



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



INFORMACIÓN GENERAL

La expresión génica de las vitaminas hidrosolubles

Roberto Anaya-Prado*, Juliana Marisol Godínez-Rubí, Malva Guadalupe Valle-Anaya, Ilse María Tello-Barba, Luis Fernando Castelltort-Cervantes y Jaime Eduardo Guzmán-Pantoja

Dirección de Educación e Investigación en Salud, Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

PALABRAS CLAVE

Vitaminas
hidrosolubles;
Expresión génica;
Nutrigenómica

Resumen

En el año 400 a.C., Hipócrates pregonaba que: “mientras se pueda curar al hombre con alimentos, no se empleen las drogas”. Sin embargo, la nutrición como ciencia surgió hacia finales del siglo XIII y principios del XIX, cuando Lavoisier inició el estudio del metabolismo. Actualmente se reconoce que el estado de salud depende de la constitución genética y de muchos elementos que conforman el ambiente. Las interacciones entre estos 2 factores (genes y nutrientes) es estudiada por una nueva ciencia denominada genómica nutricional. Esta se encarga de describir las interacciones funcionales de los alimentos y sus componentes con el genoma a niveles molecular, celular y sistémico, con el objetivo de prevenir o tratar enfermedades con la dieta. La genómica nutricional incluye la nutrigenómica y la nutrigenética. La primera estudia el efecto que tienen los nutrientes y sustancias que se ingieren y sobre la estructura y la expresión génica. La nutrigenética se encarga de dilucidar cómo las diversas variantes genéticas (polimorfismos) favorecen respuestas distintas a nutrientes específicos, lo que eventualmente lleva a diferencias en el estado de salud y enfermedad entre los individuos. La genómica nutricional es una ciencia joven. El rol de las vitaminas hidrosolubles en salud ya no es solo de cofactores enzimáticos; actualmente son reguladores activos de la expresión de genes. Sin embargo, se requiere más investigación para entender su función y poder utilizar ese conocimiento en la prevención y tratamiento de enfermedades, particularmente el cáncer y las patologías crónico-degenerativas.

Todos los derechos reservados © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Autor para correspondencia: Blvd. Puerta de Hierro 5150, edificio B, 2º, Despacho 201-B, Fracc. Corporativo Zapopan, 45110 Zapopan, Jalisco. México. Teléfono y fax: +52 (33) 3848 5410.

Correo electrónico: robana@prodigy.net.mx (R. Anaya-Prado).

KEYWORDS

Water-soluble
vitamins;
Genetic expression;
Nutrigenomics

The genic expression of water-soluble vitamins**Abstract**

In the year 400 b.C., Hippocrates used to say: “as long as man can be cured with food, do not use drugs”. However, Nutrition as a science was born by the end of the 17th century and the early 19th century, when Lavoisier began studying metabolism. We now know that health depends on genetic structure and a great deal of the elements that integrate the environment. The interaction between these two factors (gens and nutrients) is currently under investigation by a new science called Nutritional Genomics. This science describes the functional interactions between food and its components and the genome at the molecular, cellular and systemic levels, with the sole purpose of either preventing or treating diseases through diet. Nutritional genomics involves both nutrigenomics and nutrigenetics. The former studies the effects of nutrients and substances we eat in food over genic expression. Nutrigenetics deals with the way different genetic variants (polymorphisms) favor different responses to specific nutrients which; eventually, lead to both different health states and diseases among individuals. Nutritional Genomics is a young science. The role of water-soluble vitamins in health is no longer considered only enzyme cofactors; they are active regulators of gen expression. Nevertheless, more research is necessary to understand their role and to use that knowledge for both prevention and management of disease, particularly cancer and degenerative chronic diseases.

All Rights Reserved © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

Mecanismos moleculares básicos de la expresión génica

La expresión génica implica el proceso completo por el cual se decodifica la información contenida en un gen, con el objetivo de sintetizar una proteína o un ARN en caso de genes no codificantes. La regulación de la expresión génica comprende todos los procesos que determinan qué genes se expresan en un momento dado, con qué intensidad y bajo qué condiciones en una célula específica, lo que en conjunto define el tipo y cantidad de proteínas sintetizadas (fig. 1)¹⁻³. La expresión génica se regula a diferentes niveles: pretranscripcional; transcripcional; a nivel del procesa-

miento, transporte y estabilización del ARN mensajero (ARNm) y a nivel transduccional (fig. 2). El control pretranscripcional se refiere a la regulación de la disponibilidad del ADN para su transcripción. Este punto puede ser regulado por la condición física o bioquímica del ADN. El ADN presenta diferentes niveles de organización estructural. El grado de superenrollamiento determina las regiones de la cromatina que están disponibles o no para la transcripción. La cromatina con transcripción activa existe en una conformación abierta extendida, en forma de “perlas de collar”. Estas “perlas” corresponden a los nucleosomas, estructuras conformadas por un núcleo octamérico de proteínas histonas y ADN de doble hebra enrollado alrededor de este núcleo⁴.

La disponibilidad bioquímica del ADN puede variar de acuerdo a una serie de modificaciones reversibles del ADN o de sus proteínas asociadas (cambios epigenéticos). Las moléculas de ADN pueden ser metiladas. La metilación del ADN se lleva a cabo sobre residuos de citosinas localizados entre residuos de guaninas (islas CpG), y esta modificación conlleva cambios en la afinidad de las proteínas de unión a ADN. En general, la metilación se asocia con el silenciamiento de genes, es decir, con una disminución en la transcripción⁴. Las proteínas histonas son susceptibles de ser modificadas covalentemente por acetilación, biotinilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y poli(ADP) ribosilación. La acetilación es uno de los mecanismos más comunes de control de la expresión génica a nivel epigenético. La acetilación de los residuos de lisina en el extremo amino terminal de las histonas disminuye la carga positiva de estas proteínas y, por lo tanto, reduce su afinidad por el ADN. Lo anterior facilita la liberación del ADN del nucleosoma y su mayor disponibilidad para la transcripción. La desacetilación de las histonas, por el contrario, se asocia a una menor tasa de transcripción^{5,6}.

