

Nutrición y Epigenética: Modificaciones epigenéticas influenciadas por nutrientes y su impacto en la salud y en el desarrollo de enfermedades

Nutrition and Epigenetics: Epigenetic modifications influenced by nutrients and their impact on health and disease development

Bryan Tellez Reyes¹, Gabriel Betanzos Cabrera², Natalia Yazmin González Díaz³.

1 Instituto de Ciencias de la Salud-UAEH. Pachuca de Soto, México

2 Instituto de Ciencias de la Salud-UAEH. Profesor Investigador, Pachuca de Soto, México

3 Instituto de Ciencias de la Salud-UAEH. Pachuca de Soto, México.

Correspondencia: gbetanzo@uaeh.edu.mx

Palabras claves	RESUMEN
Epigenética ADN Histona Nutrientes Enfermedades crónicas	Introducción: La epigenética estudia modificaciones hereditarias que regulan la expresión génica sin alterar el ADN, como la metilación, modificaciones de histonas y ARN no codificante. Estos mecanismos, influenciados por factores como la alimentación, impactan en el riesgo de enfermedades crónicas. El presente artículo tiene como objetivo ofrecer un panorama actualizado sobre el efecto de nutrientes específicos en los mecanismos epigenéticos y su relación con patologías como cáncer, diabetes y trastornos neurodegenerativos. Comprender esta interacción permitirá diseñar estrategias nutricionales preventivas y terapéuticas. Resultados: Nutrientes como el ácido fólico, metionina, colina, vitamina B12, polifenoles y omega-3 modulan procesos epigenéticos. El metabolismo C1, mediado por folatos, es clave para sintetizar grupos metilo, esenciales en la metilación del ADN; su deficiencia se asocia con hipometilación, defectos del tubo neural y desregulación metabólica. La metionina regula la producción de S-adenosilmetionina (SAM), vinculada a estabilidad genómica, y su restricción moderada reduce el crecimiento tumoral. Compuestos bioactivos (polifenoles, omega-3) inhiben enzimas como DNMT y HDAC, regulan microARN y activan sirtuinas (ej. resveratrol), promoviendo expresión génica protectora. Además, la interacción entre colina y microbiota intestinal influye en la conexión intestino-cerebro y trastornos neuropsiquiátricos. Conclusión: La nutrición influye en mecanismos epigenéticos, modulando la expresión génica y afectando el riesgo de enfermedades crónicas (cáncer, diabetes, etc.). Nutrientes y compuestos bioactivos en dietas equilibradas promueven salud epigenética. La nutrición personalizada, integrando investigación básica y clínica, junto con estrategias sostenibles y multidisciplinarias, optimiza intervenciones adaptadas a necesidades individuales.
Keywords	ABSTRACT
Epigenetics DNA Histone Nutrients Chronic diseases	Introduction: Epigenetics investigates heritable modifications that regulate gene expression without altering DNA, such as methylation, histone modifications, and non-coding RNA. Factors like diet influence these mechanisms and impact chronic disease risk. This article aims to provide an updated overview of the effect of specific nutrients on epigenetic mechanisms and their relationship with pathologies like cancer, diabetes, and neurodegenerative disorders. Understanding this interaction will enable the design of preventive and therapeutic nutritional strategies. Results: Nutrients such as folic acid, methionine, choline, vitamin B12, polyphenols, and omega-3s modulate epigenetic processes. C1 metabolism, mediated by folates, is critical for synthesizing methyl groups essential for DNA methylation; its deficiency is linked to hypomethylation, neural tube defects, and metabolic dysregulation. Methionine regulates the production of S-adenosylmethionine (SAM), which is associated with genomic stability, and its moderate restriction reduces tumor growth. Bioactive compounds (polyphenols, omega-3s) inhibit enzymes like DNMT and HDAC, regulate microRNA, and activate sirtuins (e.g., resveratrol), promoting protective gene expression. The interaction between choline and gut microbiota also influences the gut-brain axis and neuropsychiatric disorders. Conclusions: Nutrition influences epigenetic mechanisms, modulating gene expression and affecting chronic disease risk (e.g., cancer, diabetes). Nutrients and bioactive compounds in balanced diets promote epigenetic health. Personalized nutrition, integrating basic and clinical research with sustainable, multidisciplinary strategies, optimizes interventions tailored to individual needs.

INTRODUCCIÓN

La epigenética es una ciencia que estudia los cambios heredables que impactan en la función de los genes pero que no implica la alteración de la secuencia nucleotídica del ADN, sino más bien son cambios que regulan la expresión de genes. (Ceberio *et al.*, 2023) Este campo ha ganado la atención en las últimas décadas debido a que factores externos incluyendo los ambientales,

hacen que los genes se expresen diferencialmente jugando un papel importante en el desarrollo y funcionamiento del organismo pero que además son heredables. Los principales mecanismos epigenéticos incluyen: la metilación del ADN, modificaciones de histonas y la regulación por ARN no codificante, los cuales son cruciales para el mantenimiento de la homeostasis celular y la adaptación a los estímulos externos incluyendo la alimentación (Fitz-James & Cavalli, 2022)

Actualmente, se reconoce a la nutrición como uno de varios factores externos en la modulación de mecanismos epigenéticos. Nutrientes específicos, como el ácido fólico, la metionina, la colina, la vitamina B12, polifenoles y los omega-3, por mencionar algunos, son moléculas involucradas en estos procesos (Ramos-Lopez et al., 2021). Las interacciones entre diversos nutrientes y la regulación génica tienen implicaciones importantes para la salud, puesto que los patrones de modificaciones epigenéticas pueden contribuir a la prevención o desarrollo de diversas enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes y otros trastornos metabólicos (D'Aquila et al., 2022). El presente artículo tiene como objetivo ofrecer un panorama y evidencia actual sobre la influencia de algunos nutrientes específicos (metionina, ácido fólico, Vitamina B12), así como la acción de algunos compuestos bioactivos (polifenoles, omegas-3 y resveratrol) en los mecanismos epigenéticos más conocidos y el impacto que pueda tener en algunas enfermedades crónicas. Al comprender esta relación, se pueden desarrollar estrategias nutricionales que promuevan la salud y reduzcan el riesgo de desarrollo de enfermedades.

