se correlacionó positivamente con la expresión de los demás genes estudiados, con excepción del gen KEAP1.</li> </ul>
<p>Suplementación con 40mg/d de zinc (Zn), 2g/d de aceite de semilla de lino (FSO), 40mg/d de zinc + 2g/d de aceite de semilla de lino (Zn+FSO) o un placebo en un periodo de 12 semanas (58).</p>	<p>48 mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangre periférica</li> <li>• IL1<math>\beta</math>, IL6, TNF<math>\alpha</math>, ZnT1, ZnT5, ZnT6, ZnT7, ZnT8, Zip1, Zip3, Zip7, Zip10, MT1A y MT2A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\uparrow</math> de la expresión de TNF<math>\alpha</math> en las muestras de los sujetos que recibieron los suplementos que contenían zinc.</li> <li>• Se evidenciaron correlaciones positivas entre la expresión de TNF<math>\alpha</math> y la de los genes ZnT5, ZnT6, ZnT7, Zip1, Zip3, Zip7, Zip10, MT1A y MT2A cuando se analizaron todos los sujetos de estudio como un grupo antes de la intervención.</li> </ul>

Abreviaturas: zinc transporters (ZnT1, ZnT2, ZnT5, ZnT6, ZnT7, ZnT8, ZnT9, Zip1, Zip3, Zip7 y Zip10); calnexin (CANX); CASP8 and FADD-like apoptosis regulator (CFLAR); mitogen-activated protein kinases (MAP2K3, MAP3K8 y MAPK14); myeloid differentiation primary response 88 (MYD88); toll-like receptor adaptor molecule 1 (TICAM1); tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ); TNFRSF1A-associated via death domain (TRADD); transcription factor RelB (RELB); tumor necrosis factor receptor superfamily member 11a (TNFRSF11A), mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7-interacting protein 1 (MAP3K7IP1); protein phosphatase 1 regulatory subunit 13 like (PPP1R13L); toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein (TIRAP); zeta-chain-associated protein kinase 70 (ZAP70); aryl hydrocarbon receptor (AHR); aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT); hypoxia inducible factor 1,  $\alpha$  subunit (HIF1A); proto-oncogen c-Jun (JUN); NFAT activating protein with immunoreceptor tyrosine-based activation motif 1 (NFAM1); oncostatin (OSM); v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog (REL); nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NRF2); Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1); catalase (CAT); microsomal epoxide hydrolase 1 (EPHX1); glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit (GCLC); glutamate-cysteine ligase, modifier subunit (GCLM); glutathione peroxidase 2 (GPX2); glutathione reductase (GSR); glutathione S-transferases (GSTA1, GSTM1, GSTP1 y GSTT1); heme oxygenase 1 (HMOX1); NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1 (NQO1); peroxiredoxin 1 (PRDX1); superoxide dismutases (SOD1 y SOD2); thioredoxin reductase 1 (TXNRD1); interleukins (IL1 $\beta$  y IL6); metallothioneins (MT1A y MT2A).

**Convenciones:**  $\uparrow$  Aumento;  $\downarrow$  Disminución

Fuente: Elaboración propia.

La estimulación del organismo con un promotor de estrés es capaz de revelar los efectos de los nutrientes (Tablas 1 y 3). Un estudio señaló no encontrar diferencias en la expresión génica de muestras de tejido adiposo luego de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) o un placebo; sin embargo, cuando los individuos fueron sometidos a la acción de la endotoxina, se evidenció una atenuación en la expresión génica en el grupo que consumió los PUFAs (46). Por su parte, un segundo estudio mostró que no hubo diferencias en la expresión génica antes y después del consumo de un suplemento de vitamina C en las muestras de sangre periférica de los sujetos evaluados; no obstante, luego de estimular un cultivo de las células de dichas muestras con endotoxina, se notó una amortiguación en la expresión génica de aquellas obtenidas tras la suplementación (60).