La transcripción en organismos eucariontes consiste en transferir la información almacenada en el ADN hacia el ARN⁴. La etapa de transcripción es el principal punto de re-

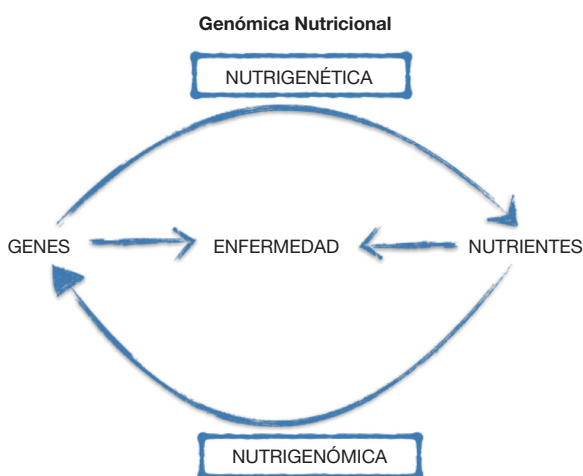


Figura 1 La interacción de genes y nutrientes determina en gran medida el estado de salud o de enfermedad de un individuo. Dichas interacciones son estudiadas por la genómica nutricional que, a su vez, incluye la nutrigenética y la nutrigenómica.

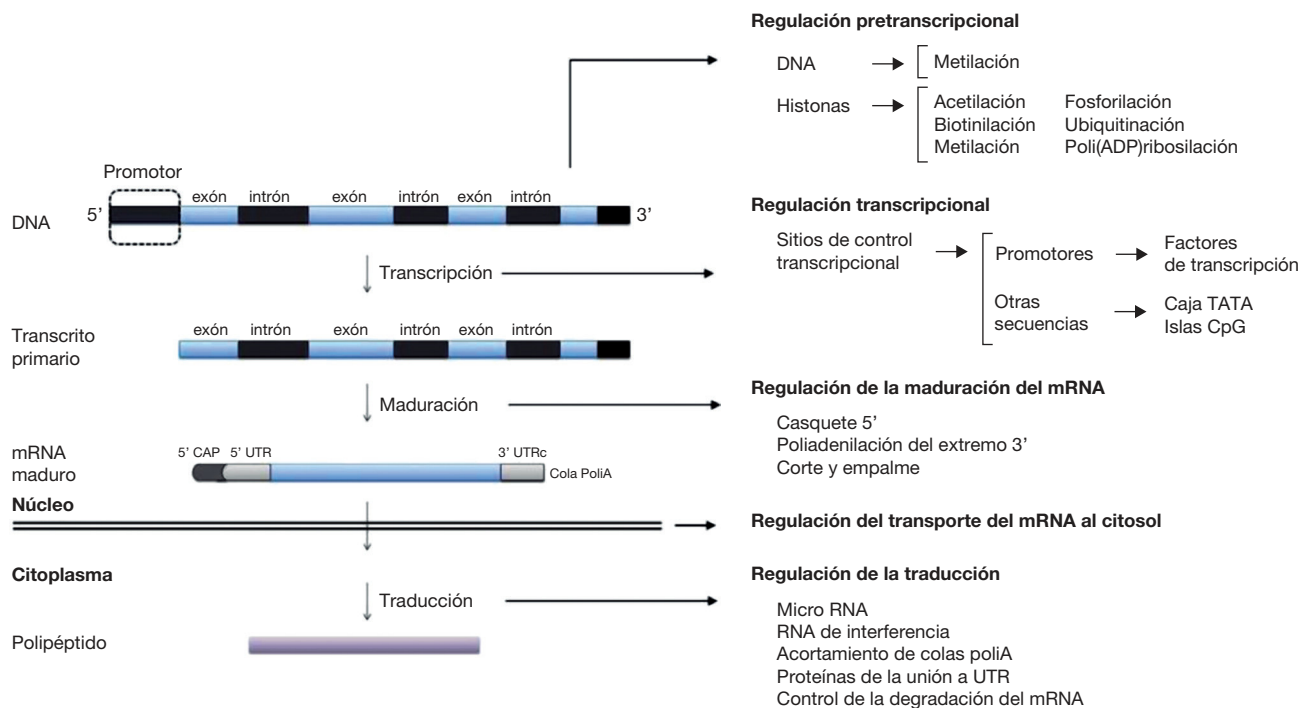


Figura 2 Mecanismos moleculares básicos de la expresión génica y su regulación en los distintos niveles de control (ver texto).

gulación de la expresión de un gen. Cada gen contiene una o varias secuencias promotoras que indican el sitio de inicio de la transcripción, aunque habitualmente cuentan con un promotor basal. Al promotor basal lo identifica la ARN polimerasa tipo II (ARNpol II) ayudada por factores de transcripción generales. La ARNpol II se une al ADN e inicia la transcripción sobre una de las hebras con la adición de ribonucleótidos trifosfatados. La elongación de la cadena nascente de ARN continúa en dirección 3'→5' hasta completar su síntesis. En este momento, la molécula de ARN completa (transcrito primario) se libera de la ARNpol y esta a su vez se disocia del ADN.