EPIGENÉTICA

En 1942 Conrad Waddington introdujo el término de epigenética (del griego epi, 'en' o 'sobre', genética). Se refiere a un conjunto de mecanismos, como la metilación del ADN, la modificación de histonas y el ARN no codificante (Figura 1), que regulan la expresión de genes (Baylin & Jones, 2011, Pathak et al., 2023 & Wu et al., 2023). Los mecanismos epigenéticos pueden ser reversibles y dinámicos, bajo ciertas condiciones como la dieta, el ejercicio, el estrés, exposición a tóxicos y en general al medio externo que rodea o vive cada individuo. Esto hace que los genes se activen o desactiven, dando lugar a una respuesta rápida, pero sin alterar la secuencia nucleotídica (Zhang, Lu, & Chang, 2020).

Mecanismos epigenéticos principales

Metilación del ADN: Involucra la adición de un grupo metilo (-CH₃) en la posición 5 del anillo de citosina, formando la 5-metilcitosina (5mc). Este

proceso ocurre principalmente en dinucleótidos CpG, donde una citosina está seguida por una guanina; sin embargo, también puede observarse en contextos no CpG como en plantas como el maíz (*Zea mays*) y arroz (*Oryza sativa*) y algunos animales con un menor nivel de metilación como la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), la metilación abundante en este dinucleótido suele llamarse islas de metilación. (Meijer et al., 2023)

En organismos superiores, la metilación del ADN regula la expresión génica, manteniendo la estabilidad del genoma y se ha identificado que es crucial para mantener patrones estables de expresión a lo largo de generaciones celulares. En células pluripotenciales, se observan niveles bajos de metilación, mientras que en células diferenciadas estos niveles aumentan. (Tompkins, 2022 & Mattei et al., 2022)

Modificación de Histonas: Las histonas son proteínas que sirven para empaquetar al ADN en el núcleo de la célula, formando nucleosomas; Existen diversas modificaciones en las colas N-terminal de las histonas, como la acetilación, metilación, ubiquitinación y fosforilación (Zhang et al., 2023). Estas modificaciones actúan como marcadores que pueden ser reconocidos por otras proteínas reguladoras afectando así, la configuración de la cromatina, haciéndola accesible o no a la actividad transcripcional. (Neganova et al., 2022)

Además de su función en la regulación génica, las histonas también están involucradas en el manejo del metabolismo celular. Por ejemplo, pueden actuar como reservorios de grupos acetilo, utilizados en tiempos de escasez de energía, o como sumideros de grupos metilo, necesarios para prevenir la interrupción de reacciones bioquímicas cruciales. Estas alteraciones pueden influir en la densidad del ADN y reclutar complejos represores o activadores transcripcionales. Las marcas de histonas son colocadas, leídas y eliminadas por enzimas especializadas, como las histonas acetiltransferasas (HAT) y las histonas desacetilasas (HDAC). (Rojano et al., 2023)

ARN no codificante:

Los ARN no codificante o non-coding RNA por sus siglas en inglés (ncRNA) son secuencias de ARN

que no codifican a proteínas, sin embargo, desempeñan funciones reguladoras clave en la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. (Bure et al., 2022) Los tipos más estudiados son los *microRNA* (miRNA), ARN pequeños de interferencia (siRNA) y ARN largos no codificantes (lncRNA). (Panni et al., 2020)

Los ncRNAs son esenciales en el mantenimiento de la identidad celular y en la respuesta a estímulos ambientales, su alteración en la función epigenética puede contribuir a la modificación de la respuesta a factores externos e internos. Dentro de estos, los miRNAs de aproximadamente 22 nucleótidos, regulan la expresión mediante la degradación del ARN mensajero (mRNA) o la inhibición de su traducción, modulan la metilación del ADN al regular la expresión de enzimas como DNMTs (ADN metiltransferasas), responsables de la adición de grupos metilo a las citosinas.

Los RNAs largos no codificantes (lncRNAs) son moléculas de más de 200 nucleótidos que pueden actuar como guías para reclutar complejos epigenéticos que interactúan con proteínas como PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2), que cataliza la trimetilación de la histona H3 en la lisina 27 (*H3K27me3*), una marca asociada a la represión génica. Igualmente los RNAs pequeños de interferencia (siRNAs) son moléculas de doble cadena de aproximadamente 21-25 nucleótidos, que median el silenciamiento génico postranscripcional a través del complejo RISC (RNA-induced silencing complex). Estos RNAs pueden dirigir la metilación del ADN en regiones específicas y están contribuyendo en mecanismos de silenciamiento transcripcional (Riaz & Li, 2019; Yamunadevi et al, 2021)

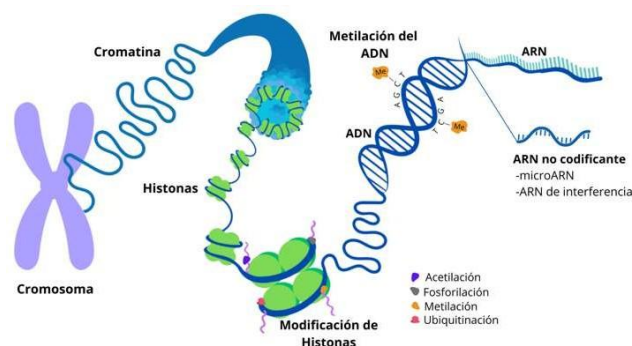
Euromatina y Heterocromatina:

La cromatina es un complejo conformado por la asociación de ADN y proteínas de histonas localizadas en el núcleo en la interfase de las células y determina la accesibilidad de los genes a factores de transcripción. La cromatina, se organiza en dos formas principales: La euromatina la cual es una estructura abierta y menos compactada, asociada con genes transcripcionalmente activos, nutrimentos como los polifenoles promueven la acetilación de histonas de la euromatina, activando genes antioxidantes (Borsoi et al., 2023)