Finalmente, se debe tener presente que los perfiles de expresión dependen de factores biológicos propios de los individuos, ya que uno de los estudios indica que la expresión génica, en muestras de sangre periférica de niños obesos sometidos a una dieta restringida en energía, estuvo condicionada por el hecho de si los niños respondieron o no a dicha intervención (52). Además, un factor adicional a considerar es el ciclo circadiano, ya que la expresión de algunos genes es tiempo-dependiente y la fluctuación en los niveles de ciertos genes vinculados con el metabolismo y la inflamación parecen estar subordinados a interacciones entre la composición de la dieta y la métrica circadiana (51).

## Consideraciones finales

La nutrigenómica es un concepto en constante evolución que involucra procesos y factores que presentan interacciones altamente complejas que requieren de aproximaciones cada vez más robustas para su comprensión. La evidencia más reciente, que involucra el estudio en humanos, arroja datos interesantes y fascinantes que tienen un enorme potencial, sin embargo es necesario que se lleven a cabo muchas más investigaciones.

Respecto de la evidencia, vale la pena destacar que los modelos de reto, como el desarrollado en los estudios que usaron la endotoxina, dan cuenta del estrecho y dinámico vínculo entre la dieta y los mecanismos homeostáticos, cuya alteración constante en el tiempo puede ser uno de los factores clave para entender porque ciertos patrones de alimentación favorecen o no el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles que más afectan a la población en la actualidad, por lo que es necesario que las nuevas investigaciones hagan un especial énfasis en este aspecto.

Además de lo anterior, también es vital que los nuevos estudios se ocupen de otros aspectos significativos como lo son el papel de las características de la matriz de alimento y el efecto de las interacciones entre distintas matrices, la cinética de la expresión luego de la ingesta de alimentos o de sus componentes, la influencia

de la composición de la microbiota intestinal de los individuos, el establecimiento de biomarcadores nutricionales y el problema de la correspondencia temporal entre las manifestaciones moleculares con aquellas a nivel de órganos, organismo e individuo.

### Conflicto de intereses

Ninguno declarado por el autor.

### Financiación

Ninguna declarada por el autor.

### Agradecimientos

Ninguno declarado por el autor.