Los sitios de control transcripcional son secuencias de ADN de unión a proteínas. Incluyen a los promotores y a las secuencias que pueden ubicarse cerca del promotor o a grandes distancias de este. Entre las más estudiadas se encuentra una secuencia conservada denominada “caja TATA”. Esta secuencia se reconoce por factores de transcripción, que a su vez se asocian a la ARNpol indicando el sitio preciso de inicio de la transcripción. La caja TATA se asocia a genes con una alta tasa de transcripción, aunque solo está presente en aproximadamente el 20% de los genes en mamíferos. Otra secuencia promotora abundante son las “islas CpG”, regiones ricas en repeticiones CG (citosinas y guaninas). Las islas CpG son características de genes cuya tasa de transcripción es baja.

Los factores de transcripción son proteínas que estimulan o reprimen la expresión de un gen. Interactúan con las diversas secuencias reguladoras de la transcripción. Normalmente, un gen tiene secuencias de unión para múltiples factores transcripcionales y un solo factor puede modificar la tasa de transcripción de diversos genes^{5,6}. Por lo tanto, la regulación de la expresión génica a este nivel es resultado de eventos combinatorios, donde es importante la síntesis,

activación y disponibilidad de los diversos factores de transcripción según las condiciones del medio celular.

Una vez que la transcripción ha concluido, la molécula de ARN formada debe modificarse para convertirse en un ARNm funcional. Estas modificaciones consisten en la síntesis del casquete 5' y en la poliadenilación del extremo 3'. La formación del casquete 5' consiste en la adición de un 7-metilguanilato al extremo 5', lo que evita la digestión enzimática del ARNm, participa en su transporte hacia el citoplasma y facilita el inicio de la traducción. En la poliadenilación se agrega una larga cadena de residuos de poliadenilato en el extremo 3'. Esta modificación estabiliza a la molécula de ARNm en el citosol, lo que evita que sea degradado por nucleasas, prolonga su vida media y facilita su unión a los factores iniciadores de la traducción. Finalmente, el ARN transcrito sufre modificaciones a través de un proceso de “corte y empalme”, en donde se eliminan los intrones (secuencias no codificantes) y permanecen los exones (secuencias codificantes) del gen. Esta edición puede variar incluso entre transcritos del mismo gen, lo que da lugar a diferentes variantes de una misma proteína o isoformas. En ambos extremos de la molécula de ARNm permanecen secuencias cortas no codificantes (UTR), que participan en el control de la traducción^{4,6}.

La traducción consiste en transferir el mensaje codificado en el ARNm en forma de nucleótidos hacia una secuencia correspondiente de aminoácidos, con el objetivo de sintetizar un polipéptido. El proceso de traducción puede ser controlado a diferentes niveles. Existen variantes del ARN (micro ARN y ARN de interferencia) que reprimen la traducción o destruyen las moléculas de ARNm. Las colas poliA de los ARNm se acortan gradualmente una vez que se encuentran en el citoplasma. Este acortamiento favorece en un momento dado la degradación del ARNm mediada por exo-

nucleasas. Existen a su vez proteínas de control traduccional específicas de secuencia, cuyos sitios de unión se encuentran en las regiones UTR no codificantes. Los efectos de estas proteínas adaptadoras sobre el control de la traducción son variados, ya que pueden estabilizar o inducir la degradación del ARNm y aumentar o disminuir la traducción. Este efecto depende del tipo de proteína que se une y de la asociación de otros factores, lo que en conjunto influye en la correcta expresión espacial y temporal de los genes en una célula. Finalmente, la detección de errores de transcripción en la molécula de ARNm favorece su degradación para evitar la síntesis de proteínas disfuncionales⁴.

Regulación de la expresión génica por vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas son compuestos orgánicos no sintetizables por el organismo (con algunas excepciones), necesarias en pequeñas cantidades y esenciales para mantener un adecuado metabolismo⁷. Con base en sus propiedades de solubilidad en agua y grasas, la clasificación más aceptada es la que divide a las vitaminas en hidrosolubles y liposolubles⁶. El grupo de vitaminas hidrosolubles lo conforman las vitaminas del llamado complejo B y la vitamina C.

La actividad fundamental de las vitaminas hidrosolubles es actuar como cofactores enzimáticos. Dicho papel se encuentra ampliamente descrito para todas ellas. Sin embargo, en los últimos años se les han atribuido funciones específicas en la regulación de la expresión génica, capacidad que anteriormente se consideraba más propia de los macronutrientes y de las vitaminas liposolubles. A continuación se hace un breve análisis de las principales acciones que ejercen las vitaminas hidrosolubles sobre la regulación en la expresión del genoma.

Tiamina (vitamina B₁)

Su forma activa es el difosfato de tiamina. Es una coenzima que participa en reacciones de descarboxilación oxidativa. Interviene en el metabolismo de carbohidratos (piruvato deshidrogenasa), en el ciclo del ácido cítrico (α -cetoglutarato deshidrogenasa), en la vía de las fosfato pentosas (transcetolasa) y en el metabolismo de la isoleucina, leucina y valina (α -cetoácido deshidrogenasa)⁶⁻⁸. Su absorción se lleva a cabo a través de la membrana celular por medio de 2 transportadores: el transportador de tiamina tipo 1 (THTR1) y el tipo 2 (THTR2). Existe evidencia de que las concentraciones extracelulares de tiamina en las células β de los islotes pancreáticos de humanos y de ratón regulan la absorción de esta vitamina. Las altas concentraciones de difosfato de tiamina afectan negativamente a la cantidad de ARNm y de proteína de sus transportadores. La disminución de la actividad del promotor es el principal mecanismo de regulación en este caso⁹. Asimismo, variaciones en la actividad de la tiamina y de THTR1 y THTR2 se asocian con diferentes formas de cáncer¹⁰. Liu et al.¹¹ (2003) demostraron que la expresión del THTR2 se encuentra a la baja en una línea celular de cáncer de mama resistente a metotrexato (MTX^RZR-75). En esta misma línea celular, demostraron que los valores de tiamina exógena y las variaciones en la expresión del gen de THTR2

regulan, a su vez, la expresión de genes asociados al proceso tumorigénico¹².