Por otro lado, la heterocromatina, es una forma compactada que silencia genes y protege la integridad del genoma. Incluye la heterocromatina constitutiva (regiones repetitivas como centrómeros) y facultativa (genes regulados según el contexto celular). (Lozano et al., 2024 & Salas, 2023)

Nutrimentos como el ácido fólico, al donar grupos metilo, favorecen la metilación del ADN en regiones de heterocromatina, silenciando genes proinflamatorios. (Wu et al., 2022)

La heterocromatina está marcada por modificaciones epigenéticas como *H3K9me3* (asociada con el silenciamiento génico, recluta proteínas HP1 para mantener la compactación) y *H3K27me3* (relacionado con el silenciamiento transcripcional de genes específicos en respuesta de señales de desarrollo o diferenciación, que reprimen la transcripción), en la actividad de los genes, todas estas marcas tienen un impacto duradero y reversible que sugiere, podría estar mediado gracias a la acción de diversos nutrimentos obtenidos de la dieta, lo que permite la adaptación por factores ambientales o dietéticos. (Fontes, 2024)



Fuente: Elaboración propia creada en canva.com

Figura 1. Organización del genoma humano. Se destacan las principales modificaciones epigenéticas tanto en el ADN como en las histonas. Modificaciones de histonas (acetilación, fosforilación, metilación y ubiquitinación), metilación del ADN y la acción de ARN no codificante (microARN y ARN de interferencia) en la regulación de la expresión génica.

NUTRICIÓN Y SU ASOCIACIÓN CON LA EPIGENÉTICA

Los mecanismos epigenéticos permiten que las células recuerden y respondan de manera diferente a estímulos basados en exposiciones previas, creando una especie de “memoria epigenética”. La relación entre la nutrición y la epigenética es fundamental para entender cómo los patrones dietéticos pueden influir en la expresión génica y también por ello en la predisposición a diversas enfermedades. (Li & Qi, 2022) Después de haber explorado los mecanismos epigenéticos mas conocidos, es importante mencionar que la nutrición, así como otros factores externos (Figura 2) desempeñan un papel importante en la modulación de la expresión de los genes, afectando la accesibilidad del ADN a la maquinaria de transcripción, especialmente a las regiones promotoras de los genes, este proceso puede tener consecuencias en la salud y el desarrollo de enfermedades.

La epigenética permite explicar cómo factores no dependientes de la secuencia nucleotídica, como los nutrientes de la dieta, pueden regular la expresión génica. Esto sugiere que la dieta no solo proporciona nutrientes esenciales, sino que también puede influir en la regulación de nuestros genes, afectando nuestra salud y predisposición a enfermedades. La epigenética también juega un papel en la memoria metabólica de ciertas condiciones. Por ejemplo; se ha observado que la obesidad puede dejar una “memoria” en las células adiposas a través de cambios epigenéticos, lo que predispone a una recuperación más eficiente del peso perdido y puede explicar el efecto rebote observado en algunos individuos después de perder peso. (Hinte et al., 2024)

En un estudio en cultivos adiposos y modelos murinos se ha descrito que, mas allá de la metilación y las histonas, ciertos compuestos bioactivos como la curcumina, quercetina, berberina y EGCG (té verde) pueden inducir la conversión de adipocitos blancos en beige/marrones (browning) a través de la regulación de miARNs específicos y rutas epigenéticas. Este mecanismo representa una estrategia complementaria para contrarrestar este

efecto rebote tras regímenes de restricciones calóricas, al promover un balance energético negativo sostenido. (Lorente et al., 2019)

Comprender la interacción entre la nutrición y la epigenética es esencial para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades crónicas, permitiendo intervenciones dietéticas personalizadas que modulen favorablemente la expresión génica y promuevan la salud. (Voruganti, V. 2023)

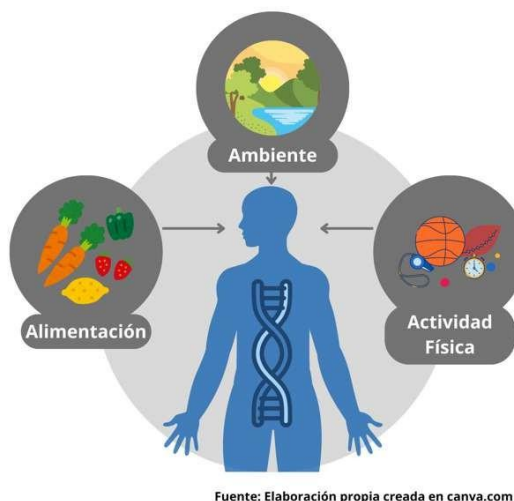


Figura 2: Factores que pueden modular los mecanismos epigenéticos. Estos factores externos pueden alterar la expresión génica, afectando la regulación del genoma y desempeñando un papel crucial en la prevención o el desarrollo de enfermedades.

IMPORTANCIA DEL METABOLISMO DE UN CARBONO (C1)

El metabolismo de 1C, es un proceso metabólico universal que contribuye en activar y transferir unidades 1C para procesos biosintéticos que incluyen la síntesis de purinas y timidinas, la defensa redox y la remetilación de homocisteína, lo que repercute en la epigenética y posiblemente también en la salud cardiovascular. (Singh et al., 2021)

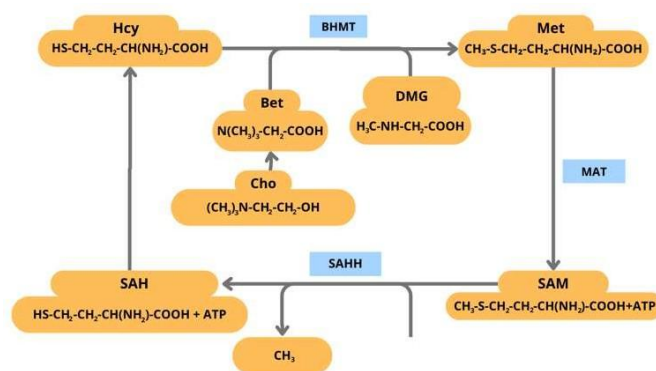
En el metabolismo de 1C, diversos nutrientes (vitaminas del complejo B, betaína, metionina y colina) están involucrados, pero el metabolismo es mediado por el folato o conocido también como vitamina B9, se considera un nutriente esencial para el humano, mientras que para la mayoría de las bacterias, levaduras y plantas lo pueden sintetizar (Wu *et al.*, 2022).