### Referencias

- Bouchard C, Ordovas JM.** Fundamentals of nutrigenetics and nutrigenomics. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2012;108:1-15. <http://doi.org/bg89>.
- Simopoulos AP.** Nutrigenetics/Nutrigenomics. *Annu. Rev. Public Health.* 2010;31:53-68. <http://doi.org/dmjpm3>.
- Bhagavan NV, Ha C-E.** Essentials of Medical Biochemistry. Amsterdam: Elsevier; 2011.
- Gibson G.** The environmental contribution to gene expression profiles. *Nat. Rev. Genet.* 2008;9(8):575-81. <http://doi.org/dg7r4j>.
- Feil R, Fraga MF.** Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat. Rev. Genet.* 2012;13(2):97-109. <http://doi.org/fzh48b>.
- Grice EA, Segre JA.** The Human Microbiome: Our Second Genome. *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* 2012;13:151-70. <http://doi.org/bg9b>.
- Schon EA, DiMauro S, Hirano M.** Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat. Rev. Genet.* 2012;13(12):878-90. <http://doi.org/bg9c>.
- ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2013;489(7414):57-74. <http://doi.org/bg9d>.
- Li B, Carey M, Workman JL.** The Role of Chromatin during Transcription. *Cell.* 2007;128(4):707-19. <http://doi.org/dmbrs7>.
- Annunziato A.** DNA Packaging: Nucleosomes and Chromatin. *Nat. Educ.* 2008 [cited 2016 May 10];1(1):26. Available from: <http://goo.gl/pFLnlj>.
- Weake VM, Workman JL.** Inducible gene expression: diverse regulatory mechanisms. *Nat. Rev. Genet.* 2010;11(6):426-37. <http://doi.org/dnwd23>.
- Farrell RE.** RNA and the Cellular Biochemistry Revisited. In: RNA Methodologies. 4<sup>th</sup> ed. San Diego: Elsevier; 2010. p. 45-80.
- Holoch D, Moazed D.** RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat. Rev. Genet.* 2015;16(2):71-84. <http://doi.org/bg9f>.
- Vogel C, Marcotte EM.** Insights into the regulation of protein abundance from proteomic and transcriptomic analyses. *Nat. Rev. Genet.* 2012;13(4):227-32. <http://doi.org/bg9g>.
- Jackson RJ, Hellen CUT, Pestova TV.** The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2010;11(2):113-27. <http://doi.org/ckcx94>.
- Braunschweig U, Gueroussov S, Plocik AM, Graveley BR, Blencowe BJ.** Dynamic integration of splicing within gene regulatory pathways. *Cell.* 2013;152(6):1252-69. <http://doi.org/bg9h>.
- Tang W, Fei Y, Page M.** Biological significance of RNA editing in cells. *Mol. Biotechnol.* 2012;52(1):91-100. <http://doi.org/fzhcpq>.
- Parnell LD.** Advances in technologies and study design. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2012;108:17-50. <http://doi.org/bg9j>.
- Ritchie MD, Holzinger ER, Li R, Pendergrass SA, Kim D.** Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions. *Nat. Rev. Genet.* 2015;16(2):85-97. <http://doi.org/bg9k>.
- Mazzio EA, Soliman KF.** Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics.* 2012;7(2):119-30. <http://doi.org/fox9mf9>.
- Duncan EJ, Gluckman PD, Dearden PK.** Epigenetics, plasticity, and evolution: How do we link epigenetic change to phenotype? *J. Exp. Zool. Mol. Dev. Evol.* 2014;322(4):208-20. <http://doi.org/bg9m>.
- Patil BS, Jayaprakasha GK, Chidambara-Murthy KN, Vikram A.** Bioactive compounds: Historical perspectives, opportunities and challenges. *J. Agric. Food Chem.* 2009;57(18):8142-60. <http://doi.org/ff6t5h>.
- Liu RH.** Dietary bioactive compounds and their health implications. *J. Food Sci.* 2013;78(Suppl 1):A18-25. <http://doi.org/bg9n>.
- Jacobs DR, Tapsell LC.** Food, not nutrients, is the fundamental unit in nutrition. *Nutr. Rev.* 2008;65(10):439-50. <http://doi.org/czd44r>.
- Mullie P, Guelinckx I, Clarys P, Degraeve E, Hulens M, Vansant G.** Cultural, socioeconomic and nutritional determinants of functional food consumption patterns. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009;63(11):1290-6. <http://doi.org/cvw4w7>.
- McGloughlin MN.** Modifying agricultural crops for improved nutrition. *N. Biotechnol.* 2010;27(5):494-504. <http://doi.org/bhvj89>.
- Smolkova B, El Yamani N, Collins AR, Gutleb AC, Dusinska M.** Nanoparticles in food. Epigenetic changes induced by nanomaterials and possible impact on health. *Food Chem. Toxicol.* 2015;77:64-73. <http://doi.org/bg9p>.
- Bohn T.** Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutr. Rev.* 2014;72(7):429-52. <http://doi.org/bg9q>.
- Parada J, Aguilera JM.** Food microstructure affects the bioavailability of several nutrients. *J. Food Sci.* 2007;72(2):R21-32. <http://doi.org/cz9fvs>.
- Rodríguez-Roque MJ, de Ancos B, Sánchez-Vega R, Sánchez-Moreno C, Cano MP, Elez-Martínez P, et al.** Food matrix and processing influence on carotenoid bioaccessibility and lipophilic antioxidant activity of fruit juice-based beverages. *Food Funct.* 2016;7(1):380-9. <http://doi.org/bg9r>.
- Laparra JM, Sanz Y.** Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacol. Res.* 2010;61(3):219-25. <http://doi.org/dfvq5p>.