La tiamina también es capaz de regular la expresión génica de algunas de las enzimas que utilizan el difosfato de tiamina como coenzima. Pekovich et al.¹³ (1998) demostraron en cultivos de linfocitos, fibroblastos y células de neuroblastoma humanos en condiciones de normalidad y deficiencia de difosfato de tiamina, que la carencia de esta coenzima disminuye los valores de ARNm de transcetolasa y de la subunidad E1 β de la piruvato deshidrogenasa¹³. La aplicación clínica de estos hallazgos aún no es muy clara, pero podrían contribuir con el estudio en la terapéutica del cáncer de mama o en las enfermedades por deficiencia de tiamina.

Riboflavina (vitamina B₂)

La riboflavina activa se encuentra como parte de 2 coenzimas: la FMN (mononucleótido de flavina) y la FAD (dinucleótido de adenina y flavina). Estas coenzimas son transportadoras de electrones en reacciones de oxidorreducción del metabolismo intermediario. Participan en las vías metabólicas de la oxidación de ácidos grasos, aminoácidos y en algunas reacciones del ciclo del ácido cítrico, entre otras^{6,14}. Debido a la amplia gama de reacciones dependientes de flavina que existen, la información acerca de la influencia de la riboflavina en la expresión génica es diversa y compleja. Algunos trabajos resaltan su papel como fotosensibilizante en modelos de daño por radiaciones ultravioleta, en donde su presencia favorece el daño por oxidación del ADN y la mutagénesis^{15,16}. Otro estudio, por el contrario, destaca su efecto antioxidante al catalizar la actividad de la glutatión reductasa y prevenir con ello el daño oxidativo al ADN y la expresión de genes proapoptóticos en células humanas de hepatocarcinoma¹⁷. Manthey et al.¹⁸ (2005) demostraron cómo las flavoproteínas participan en el plegamiento de proteínas secretoras en el retículo endoplásmico. Ante una deficiencia de riboflavina, el acúmulo de estas proteínas mal plegadas lleva a la activación de genes antiestrés del retículo endoplásmico mediada por factores transcripcionales como ATF (factor de transcripción activador)-4, ATF-6, XBP-1 (proteína 1 de unión a X-box) y CHOP (proteína homóloga de C/EBP)¹⁸. Esta condición afecta a la producción de IL-2 en células Jurkat¹⁹ y de apo B-100 en una línea celular de hepatocarcinoma humano¹⁸.

Finalmente, existe evidencia de que la riboflavina es necesaria para mantener los mecanismos de reparación del ADN de daños provocados por metilación de citosinas o ruptura de cadena simple. Lo anterior se ve reflejado en un aumento de la concentración de ARNm para la enzima Poli (ADP-ribosa) polimerasa²⁰⁻²². Esta enzima participa en procesos de reparación del ADN por daño de cadena simple y por escisión de bases asociadas a procesos inflamatorios, muerte celular y cáncer⁴.

Niacina (vitamina B₃)

La niacina provee el anillo de nicotinamida a NAD y NADP, coenzimas con una participación fundamental en el metabolismo energético celular. El NAD, además es el sustrato de múltiples reacciones de ADP-ribosilación⁶. Estas últimas,

más que las reacciones de óxido-reducción, son sensibles a los valores de niacina de la dieta. La transferencia de unidades ADP-ribosa a proteínas está asociada, entre otros fenómenos, a procesos que modifican la estructura cromatínica²⁰. La Poli (ADP-ribosa) polimerasa 1 (PARP1) puede modificar proteínas histonas por unión covalente (H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5) o no covalente (H1, H2A, H2B, H3 y H4) en presencia de NAD⁺. Estos mecanismos alteran temporalmente la estructura de los nucleosomas y liberan el ADN. Durante este período pueden tomar lugar procesos como la reparación del ADN y la regulación de fenómenos transcripcionales. Las PARP intervienen también en la elongación de las regiones cromosómicas conocidas como telómeros. La replicación incompleta de los telómeros se asocia con el proceso de envejecimiento. La tankirasa 1 (un tipo de enzima PARP) ribosila de manera covalente a los factores de unión a las repeticiones teloméricas (TRF1 y 2) que protegen a los telómeros de la inestabilidad durante la elongación. Con la poli(ADP-ribosilación), la región telomérica se relaja y permite la replicación. Las sirtuinas (acetil ADP-ribosas NAD⁺-dependientes) desacetilan proteínas como las histonas. La desacetilación de las histonas retira cargas negativas de las colas de lisina incrementando su afinidad por el ADN. Lo anterior lleva a la compactación de la cromatina y a la inhibición transcripcional^{4,5}.