El folato juega un papel fundamental en el metabolismo de 1C, la ruta conecta directamente los nutrientes de la dieta con la regulación epigenética, ya en la ruta, el folato se convierte en su forma activa, el tetrahidrofolato (THF), que sirve como transportador de grupos de un solo carbono provenientes de aminoácidos como la serina y la glicina. (Petrova *et al.*, 2023) Estos grupos son utilizados en la formación de intermediarios clave, como el 5,10-metileno-THF, necesario para la síntesis de nucleótidos, y el 5-metil-THF, que es crítico para la remetilación de la homocisteína a metionina. (Lyon *et al.*, 2020)

La importancia del metabolismo de 1C en la epigenética, radica en que se produce S-adenosilmetionina la cual es la molécula donadora de grupos metilo y que se forma a través de la remetilación de homocisteína para formar metionina. Asimismo, la colina es un nutriente dietético importante que contribuye a la síntesis de metionina independiente del folato, el catabolismo de la colina comienza con su oxidación mitocondrial de dos pasos a trimetilglicina (betaína). En el citosol, la betaína remetila la homocisteína en una reacción independiente del folato catalizada por la BHMT (Figura 3) (Ducker *et al.*, 2017)

fetal, hasta espina bífida con parálisis parcial de las piernas (Copp *et al.*, 2015).

Asimismo, otro reporte señala cómo los niveles de ácido fólico durante el embarazo regulan el comportamiento invasivo de los trofoblastos (células fundamentales para la implantación placentaria) y su posible relación con el desarrollo de la preeclampsia (una complicación en el embarazo en la que la presión arterial alta de la madre reduce el suministro de sangre al feto, reduciendo el suministro de oxígeno y nutrientes). Los resultados indican que los niveles bajos de ácido fólico en la placenta están asociados con menores niveles de metilación del ADN esto ocasiona que haya una sobreexpresión de genes que codifican para la expresión de ADN metiltransferasas como una acción compensatoria (*DNMT1* y *DNMT3A*). (Rahat *et al.*, 2022 & Li K *et al.*, 2016)



Fuente: Elaboración propia creada en canva.com

Efectos en la salud

La ingesta deficiente conduce a anemia, pero es particularmente importante en el desarrollo del feto en el embarazo ya que la demanda de las unidades de 1C es más alta durante el desarrollo fetal, su deficiencia en esta etapa crea una predisposición a defectos congénitos conocidos como defectos del tubo neural, que implican un fallo del cierre del tubo neural al principio del embarazo provocando malformaciones en el producto que varían en gravedad desde anencefalia, que causa pérdida

Figura 3: Remetilación de la homocisteína. En la ruta mostrada en la imagen, la homocisteína (Hcy) puede convertirse en metionina (Met) a través de la transferencia de un grupo metilo desde la betaína (Bet), mediante la acción de la enzima betaína-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT), produciendo también dimetilglicina (DMG). La colina (Cho) es un precursor de la betaína. La metionina se convierte en S-adenosilmetionina (SAM) gracias a la enzima S-adenosilmetionina sintetasa (MAT), utilizando ATP. SAM, como principal donador de grupos metilo en el organismo, al transferir su grupo metilo se convierte en S-

adenosilhomocisteína (SAH). Esta última es hidrolizada por la S- adenosilhomocisteína hidrolasa (SAHH) para liberar nuevamente homocisteína (Hcy), completando así el ciclo.

Metionina

La metionina es un aminoácido esencial, un donante universal de grupos metilo en múltiples reacciones bioquímicas, incluidas la metilación del ADN y de las histonas. Este aminoácido es esencial para la regulación génica y la estabilidad del genoma. (Roy *et al.*, 2020). La mayoría de las células poseen diversas ADN metil transferasas dependientes de SAM, capaces de transferir grupos metilo (-CH₃) a una amplia gama de sustratos esenciales, como, por ejemplo: ácidos nucleicos, proteínas y fosfolípidos. (González-Suárez & Aguilar-Arnal, 2024 & Gonzales, 2024) Se ha observado que cambios en la disponibilidad de metionina modifican la metilación en regiones promotoras de genes implicados en el metabolismo y la inflamación (Guo *et al.*, 2022)

Hallazgos recientes sobre ciertos tipos cáncer, sugieren que la metionina, obtenida mediante la dieta, tiene un impacto directo en la disponibilidad de SAM, a su vez, se sugiere que la restricción moderada de metionina podría servir como una estrategia potencial para influir en mecanismos epigenéticos asociados a la salud metabólica y la prevención de algunos tipos de cáncer pues ha mostrado efectos benéficos tanto en la salud metabólica como en la reducción del crecimiento tumoral en modelos preclínicos al reducir la metilación de oncogenes, aunque es crucial definir la dosis óptima para intervenciones dietéticas que busquen modificar la expresión génica (Sanderson *et al.*, 2019)

Un estudio reciente realizado por Kitada y colaboradores en 2021 sugiere que la metionina puede mejorar la salud metabólica y extender la longevidad a través de la reducción del estrés oxidativo. La restricción moderada de metionina

disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias y promueve la autofagia, lo que contribuye a la eliminación de mitocondrias dañadas, reduciendo el daño oxidativo y promoviendo la longevidad. (Kitada *et al.*, 2021)

En otro estudio, la restricción moderada de metionina está relacionada con la regulación del equilibrio redox y diversas enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas propias de la longevidad ya que la metionina juega un papel importante en la homeostasis redox, ya que su metabolismo contribuye a la síntesis de glutatión, un antioxidante importante. (Zhang *et al.*, 2022)

Sin embargo, se necesita más investigación sobre los efectos a largo plazo de la metionina y su impacto genético en humanos.