32. Rein MJ, Renouf M, Cruz-Hernández C, Actis-Goretta L, Thakkar SK, da Silva-Pinto M. Bioavailability of bioactive food compounds: A challenging journey to bioefficacy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013;75(3):588-602. <http://doi.org/bg9s>.
33. Turgeon SL, Rioux LE. Food matrix impact on macronutrients nutritional properties. *Food Hydrocoll.* 2011;25(8):1915-24. <http://doi.org/bn9cmp>.
34. Goodman BE. Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Adv. Physiol. Educ.* 2010;34(2):44-53. <http://doi.org/bvtf63>.
35. McGuire M, Beerman KA. Nutritional Sciences: From fundamentals to food. 3<sup>rd</sup> ed. Belmont: Wadsworth; 2013.
36. El Bacha T, Luz M, Da Poian A. Dynamic Adaptation of Nutrient Utilization in Humans. *Nat. Educ.* 2010 [cited 2015 May 10];3(9):8. Available from: <http://goo.gl/12fUON>.
37. Kien CL, Bunn JY, Fukagawa NK, Anathy V, Matthews DE, Crain KI, et al. Lipidomic evidence that lowering the typical dietary palmitate to oleate ratio in humans decreases the leukocyte production of proinflammatory cytokines and muscle expression of redox-sensitive genes. *J. Nutr. Biochem.* 2015;26(12):1599-606. <http://doi.org/bg9t>.
38. Kruse M, von Loeffelholz C, Hoffmann D, Pohlmann A, Seltmann AC, Osterhoff M, et al. Dietary rapeseed/canola oil supplementation reduces serum lipids and liver enzymes and alters postprandial inflammatory responses in adipose tissue compared to olive oil supplementation in obese men. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015;59(3):507-19. <http://doi.org/f2xrbv>.
39. Oliveras-López MJ, Berná G, Jurado-Ruiz E, López-García de la Serrana H, Martín F. Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds has beneficial antioxidant effects in healthy human adults. *J. Funct. Foods.* 2014;10:475-84. <http://doi.org/bg9v>.
40. Engeli S, Lehmann AC, Kaminski J, Haas V, Janke J, Zoerner AA, et al. Influence of dietary fat intake on the endocannabinoid system in lean and obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(5):E70-6. <http://doi.org/bg9w>.
41. Camargo A, Meneses ME, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, Jiménez-Gómez Y, Cruz-Teno C, et al. Dietary fat differentially influences the lipids storage on the adipose tissue in metabolic syndrome patients. *Eur. J. Nutr.* 2014;53(2):617-26. <http://doi.org/bg9x>.
42. Turco AA, Guescini M, Valtucci V, Colosimo C, De Feo P, Mantuano M, et al. Dietary fat differentially modulate the mRNA expression levels of oxidative mitochondrial genes in skeletal muscle of healthy subjects. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014;24(2):198-204. <http://doi.org/bg9z>.
43. Mejía-Barradas CM, Del-Río-Navarro BE, Domínguez-López A, Campos-Rodríguez R, Martínez-Godínez Md, Rojas-Hernández S, et al. The consumption of n-3 polyunsaturated fatty acids differentially modulates gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma and hypoxia-inducible factor 1 alpha in subcutaneous adipose tissue of obese adolescents. *Endocrine.* 2014;45(1):98-105. <http://doi.org/bg92>.
44. Saboori S, Koohdani F, Nematipour E, Yousefi Rad E, Saboor-Yaraghi AA, Javanbakht MH, et al. Beneficial Effects of Omega 3 and Vitamin E Co-Administration on Gene Expression of SIRT1 and PGC1 $\alpha$  and serum antioxidant enzymes in patients with Coronary Artery Disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015. <http://doi.org/bg93>.
45. Martín-Peláez S, Castañer O, Konstantinidou V, Subirana I, Muñoz-Aguayo D, Blanchart G, et al. Effect of olive oil phenolic compounds on the expression of blood pressure-related genes in healthy individuals. *Eur. J. Nutr.* 2015. <http://doi.org/bg94>.
46. Ferguson JF, Xue C, Hu Y, Li M, Reilly MP. Adipose tissue RNASeq reveals novel gene-nutrient interactions following n-3 PUFA supplementation and evoked inflammation in humans. *J. Nutr. Biochem.* 2016;30:126-32. <http://doi.org/bg95>.
47. Rosqvist F, Smedman A, Lindmark-Månsson H, Paulsson M, Petrus P, Straniero S, et al. Potential role of milk fat globule membrane in modulating plasma lipoproteins, gene expression, and cholesterol metabolism in humans: a randomized study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;102(1):20-30.
48. Uribarri J, Cai W, Pyzik R, Goodman S, Chen X, Zhu L, et al. Suppression of native defense mechanisms, SIRT1 and PPAR $\gamma$ , by dietary glycoxidants precedes disease in adult humans; relevance to lifestyle-engendered chronic diseases. *Amino Acids.* 2014;46(2):301-9. <http://doi.org/bg96>.
49. Di Renzo L, Carraro A, Valente R, Iacopino L, Colica C, De Lorenzo A. Intake of red wine in different meals modulates oxidized LDL level, oxidative and inflammatory gene expression in healthy people: A randomized crossover trial. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014;2014:681318. <http://doi.org/bg97>.
50. Tarallo S, Pardini B, Mancuso G, Rosa F, Di Gaetano C, Rossina F, et al. MicroRNA expression in relation to different dietary habits: a comparison in stool and plasma samples. *Mutagenesis.* 2014;29(5):385-91. <http://doi.org/bg98>.
51. Pivovarova O, Jürchott K, Rudovich N, Hornemann S, Ye L, Möckel S, et al. Changes of Dietary Fat and Carbohydrate Content Alter Central and Peripheral Clock in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(6):2291-302. <http://doi.org/bg99>.
52. Rendo-Urteaga T, García-Calzón S, González-Muniesa P, Milagro FI, Chueca M, Oyarzabal M, et al. Peripheral blood mononuclear cell gene expression profile in obese boys who followed a moderate energy-restricted diet: differences between high and low responders at baseline and after the intervention. *Br. J. Nutr.* 2014;113(2):331-42. <http://doi.org/bhbb>.
53. Marques-Rocha JL, Milagro FI, Mansego ML, Zulet MA, Bressan J, Martínez JA. Expression of inflammation-related miRNAs in white blood cells from subjects with metabolic syndrome after 8 wk of following a Mediterranean diet-based weight loss program. *Nutrition.* 2016;32(1):48-55. <http://doi.org/bhbc>.
54. Milenkovic D, Vanden-Berghe W, Boby C, Leroux C, Declercq K, Szic KSV, et al. Dietary flavanols modulate the transcription of genes associated with cardiovascular pathology without changes in their DNA methylation state. *PLoS One.* 2014;9(4):e95527. <http://doi.org/bhbd>.
55. Konings E, Timmers S, Boekschoten MV, Goossens GH, Jocken JW, Afman LA, et al. The effects of 30 days resveratrol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression patterns in obese men. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2014;38(3):470-3. <http://doi.org/bhbf>.