Piridoxina (vitamina B₆)

La forma activa de mayor interés biológico de la piridoxina es la coenzima 5'-fosfato de piridoxal (PLP). Participa en más de 100 reacciones enzimáticas, la mayoría de las cuales son reacciones de transaminación y descarboxilación de aminoácidos⁶. Se han descrito numerosos ejemplos sobre el control de la piridoxina en la expresión génica. El más estudiado es la modulación de la respuesta nuclear a esteroides por PLP. Los receptores de hormonas esteroideas, una vez unidos a su ligando, presentan afinidad por secuencias de ADN específicas localizadas en el promotor y llamadas "elementos de respuesta a hormonas". La unión del complejo hormona-receptor sobre esta región y otros factores de transcripción (como el factor de transcripción nuclear 1 [NF1]) modula la tasa de transcripción²³. Estudios realizados en cultivos celulares por Allgood et al.²⁴ (1993) demuestran que el PLP disminuye la tasa de transcripción en tejidos blanco de esteroides, mientras que la deficiencia de la vitamina ejerce el efecto contrario. Lo anterior, mediante la inhibición de la unión de su factor de transcripción NF1 a la región promotora²⁴. La deficiencia de vitamina B₆ provocaría, por lo tanto, una mayor sensibilidad de las células blanco a concentraciones bajas de hormonas esteroideas.

Otras acciones de la piridoxina son la modulación transcripcional de la aspartato aminotransferasa²⁵, de la glucógeno fosforilasa²⁶ y de la albúmina²⁷ en hígado de ratas, así como del receptor GPIIb de plaquetas humanas²⁸. Todas ellas por un mecanismo similar de inhibición de sus respectivos factores de transcripción. Sin embargo, Oka et al.²⁹ (1993) demostraron que en el hígado de rata la piridoxina no solo altera la funcionalidad de factores de transcripción, sino que modula negativamente la capacidad de la ARNpol II de unirse a la caja TATA de la región promotora de diversos genes como el de β -actina, apo A-1, hidroxilasa de fenilala-

nina y gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa²⁹. En tejido adiposo, el PLP modifica covalentemente a RIP140, un factor de transcripción asociado al metabolismo lipídico, lo que promueve la acumulación de grasa en adipocitos³⁰. Por otra parte, en un modelo murino de cáncer de colon, la suplementación de la dieta con vitamina B₆ redujo la tasa de transformación neoplásica³¹. Sin embargo, en algunos estudios epidemiológicos, la disminución del riesgo de cáncer no ha sido tan evidente como a nivel experimental³².

Biotina (vitamina B₈)

La carboxibiotina es la forma activa de la biotina. Participa en el metabolismo intermediario como coenzima de 4 carboxilasas: propionil CoA (PCC), β -metilcrotonil CoA (MCC), piruvato carboxilasa (PC) y acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y ACC2)^{7,33}. La unión de la biotina con estas enzimas (y otras proteínas) es secundaria a la acción de una ligasa de biotina: la holocarboxilasa sintetasa (HCS)³³. Se han descrito más de 2000 genes humanos cuya expresión se regula por biotina³⁴. Dicha acción la ejerce principalmente por control epigenético y transcripcional. La regulación epigenética se realiza a través de la biotinilación de histonas. Consiste en la unión covalente de biotina a los residuos de lisina en el extremo aminoterminal de las histonas H2A, H3 y H4, reacción catalizada por la HCS^{35,36}. La biotinilación de la histona H4 se identifica principalmente en la heterocromatina pericentromérica. Se le asocia con el silenciamiento de genes, la condensación mitótica de la cromatina y con la respuesta celular del ADN al daño³⁷. La modificación de las otras histonas posiblemente se asocie con la capacidad para regular la actividad transcripcional de muchos de los genes dependientes de la biotina. Entre estos genes se encuentra la propia HCS, cuya abundancia en el citoplasma (ARNm) y la tasa de traslocación nuclear dependen del aporte exógeno de biotina³⁸. Otros genes regulados por la biotina se relacionan con el metabolismo de la glucosa, particularmente en hígado y páncreas³⁹⁻⁴¹.

Ácido fólico (vitamina B₉)

El ácido fólico interviene en el metabolismo de aminoácidos y en la síntesis de nucleótidos como transportador de unidades monocarbonadas sencillas. La forma coenzimática activa del ácido fólico es el tetrahidrofolato (THF). Se genera a partir de 2 reducciones consecutivas del ácido fólico por la dihidrofolato reductasa⁶. El THF puede ser metilado. En esa condición es susceptible de ser reducido por la THF reductasa (THFR), para sintetizar timidilato oxidado para sintetizar bases púricas, o reducido para participar en la metilación de la homocisteína y sintetizar metionina. Esta metionina, a su vez, se convierte en S-adenosilmetionina, que es el principal donador de grupos metilo en el organismo. Esos grupos metilo son indispensables para la metilación de ácidos nucleicos^{6,42,43}. Cuando el aporte de ácido fólico es limitado se afecta la producción tanto de bases púricas como pirimidínicas y se alteran las vías metabólicas necesarias para mantener los patrones de metilación del ADN. Ambas circunstancias aumentan el riesgo de cáncer, particularmente el colorrectal^{44,45}.

La deficiencia de ácido fólico se asocia también con enfermedades neurodegenerativas. Los mecanismos que se han propuesto son los cambios en los patrones de metilación genómicos y la incorporación anormal de uracilos en el ADN, que en conjunto llevan a neurodegeneración. La homocisteína se aumenta también en condiciones de carencia de ácido fólico, al igual que con la vitamina B₁₂, pues ambas participan directamente en su metabolismo. Este aminoácido puede fungir como neurotoxina al aumentar el estrés oxidativo y contribuir a la excitotoxicidad y disfunción mitocondrial^{44,45}.