Ácido Fólico

La deficiencia de ácido fólico se asocia con hipometilación del ADN, alterando la expresión génica y aumentando el riesgo de enfermedades como cáncer y defectos del desarrollo fetal, especialmente los defectos del tubo neural. (Nájera *et al.*, 2021)

Evidencias recientes señalan que la deficiencia de ácido fólico podría conducir a un aumento en los niveles de homocisteína, un aminoácido sulfurado cuyo exceso se asocia con disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación vascular. (Alema & Alema, 2022) Estas alteraciones promueven mecanismos proaterogénicos, tales como la activación de células endoteliales, disrupción de la homeostasis del óxido nítrico, acumulación de macrófagos espumosos y proliferación de células musculares lisas en la íntima arterial. La suplementación adecuada de ácido fólico suele reducir la inflamación y disminuye el progreso de esta enfermedad. (Hou & Zhao, 2021)

Colina

Por su parte, la colina precursora de la betaína, es importante para la metilación del ADN y la regulación de la expresión génica, particularmente en el hígado. La deficiencia se asocia principalmente en genes propios del metabolismo de lípidos y la función hepática. (Colinas *et al.*, 2024)

Se ha observado que la deficiencia de colina durante la gestación podría alterar la expresión génica y aumentar el riesgo de obesidad y desregulación metabólica en la descendencia, mientras que su suplementación puede contrarrestar estos efectos, especialmente en ambientes obesogénicos, además, se ha observado que la suplementación con colina en conjunto del ácido fólico durante el embarazo puede influir en la metilación de genes involucrados en el desarrollo cerebral del feto. (Chen *et al.*, 2023)

Asimismo, la colina es metabolizada en N-óxido de trimetilamina (TMAO), que está relacionada con riesgos cardiovasculares y modula mecanismos epigenéticos que afectan tanto la salud mental como la función cerebral; La colina junto con otros metabolitos producidos por la microbiota intestinal, actúa como regulador epigenético dentro del eje intestino-cerebro, con implicaciones en trastornos neuropsiquiátricos como la depresión. (Begum *et al.*, 2022). En este sentido se sugiere posibles intervenciones dietéticas como estrategias para prevenir o tratar trastornos relacionados con la desregulación epigenética buscando un enfoque importante en el campo de la nutrición y la epigenética. (Nohesara *et al.*, 2023)

Vitamina B12

No menos importante, la vitamina B12 también juega un papel fundamental en la regulación epigenética, se ha observado que la depleción de vitamina B12 reduce la metilación del marcador epigenético *H3K36me3* (asociado con la elongación, en transcripción y en la supresión de la transcripción aberrante), lo que compromete la

fidelidad transcripcional. La suplementación con B12 mejora la eficiencia de este proceso, restaurando los niveles de *H3K36me3* y previniendo la transcripción ilegítima, también acelera la reparación de tejidos, como se ha demostrado en modelos de colitis ulcerativa. (Kovatcheva *et al.*, 2023 & Lyon *et al.*, 2020). Su suplementación prolongada puede modificar la metilación de genes, regulando el riesgo de estas enfermedades. (Matusheski *et al.*, 2021, Zhang *et al.*, 2024 & Liu *et al.*, 2022)

COMPUESTOS BIOACTIVOS QUE AFECTAN MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS

La nutriepigénica es un campo emergente que estudia cómo compuestos bioactivos presentes en los alimentos, como polifenoles, ácidos grasos omega-3 y otros fitoquímicos, pueden modular la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos. Estos cambios epigenéticos no solo son importantes en el desarrollo y progreso de enfermedades, también pueden ser modulados por la dieta, lo que ofrece nuevas oportunidades para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades. (Villagrán-Andrade *et al.*, 2024)

Polifenoles y regulación epigenética

Los polifenoles, reconocidos por sus propiedades antioxidantes, recientemente son asociados con la capacidad de modificar patrones epigenéticos de manera beneficiosa. Estudios recientes han demostrado que ciertos polifenoles pueden inducir la desmetilación de promotores hipermetilados, facilitando la reactivación de genes implicados en la supresión de procesos patológicos (Borsoi *et al.*, 2023). Además, estos compuestos parecen ejercer una acción inhibitoria sobre las ADN metiltransferasas (DNMTs), lo que apoya una reprogramación del perfil de metilación del ADN. Por otro lado, evidencia emergente indica que los polifenoles influyen en la dinámica de las modificaciones de histonas, modulando tanto la acetilación como la metilación y, en consecuencia, la estructura de la cromatina (Divyajanani *et al.*,

2023). La capacidad de estos compuestos para alterar la expresión de microARNs y otros ARN no codificantes añade una dimensión adicional a su acción, favoreciendo la regulación post-transcripcional de genes involucrados en mecanismos protectores y de reparación celular (Stockery *et al*, 2021).