56. **Charron CS, Dawson HD, Albaugh GP, Solverson PM, Vinyard BT, Solano-Aguilar GI, et al.** A Single Meal Containing Raw, Crushed Garlic Influences Expression of Immunity- and Cancer-Related Genes in Whole Blood of Humans. *J. Nutr.* 2015;145(11):2448-55. <http://doi.org/bhbg>.
57. **Noh H, Paik HY, Kim J, Chung J.** The Changes of Zinc Transporter ZnT Gene Expression in Response to Zinc Supplementation in Obese Women. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2014;162(1-3):38-45. <http://doi.org/bhbb>.
58. **Chu A, Foster M, Hancock D, Bell-Anderson K, Petocz P, Samman S.** TNF- $\alpha$  gene expression is increased following zinc supplementation in type 2 diabetes mellitus. *Genes Nutr.* 2015;10(1):440. <http://doi.org/bhbj>.
59. **Reszka E, Wiczorek E, Jablonska E, Janasik B, Fendler W, Wasowicz W.** Association between plasma selenium level and NRF2 target genes expression in humans. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2015;30:102-6. <http://doi.org/bhbk>.
60. **Canali R, Natarelli L, Leoni G, Azzini E, Comitato R, Sancak O, et al.** Vitamin C supplementation modulates gene expression in peripheral blood mononuclear cells specifically upon an inflammatory stimulus: a pilot study in healthy subjects. *Genes Nutr.* 2014;9(3):390. <http://doi.org/bhbm>.