Cianocobalamina (vitamina B₁₂)

La vitamina B12 o cianocobalamina es un compuesto de tipo corrinóide. Para su absorción requiere unirse al factor intrínseco producido en el estómago. Actúa como coenzima de la mutasa de metilmalonil CoA mitocondrial y de la sintetasa de metionina citoplásmica^{6,7}. El estudio de la influencia de la vitamina B₁₂ sobre la expresión génica se enfoca en 2 campos: la regulación de las concentraciones séricas de homocisteína y la inducción de la neuropatía asociada a la deficiencia de vitamina B₁₂.

La sintetasa de metionina transforma a la homocisteína en metionina mediante la transferencia de grupos metilo. Por lo tanto, la adecuada función de esta enzima determinará en gran medida las concentraciones séricas de homocisteína. Los altos valores de este aminoácido en la sangre se asocian con un bajo potencial de metilación, arteriosclerosis y riesgo cardiovascular elevado⁷. En la década de los sesenta, describieron la capacidad de la vitamina B₁₂ para aumentar la actividad enzimática de la sintetasa de metionina en cultivo, pero no se estudiaron los mecanismos por los que se ejercía este efecto. No fue hasta 1999 que reportaron un aumento en la actividad enzimática de la sintetasa de metionina debido a una elevación en la cantidad de proteína disponible⁶. Sin embargo, este efecto no se acompañó de modificaciones en la concentración del ARNm, por lo que el control ejercido por la vitamina B₁₂ sobre este gen forzosamente debía ser postranscripcional. Finalmente, describieron que la molécula de ARNm de la sintetasa de metionina contiene un elemento de respuesta a la vitamina B₁₂ en la región 5'UTR, que al unirse a la vitamina hace más eficiente la traducción⁴. Por ello, la cantidad de proteína se eleva a pesar de que la cantidad de ARNm no se modifique.

La degeneración subaguda de la médula espinal por déficit de vitamina B₁₂ se ha estudiado ampliamente por varios grupos de investigación de acuerdo a Shils et al.⁷ Este grupo desarrolló un modelo experimental de déficit de vitamina B₁₂ en ratas gastrectomizadas, en las que se reproducen las manifestaciones de la neuropatía de manera muy similar a como se presenta en humanos⁷. En estudios hechos en estas ratas, demostraron que la deficiencia de cobalamina induce una disminución en la concentración del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y una disminución de su ARNm en neuronas y células gliales de regiones cerebrales específicas. El EGF es un factor neurotrófico indispensable en el sistema nervioso central de mamíferos para su adecuado desarrollo y funcionamiento. En ese mismo trabajo reportaron que existía un aumento en la concentración de una potente citocina

proinflamatoria: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que podría estar colaborando en la inducción del daño. La suplementación de la dieta con vitamina B₁₂ restableció los valores de EGF y de TNF α casi a sus niveles normales^{7,32}. Estos mismos hallazgos fueron encontrados en humanos con deficiencia de vitamina B₁₂. Posteriormente comprobaron que las concentraciones de IL-6 en LCR también son reguladas positivamente por la cobalamina. Recientemente, se ha reportado la disminución del EGF en líquido cefalorraquídeo y en hígado en las ratas gastrectomizadas se acompañaba de una disminución, tanto a nivel de proteína como de ARNm, del receptor para el EGF (EGFR)². Por lo tanto, han propuesto que la regulación por la cobalamina de los valores de EGF podría ser a nivel transcripcional, tanto del propio EGF como de su receptor. En conjunto, estos hallazgos nos hablan del importante papel de la vitamina B₁₂ en el mantenimiento del metabolismo normal del sistema nervioso y de cómo su déficit disminuye la síntesis de factores tróficos y aumenta la producción de mediadores inflamatorios inductores de daño.

Ácido ascórbico (vitamina C)

Las formas activas de la vitamina C son el ácido ascórbico y el ácido dehidroascórbico. Interviene en reacciones de hidroxilasas que contienen cobre o hierro relacionados con el α -cetoglutarato. Funciona como un potente agente reductor y aumenta la absorción intestinal del hierro^{6,7}. La influencia de la vitamina C sobre la expresión génica ha sido recientemente estudiada en diferentes áreas como la coagulación, el metabolismo, la respuesta inflamatoria y el cáncer³². El ácido ascórbico juega un papel fundamental en las reacciones de agregación plaquetaria. Estas células mantienen reservas constantes de ácido ascórbico, por lo que expresan a sus transportadores SVCT1 y SVCT2. Cambios en la concentración intraplaquetaria de ácido ascórbico modulan a nivel traduccional la expresión del SVCT2, regulando de esta manera su propia concentración².

En el metabolismo lipídico se estudió el efecto de la vitamina C sobre la expresión del gen de la apo A-1³. La apo A-1 es el componente principal de las HDL (lipoproteínas de alta densidad). En ratas ODS incapaces de sintetizar ácido ascórbico y con dietas carentes de vitamina C, se encontró que la deficiencia de vitamina C disminuye las concentraciones séricas de apo A-1 y la concentración de su ARNm en el hígado, mientras que su adición a la dieta restauró ambos valores a sus niveles normales en 3 días⁶. De acuerdo a estos resultados, la suplementación de vitamina C en concentraciones farmacológicas podría ser una opción terapéutica para personas con factores de riesgo cardiovascular.