En el contexto del cáncer, compuestos como el resveratrol y la epigallocatequina galato (EGCG) de los polifenoles han mostrado capacidad para revertir hipermetilaciones aberrantes en genes supresores de tumores y mejorar la respuesta antioxidante. Esto resalta su potencial en la prevención del cáncer, en particular en poblaciones que siguen patrones dietéticos ricos en alimentos vegetales y antioxidantes. (Moldón *et al.*, 2021 & Sandoval, 2024)

Influencia de los ácidos grasos omega-3 en mecanismos epigenéticos

La suplementación con ácidos grasos omega-3 ha captado la atención en el ámbito de la epigenética debido a su capacidad para modificar tanto la metilación del ADN como las modificaciones de histonas. Investigaciones recientes han mostrado evidencia que la ingesta de omega-3 puede inducir una reducción en la metilación global del ADN en tejidos específicos, correlacionándose con mejoras en la plasticidad sináptica y una respuesta anti-inflamatoria (Abbas *et al*, 2021). Asimismo, estos ácidos grasos parecen modular la actividad de enzimas responsables de las modificaciones en las histonas, tales como las histonas acetiltransferasas (HATs) y desacetilasas (HDACs), lo que se traduce en un entorno epigenético más propicio para la activación de genes protectores y adaptativos (Wu *et al*, 2022). Aunque la influencia sobre ARN no codificantes aún requiere mayor exploración, estudios preliminares sugieren que los omega-3 pueden regular la expresión de microARNs implicados en rutas antiinflamatorias y antioxidantes. (Paladini *et al.*, 2020)

Resveratrol como modulador epigenético

El resveratrol es un estilbeno presente en uvas y cacahuetes, tiene una notable capacidad epigenética para modificar la metilación del ADN y las modificaciones de histonas. A través de la activación de la sirtuina-1 (*SIRT1*), resveratrol favorece la desacetilación de histonas, lo que promueve una cromatina más accesible y activa, facilitando la expresión de genes involucrados en la reparación del ADN y la apoptosis. El resveratrol se ha asociado con la regulación de genes relacionados con la longevidad y la protección contra el estrés oxidativo, mediante su interacción con la *SIRT1*. Esto lo posiciona como un agente promotor en la prevención del envejecimiento y enfermedades crónicas, incluyendo cáncer y trastornos metabólicos. (Meng *et al.*, 2021 & Zhang *et al.*)

CONCLUSIONES

La nutrición está estrechamente relacionada con mecanismos epigenéticos, ya que se ha demostrado que diversos patrones dietéticos pueden modular la expresión génica. Este proceso puede tener impacto en la prevención o el fomento de desarrollo de enfermedades crónicas como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, y trastornos neurodegenerativos

Resulta clave la influencia de diversos nutrimentos o compuestos bioactivos de los alimentos en los procesos epigenéticos, por lo que una dieta equilibrada y rica en nutrimentos será fundamental para mantener una salud epigenética, lo que constituirá una estrategia de nutrición personalizada, que combine la investigación básica y clínica hacia intervenciones más precisas, adaptadas a las necesidades individuales.

Además, comprender cómo todos estos factores influyen en la adherencia a patrones dietéticos epigenéticamente favorables será clave para implementar soluciones inclusivas y sostenibles,

cerrando brechas en salud global desde un enfoque multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Abbas, A., Witte, T., Patterson III, W. L., Fahrman, J. F., Guo, K., Hur, J., ... & Georgel, P. T. (2021). Epigenetic reprogramming mediated by maternal diet rich in omega-3 fatty acids protects from breast cancer development in F1 offspring. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 682593
2. Alema, C., y Alema, E. (2022). Papel de la epigenética en la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes. *Revista Cubana de Salud Pública*, 48.
3. Baylin, S. B., & Jones, P. A. (2011). A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications. *Nature Reviews Cancer*, 11(10), 726-734. <https://doi.org/10.1038/nrc3130>
4. Begum, N., Mandhare, A., Tryphena, K. P., Srivastava, S., Shaikh, M. F., Singh, S. B., & Khatri, D. K. (2022). Epigenetics in depression and gut-brain axis: A molecular crosstalk. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 1048333. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1048333>
5. Borsoi, F. T., Neri-Numa, I. A., de Oliveira, W. Q., de Araújo, F. F., & Pastore, G. M. (2023). Dietary polyphenols and their relationship to the modulation of non-communicable chronic diseases and epigenetic mechanisms: A mini-review. *Food Chemistry: Molecular Sciences*, 6, 100155. <https://doi.org/10.1016/j.fochms.2022.100155>
6. Bure, I. V., Nemtsova, M. V., & Kuznetsova, E. B. (2022). Histone modifications and non-coding RNAs: mutual epigenetic regulation and role in pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5801. <https://doi.org/10.3390/ijms23105801>
7. Ceberio, M. R., & Berardino, B. G. (2023). Contexto, ser humano y epigenética. *Interdisciplinaria*, 40(1), 81-97. <https://dx.doi.org/10.16888/interd.2023.40.1.5>
8. Chen, V., Schwartz, J. L., & Cho, C. E. (2023). Folate and Choline: Does It Take Two to Tango in Early Programming of Disease. *Lifestyle Genom*, 16, 177-191. <https://doi.org/10.1159/000534452>
9. Colinas, N., Montero-Pau, J., Carmona, M.J. et al. Transgenerational expression profiles of a sex related and an epigenetic control gene in the rotifer *Brachionus plicatilis* in relation to environmental predictability. *Hydrobiologia* 851, 2861–2873 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10750-023-05316-1>
10. D'Aquila, P., De Rango, F., Paparazzo, E., Mandalà, M., Bellizzi, D., & Passarino, G. (2022). Impact of nutrition on age-related epigenetic RNA modifications in rats. *Nutrients*, 14(6), 1232. <https://doi.org/10.3390/nu14061232>
11. Divyajanani, S., Harithpriya, K., Ganesan, K., & Ramkumar, K. M. (2023). Dietary polyphenols remodel DNA methylation patterns of NRF2 in chronic disease. *Nutrients*, 15(15), 3347. <https://doi.org/10.3390/nu15153347>
12. Ducker, G. S., & Rabinowitz, J. D. (2017). One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metabolism*, 25(1), 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>
13. Fitz-James, M. H., & Cavalli, G. (2022). Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nature Reviews Genetics*, 23(6), 325-341. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00438-5>
14. Fontes Otero, E. A. (2024). Efecto epigenético de ZO-2 (Tesis de maestría, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN – Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias).
15. Girón López, J. J. (2022). Influencia de la disponibilidad de folatos, metionina, serina y glicina en el metabolismo y actividad de linfocitos T CD8+ efector (Tesis doctoral, Universitat Politècnica de València). <http://hdl.handle.net/10251/185375>
16. González-Suárez, M., & Aguilar-Arnal, L. (2024). Histone methylation: at the crossroad

between circadian rhythms in transcription and metabolism. *Frontiers in Genetics*, 15, 1343030. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1343030>