La vitamina C puede también modular la respuesta inflamatoria en diversos tejidos. En hígado de ratas ODS, la deficiencia de vitamina C induce un efecto similar a la respuesta de fase aguda con elevación en suero de la haptoglobina y una disminución de apo A-1 y de albúmina. Los valores de ARNm correspondientes se comportan de la misma manera en el tejido hepático². En las mismas condiciones de carencia de vitamina C se demostró un aumento en la expresión hepática de quimiocinas⁴. En cultivos de células endoteliales y de cordón umbilical humanas, el ácido ascórbico afecta a la actividad del factor de transcripción NF- κ B. Este

factor heterodimérico se encuentra en el citoplasma de las células unido a una proteína inhibidora (I κ B). Al trasladar al núcleo NF- κ B induce la expresión de genes proinflamatorios y de genes asociados a muerte y proliferación celular. La adición de ácido ascórbico en concentraciones farmacológicas disminuyó la traslocación nuclear y la expresión de sus blancos transcripcionales. Un efecto similar se pudo apreciar en un estudio realizado en macrófagos humanos⁶.

En el estudio del cáncer y la vitamina C se han realizado hallazgos prometedores que pueden aportar herramientas en la terapéutica del cáncer, principalmente enfocadas a su capacidad antioxidante. De acuerdo a Johnson⁴², Lutsenko et al. (2002) demostraron que la vitamina C, en concentraciones farmacológicas, disminuyó la tasa de mutaciones en el ADN inducidas por H₂O₂ en células humanas de riñón de una manera dependiente de la dosis⁴². Por su parte, Knowles (2003) y Cuiper (2010) y sus colaboradores, demostraron en líneas celulares tumorales humanas que la deficiencia de ácido ascórbico eleva la actividad del factor transcripcional inducible por hipoxia 1 (HIF-1). Este factor coordina la respuesta a la hipoxia y su actividad se encuentra elevada en diferentes tipos de cáncer. El ácido ascórbico regula negativamente su concentración mediante hidroxilación de residuos específicos en su subunidad α . La concentración de ácido ascórbico se relacionó negativamente con la concentración de HIF-1 y con la expresión de sus blancos transcripcionales en ambos estudios⁵. En células humanas HaCaT no tumorigénicas, el ácido ascórbico aumenta la actividad transcripcional de los genes de MLH1 y p73. MLH1 es una proteína que forma parte de la maquinaria de reparación del ADN y p73 es un homólogo de p53, el principal gen supresor de tumores. Esta elevación en la tasa de transcripción facilita la disponibilidad de ambos factores en situaciones de daño al ADN, lo que potencia la capacidad reparadora⁴². Esta evidencia nos indica que la vitamina C tiene efectos significativos, tanto en la prevención del cáncer como en el desarrollo de este.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ordovás JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15(2):101-8.
- Hocquette JF, Cassar-Malek I, Scalbert A, Guillou F. Contribution of genomics to the understanding of physiological functions. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(S3):S5-16.
- Lau FC, Bagchi M, Sen C, Roy S, Bagchi D. Nutrigenomic analysis of diet-gene interactions on functional supplements for weight management. *Curr Genomics*. 2008;9(4):239-51.
- Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, et al. *Biología celular y molecular*. 5.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 101-35.
- Oliva R, Oriola J, Claria J. Genoma humano y estructura y expresión de los genes. En: Oliva R, Ballesta F, Oriola J, Claria J, editores. *Genética Médica*. 3.ª ed. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2004. p. 41-3.
- Murray R, Bender D, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell V, Wei PA. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 29th ed. Toronto: McGraw Hill; 2012.
- Shils E, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. *Nutrición en salud y enfermedad*. 9.ª ed. México: McGraw Hill; 2002. p. 443-541.
- Singleton CK, Martin PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med*. 2001;1(2):197-207.
- Mee L, Nabokina SM, Sekar VT, Subramanian VS, Maedler K, Said HM. Pancreatic beta cells and islets take up thiamin by a regulated carrier-mediated process: studies using mice and human pancreatic preparations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(1):197-206.
- Basu TK, Dickerson JW. The thiamin status of early breast cancer patients with particular reference to those with breast and bronchial carcinomas. *Oncology*. 1976;33(5-6):250-2.
- Liu S, Huang H, Lu X, Golinski M, Comesse S, Watt D, et al. Down-regulation of thiamine transporter THTR2 gene expression in breast cancer and its association with resistance to apoptosis. *Mol Cancer Res*. 2003;1(9):665-73.
- Liu S, Stromberg A, Tai HH, Moscow JA. Thiamine transporter gene expression and exogenous thiamine modulate the expression of genes involved in drug and prostaglandin metabolism in breast cancer cells. *Mol Cancer Res*. 2004;2(8):477-87.
- Pekovich SR, Martin PR, Singleton CK. Thiamine deficiency decreases steady-state transketolase and pyruvate dehydrogenase but not α -ketoglutarate dehydrogenase mRNA levels in three human cell types. *J Nutr*. 1998;128(4):683-7.
- Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1352-60.
- Besaratinia A, Kim S, Bates SE, Pfeifer GP. Riboflavin activated by ultraviolet A1 irradiation induces oxidative DNA damage-mediated mutations inhibited by vitamin C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(14):5953-8.
- Kumar V, Lockerbie O, Keil SD, Ruane PH, Platz MS, Martin CB, et al. Riboflavin and UV-light based pathogen reduction: extent and consequence of DNA damage at the molecular level. *Photochem Photobiol*. 2004;80:15-21.
- Manthey KC, Rodriguez-Melendez R, Hoia JT, Zemleni J. Riboflavin deficiency causes protein and DNA damage in HepG2 cells, triggering arrest in G1 phase of the cell cycle. *J Nutr Biochem*. 2006;17(4):250-6.
- Manthey KC, Chew YC, Zemleni J. Riboflavin deficiency impairs oxidative folding and secretion of apolipoprotein B-100 in HepG2 cells, triggering stress response systems. *J Nutr*. 2005;135(5):978-82.
- Camporeale G, Zemleni J. Oxidative folding of interleukin-2 is impaired in flavin-deficient Jurkat cells, causing intracellular accumulation of interleukin-2 and increased expression of stress response genes. *J Nutr*. 2003;133(3):668-72.
- Premkumar VG, Yuvaraj S, Shanthi P, Sachdanandam P. Co-enzyme Q10, riboflavin and niacin supplementation on alteration of DNA repair enzyme and DNA methylation in breast cancer patients undergoing tamoxifen therapy. *Br J Nutr*. 2008;100(6):1179-82.
- Webster RP, Gawde MD, Bhattacharya RK. Modulation of carcinogen-induced DNA damage and repair enzyme activity by dietary riboflavin. *Cancer Lett*. 1996;98(2):129-35.
- Pangrekar J, Krishnaswamy K, Jagadeesan V. Effects of riboflavin deficiency and riboflavin administration on carcinogen-DNA binding. *Food Chem Toxicol*. 1993;31(10):745-50.
- Oka T. Modulation of gene expression by vitamin B6. *Nutr Res Rev*. 2001;14(2):257-66.
- Allgood VE, Oakley RH, Cidlowski JA. Modulation by vitamin B6 of glucocorticoid receptor-mediated gene expression requires transcription factors in addition to the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem*. 1993;268(28):20676-870.
- Oka T, Komori N, Kuwahata M, Hiroi Y, Shimoda T, Okada M, et al. Pyridoxal 5-phosphate modulates expression of cytosolic aspartate aminotransferase gene by inactivation of glucocorticoid receptor. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1995;41(3):363-75.
- Oka T, Komori N, Kuwahata M, Suzuki I, Okada M, Natori Y. Effect of vitamin B6 deficiency on the expression of glycogen

- phosphorylase mRNA in rat liver and skeletal muscle. *Experientia*. 1994;50(2):127-9.
27. Oka T, Komori N, Kuwahata M, Okada M, Natori Y. Vitamin B6 modulates expression of albumin gene by inactivating tissue-specific DNA-binding protein in rat liver. *Biochemical J*. 1995;309(Pt 1):242-8.
 28. Chang SJ, Chuang HJ, Chen HH. Vitamin B6 down-regulates the expression of human GPIIb gene. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1999;45(4):471-9.
 29. Oka T, Komori N, Kuwahata M, Sassa T, Suzuki I, Okada M, et al. Vitamin B6 deficiency causes activation of RNA polymerase and general enhancement of gene expression in rat liver. *FEBS Letters*. 1993;331(1-2):162-4.
 30. Huq M, Tsai NP, Lin YP, Higgins L, Wei LN. Vitamin B6 conjugation to nuclear corepressor RIP140 and its role in gene regulation. *Nat Chem Biol*. 2007;3(3):161-5.
 31. Komatsu S, Watanabe H, Oka T, Tsuge H, Kat N. Dietary vitamin B6 suppresses colon tumorigenesis, 8-hydroxyguanosine, 4-hydroxynonenal, and inducible nitric oxide synthase protein in azoxymethane-treated mice. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2002;48(1):65-8.
 32. Lin J, Lee IM, Cook NR, Selhub J, Manson J, Buring JE, et al. Plasma folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and risk of breast cancer in women. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):734-43.
 33. Gravel RA, Narang MA. Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science. *J Nut Biochem*. 2005;16(7):428-31.
 34. Zemleni J, Wijeratne SSK, Hassan YI. Biotin. *Biofactors*. 2009;35(1):36-46.
 35. Hassan YI, Zemleni J. A novel, enigmatic histone modification: biotinylation of histones by holocarboxylase synthetase. *Nut Rev*. 2008;66(12):721-5.
 36. Zemleni J, Chew YC, Hassan YI, Wijeratne SSK. Epigenetic regulation of chromatin structure and gene function by biotin: are biotin requirements being met? *Nutr Rev*. 2008;66(Suppl 1):S46-8.
 37. Pestinger V, Wijeratne SS, Rodríguez-Meléndez R, Zemleni J. Novel histone biotinylation marks are enriched in repeat regions and participate in repression of transcriptionally competent genes. *J Nutr Biochem*. 2011;22(4):328-33.
 38. Rodríguez-Meléndez R, Cano S, Méndez ST, Velázquez A. Biotin regulates the genetic expression of holocarboxylase synthetase and mitochondrial carboxylases in rats. *J Nutr*. 2001;131(7):1909-13.
 39. Dakshinamurti K, Li W. Transcriptional regulation of liver phosphoenolpyruvate carboxykinase by biotin in diabetic rats. *Mol Cell Biochem*. 1994;132(2):127-32.
 40. Vilches-Flores A, Tovar AR, Marin-Hernandez A, Rojas-Ochoa A, Fernandez-Mejia C. Biotin increases glucokinase expression via soluble guanylate cyclase/protein kinase G, adenosine triphosphate production and autocrine action of insulin in pancreatic rat islets. *J Nutr Biochem*. 2010;21(7):606-12.
 41. Sugita Y, Shirakawa H, Sugimoto R, Furukawa Y, Komai M. Effect of biotin treatment on hepatic gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008;72(5):1290-8.
 42. Johnson IT. Micronutrients and cancer. *Proc Nutr Soc*. 2004;63(4):587-95.
 43. Ulrich CM, Reed MC, Nijhout F. Modeling folate, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *Nutr Rev*. 2008;66(S1):S27-30.
 44. Davis CD, Uthus EO. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(10):988-95.
 45. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: ameta-analytical approach. *Int J Cancer*. 2005;113(5):825-8.