17. Guo, J., Buettner, R., Du, L., Yang, Y., Li, Z., & Rosen, S. T. (2022). Targeting the Methionine-MAT2A-SAM Axis of Acute Myeloid Leukemia with a Combination of Venetoclax and 8-Chloro-Adenosine or 8-Amino-Adenosine. *Blood*, 140(Supplement 1), 3056-3057. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-167606>

18. Hou, H., & Zhao, H. (2021). Epigenetic factors in atherosclerosis: DNA methylation, folic acid metabolism, and intestinal microbiota. *Clinica Chimica Acta*, 512, 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.11.013>

19. Hinte, L. C., Castellano-Castillo, D., Ghosh, A., Melrose, K., Gasser, E., Noé, F., ... & von Meyenn, F. (2024). Adipose tissue retains an epigenetic memory of obesity after weight loss. *Nature*, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08165-7>

20. Kitada, M., Ogura, Y., Monno, I., Xu, J., & Koya, D. (2021). Effect of methionine restriction on aging: its relationship to oxidative stress. *Biomedicines*, 9(2), 130. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020130>

21. Korsmo, H. W., & Jiang, X. (2021). One carbon metabolism and early development: A diet-dependent destiny. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 32(8), 579-593. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.05.011>

22. Kovatcheva, M., Melendez, E., Chondronasiou, D. et al. Vitamin B₁₂ is a limiting factor for induced cellular plasticity and tissue repair. *Nat Metab* 5, 1911–1930 (2023). <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00916-6>

23. Li, K., Wahlqvist, M. L., & Li, D. (2016). Nutrition, One-Carbon Metabolism and Neural Tube Defects: A Review. *Nutrients*, 8(11), 741. <https://doi.org/10.3390/nu8110741>

24. Li, X., & Qi, L. (2022). Epigenetics in precision nutrition. *Journal of Personalized*

Medicine, 12(4), 533. <https://doi.org/10.3390/jpm12040533>

25. Lozano Jiménez, Y. Y., Ochoa Cabezas, D. C., & Sanchez Mora, R. M. (2024). Regulación de la expresión génica de eucariotas: Principios básicos. Ediciones Unisalle.

26. Lorente-Cebrián, S., Herrera, K., I. Milagro, F., Sánchez, J., de la Garza, A. L., & Castro, H. (2019). miRNAs and Novel Food Compounds Related to the Browning Process. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 5998. <https://doi.org/10.3390/ijms20235998>

27. Lyon, P., Strippoli, V., Fang, B., & Cimmino, L. (2020). B vitamins and one-carbon metabolism: implications in human health and disease. *Nutrients*, 12(9), 2867. <https://doi.org/10.3390/nu12092867>

28. Mattei, A. L., Bailly, N., & Meissner, A. (2022). DNA methylation: a historical perspective. *Trends in Genetics*, 38(7), 676-707. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.03.010>

29. Matusheski, N. V., Caffrey, A., Christensen, L., Mezgec, S., Surendran, S., Hjorth, M. F., ... & Péter, S. (2021). Diets, nutrients, genes and the microbiome: recent advances in personalised nutrition. *British Journal of Nutrition*, 126(10), 1489-1497. <https://doi.org/10.1017/S0007114521000374>

30. Meijer, M., Franke, B., Sandi, C., & Klein, M. (2023). Epigenome-wide DNA methylation in externalizing behaviours: a review and combined analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 145, 104997. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104997>

31. Meng, T., Xiao, D., Muhammed, A., Deng, J., Chen, L., & He, J. (2021). Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. *Molecules*, 26(1), 229. <https://doi.org/10.3390/molecules26010229>

32. Moldón, Y. R., Lara, A. E., Cárdenas, J. A. H., & Cabodevilla, R. C. V. (2021). Tratamiento del cáncer basado en la epigenética. *Correo Científico Médico de Holguín*, 25(3).

33. Morellato, A. E., Umansky, C., & Pontel, L. B. (2021). The toxic side of one-carbon metabolism and epigenetics. *Redox Biology*, 40, 101850. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101850>
34. Nájera, H., Mannucci, D., & González, W. (2021). Defecto en el cierre del tubo neural: encefalocele nasofrontal. *Revista Médica (Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala)*, 160(3), 266-269. <https://doi.org/10.36109/rmq.v160i3.391>
35. Neganova, M. E., Klochkov, S. G., Aleksandrova, Y. R., & Aliev, G. (2022, agosto). Histone modifications in epigenetic regulation of cancer: Perspectives and achieved progress. En *Seminars in Cancer Biology*, 83, 452-471. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.07.015>
36. Nohesara, S., Abdolmaleky, H. M., Zhou, J. R., & Thiagalingam, S. (2023). Microbiota-induced epigenetic alterations in depressive disorders are targets for nutritional and probiotic therapies. *Genes*, 14(12), 2217. <https://doi.org/10.3390/genes14122217>
37. Paladini, A. M., Lopes, T. D., & Machado, K. E. (2020). Benefícios do resveratrol como ativo cosmético na prevenção do envelhecimento cutâneo. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, 32(4), 319-328.
38. Panni, S., Lovering, R. C., Porras, P., & Orchard, S. (2020). Non-coding RNA regulatory networks. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Gene Regulatory Mechanisms*, 1863(6), 194417. <https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2019.194417>
39. Pathak, A., Tomar, S., & Pathak, S. (2023). Epigenetics and Cancer: A Comprehensive Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*, 8(1), 75-89. <https://doi.org/10.31557/apjcb.2023.8.1.75-89>
40. Petrova, B., Maynard, A. G., Wang, P., & Kanarek, N. (2023). Regulatory mechanisms of one-carbon metabolism enzymes. *Journal of Biological Chemistry*, 105457. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105457>
41. Pham, V. N., Bruemmer, K. J., Toh, J. D., Ge, E. J., Tenney, L., Ward, C. C., ... & Chang, C. J. (2023). Formaldehyde regulates S-adenosylmethionine biosynthesis and one-carbon metabolism. *Science*, 382(6670), eabp9201. <https://doi.org/10.1126/science.abp9201>
42. Rahat, B., Hamid, A., Bagga, R., & Kaur, J. (2022). Folic acid levels during pregnancy regulate trophoblast invasive behavior and the possible development of preeclampsia. *Frontiers in Nutrition*, 9, 847136. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.847136>
43. Ramos-Lopez, O., Milagro, F. I., Riezu-Boj, J. I., & Martinez, J. A. (2021). Epigenetic signatures underlying inflammation: An interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflammation Research*, 70, 29-49. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01425-y>
44. Riaz, F., & Li, D. (2019). Non-coding RNA associated competitive endogenous RNA regulatory network: novel therapeutic approach in liver fibrosis. *Current Gene Therapy*, 19(5), 305-317. <https://doi.org/10.2174/1566523219666191107113046>
45. Roy, D. G., Chen, J., Mamane, V., Ma, E. H., Muhire, B. M., Sheldon, R. D., ... & Jones, R. G. (2020). Methionine metabolism shapes T helper cell responses through regulation of epigenetic reprogramming. *Cell Metabolism*, 31(2), 250-266. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.01.006>
46. Rojano Rada, J., Fernández Mestre, M., & Ramírez Morales, C. (2023). Efecto de la epigenética en la artritis reumatoide. *Medwave*, e2619-e2619.
47. Sanderson, S. M., Gao, X., Dai, Z., & Locasale, J. W. (2019). Methionine metabolism in health and cancer: a nexus of diet and precision medicine. *Nature Reviews Cancer*. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0187-8>
48. Sandoval, S. D. C. D. (2024). Epigenética y nutrición personalizada. *Revista Científica de Salud*

y Desarrollo Humano, 5(3), 562-577.
<https://doi.org/10.61368/r.s.d.h.v5i3.277>

49. Stockert, A. L., Hall, S., Stockert, A. L., & Hall, S. (2021). Therapeutic potential of dietary polyphenols. In *Functional Foods – Phytochemicals and Health Promoting Potential*.

50. Singh, M., Hardin, S. J., George, A. K., Eyob, W., Stanistic, D., Pushpakumar, S., & Tyagi, S. C. (2021). Epigenetics, 1-carbon metabolism, and homocysteine during dysbiosis. *Frontiers in Physiology*, 11, 617953.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.617953>

51. Tompkins, J. D. (2022). Discovering DNA methylation, the history and future of the writing on DNA. *Journal of the History of Biology*, 55(4), 865-887. <https://doi.org/10.1007/s10739-022-09691-8>

52. Villagrán-Andrade, K. M., Núñez-Carro, C., Blanco, F. J., & de Andrés, M. C. (2024). Nutritional Epigenomics: Bioactive Dietary Compounds in the Epigenetic Regulation of Osteoarthritis. *Pharmaceuticals*, 17(9), 1148.
<https://doi.org/10.3390/ph17091148>

53. Voruganti, V. S. (2023). Precision nutrition: recent advances in obesity. *Physiology*, 38(1), 42-50. <https://doi.org/10.1152/physiol.00014.2022>

54. Wu, J., Zhao, Y., Wang, X., Kong, L., Johnston, L. J., Lu, L., & Ma, X. (2022). Dietary nutrients shape gut microbes and intestinal mucosa via epigenetic modifications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(3), 783-797.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1828813>

55. Wu, Y. L., Lin, Z. J., Li, C. C., Lin, X., Shan, S. K., Guo, B., ... & Li, Z. H. (2023). Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 98.
<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01333-7>

56. Yamunadevi, A., Pratibha, R., Rajmohan, M., Mahendrapuram, S., & Ganapathy, N. (2021). Basics of epigenetics and role of epigenetics in diabetic complications. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 13(Suppl 1), S336-S343.
https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_771_2

57. Yang, C., Zhang, J., Liao, M., Yang, Y., Wang, Y., Yuan, Y., & Ouyang, L. (2021). Folate-mediated one-carbon metabolism: a targeting strategy in cancer therapy. *Drug Discovery Today*, 26(3), 817-825.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.12.006>

58. Zhang, L., Lu, Q., & Chang, C. (2020). Epigenética en Salud y Enfermedad. En: Chang, C., Lu, Q. (eds) *Epigenética en Alergia y Autoinmunidad. Avances en Medicina Experimental y Biología*, vol. 1253. Springer, Singapur. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1

59. Zhang, S., & Kiarasi, F. (2024). Therapeutic effects of resveratrol on epigenetic mechanisms in age-related diseases: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 38(5), 2347-2360.
<https://doi.org/10.1002/ptr.8176>

60. Zhang, Y., Jelleschitz, J., Grune, T., Chen, W., Zhao, Y., Jia, M., ... & Höhn, A. (2022). Methionine restriction-association with redox homeostasis and implications on aging and diseases. *Redox Biology*, 57, 102464.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102464>

61. Zhang, Y., Zhang, Q., Zhang, Y., & Han, J. (2023). The role of histone modification in DNA replication-coupled nucleosome assembly and cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4939.
<https://doi.org/10.3390/ijms24054939>

62. Zhang, Y., Zhang, Y., Miao, R., Fang, X., Yin, R., Guan, H., & Tian, J. (2024). The MTHFR C677T/A1298C polymorphism is associated with increased risk of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2024.08.004>

Contribución de los autores.

Investigación, Borrador original y redacción: revisión y edición, análisis formal, B.T.-R. y G.B.-C; metodología, validación, N.Y. G.-D; Conceptualización supervisión, G.B.-C.

Financiamiento.

El presente trabajo no obtuvo financiamiento del sector público o privado para su realización.