

NUTRICIÓN MOLECULAR: CIENCIA DEL FUTURO PARA EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL PERSONALIZADO Y LA SALUD

Gabriel Betanzos-Cabrera*
Belinda Patricia Velázquez-Morales**

Palabras clave:

Nutrición, genes, genética,
dieta, salud, nutrigenómica,
nutrigenética.

Keywords: Nutrition,
genes, genetics, diet,
health, nutrigenomics,
nutrigenetics.

Resumen

El estado de nutrición es un fenotipo resultado de la interacción entre el genotipo y el medio ambiente, sobre todo de la dieta. Las variaciones genéticas de cada persona determinan sus características físicas y la forma en que se lleva a cabo el metabolismo. Las principales variaciones son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Los compuestos de los alimentos y los SNPs regulan la expresión genética de las proteínas que contribuyen al desarrollo de un fenotipo sano o uno patológico. La nutrición molecular intenta elucidar la forma en que interactúan los genes y los nutrimentos. De ella se desprenden la nutrigenómica y la nutrigenética. La nutrigenética se encarga de estudiar la manera en que las variaciones genéticas intervienen en el metabolismo de cada nutrimento, mientras que la nutrigenómica estudia cómo los nutrimentos influyen en la expresión de los genes. En el futuro, la nutrición molecular ayudará a la implementación de tratamientos nutricionales personalizados, con base a la información genética de cada individuo. Sin embargo, aún queda un largo camino por recorrer para entender completamente la forma en que se lleva a cabo el metabolismo humano y cómo influyen en él la dieta y los genes.

*Profesor Investigador
del Área Académica de
Nutrición en la Universidad
Autónoma del Estado de
Hidalgo
[gbetano@uaeh.edu.mx](mailto:gbetanzo@uaeh.edu.mx)

** Pasante de la
Licenciatura en Nutrición
en la Universidad
Autónoma del Estado de
Hidalgo
l.n.belindavelmor@gmail.com

Abstract

Nutritional status is a phenotype as result of the interaction between the genotype and the environment (especially the diet). The genetic variations of each person determine their physical characteristics and the direction of metabolic pathways. The most common genetic variations are the single nucleotide polymorphisms (SNPs). The compounds contained in the food and SNPs regulate genetic expression of proteins which contribute in the developing of healthy phenotype or pathological. Molecular nutrition focuses to elucidate the interaction between genes and nutriment. From here, Nutrigenomics and Nutrigenetics come out. Nutrigenomics explores the effects of nutrients on the genes expression whereas Nutrigenetics studies the effect of genetic variation on the interaction between diet and disease. In the future, molecular nutrition has the potential to provide a basis for personalized dietary recommendations based on the individual's genetic makeup in order to prevent common multifactorial disorders. However, the way is still long to understand completely the metabolism in humans and how the diet and the genes influence it.

Introducción

El fenotipo es el resultado de la interacción entre el genotipo del individuo y el medio ambiente (Houle *et al.*, 2010). El estado nutricional se trata de un fenotipo, uno de los factores más importantes del medio ambiente es la dieta, los compuestos de los alimentos pueden influir en el metabolismo de manera positiva o negativa, dando como resultado un estado de salud o de enfermedad (Bourges, 2003).

Los compuestos de los alimentos pueden influir en el metabolismo de manera positiva o negativa

Gran parte de los genes del ser humano codifican proteínas que median y/o controlan los procesos metabólicos (Daniel, 2002). Gracias a la culminación del Proyecto Genoma Humano se determinó que el ser humano posee cerca de 35 mil genes, se estima que aproximadamente 1,000 son responsables de enfermedades, de los cuales el 97% causan enfermedades monogénicas. Pero también existen enfermedades que son producidas por interacciones complejas entre varios genes y el ambiente, como lo es la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la diabetes y el cáncer (Gómez, 2007).

La secuencia nucleotídica de los humanos es idéntica en un 99.9%, las variaciones en el 0.1% de los genes dan lugar a los diferentes fenotipos, tales como el color de cabello, de ojos y de piel, la estatura, etc., así como también los requerimientos nutricionales y las susceptibilidades para sufrir alguna enfermedad (Marti *et al.*, 2005), esas variaciones son conocidas como polimorfismos (cambios normales en la secuencia nucleotídica del ADN), siendo el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) el más común (Dauncey, 2012).

La información para los procesos relacionados a la nutrición está concentrada en el ácido desoxirribonucleico (ADN), éste determina qué nutrimentos y en qué cantidades son necesarios para favorecer la homeostasis del organismo (Gómez, 2007). La nutrición molecular proporciona los conocimientos moleculares sobre la forma en que la dieta y los nutrimentos que ésta aporta pueden contribuir a la salud o al desarrollo de diferentes patologías a través de su interacción con los genes (Gillies, 2003). Esta información promete proporcionar acciones dietoterapéuticas, así como preventivas, para las enfermedades pero una manera más personalizada, con base en la información genética del individuo (Gómez, 2007).

La interacción entre los genes y el ambiente es muy compleja, en ella pueden intervenir diferentes factores como interacciones epigenéticas entre genes, interacciones de la dieta con los genes y la historia ambiental. La exposición crónica a cambios en la dieta puede provocar alteraciones en la expresión de los genes (Kaput *et al.*, 2004).

De la nutrición molecular se desprenden varias disciplinas, de las cuales las más importantes son la nutrigenética, la nutrigenómica, la epigenética y la epigenómica.

Existen enfermedades que son producidas por interacciones complejas entre varios genes y el ambiente

Nutrigenética

La nutrigenética engloba el análisis retrospectivo de las variaciones genéticas que condicionan la respuesta clínica a los nutrimentos. Permite conocer las variantes genéticas que afectan el metabolismo de los nutrimentos y sus dianas (Marti *et al.*, 2005). Estudia cómo responden los genes frente a la dieta, tomando en cuenta las variaciones genéticas (Xacur-García *et al.*, 2008).

Nutrigenómica

La nutrigenómica hace referencia al análisis prospectivo de las diferencias entre los nutrimentos con respecto a la expresión de los genes (Marti *et al.*, 2005). Busca elucidar la forma como los compuestos de los alimentos afectan la expresión de los genes, es decir, qué genes son inducidos y cuáles son reprimidos frente a determinado nutrimento (Dauncey, 2012). También permite comprender cómo la nutrición influye en las vías metabólicas y en el control homeostático, cómo se modifican estos controles en la fase temprana de una enfermedad relacionada con la dieta y en qué medida la sensibilización del genotipo contribuye a producir una enfermedad (Xacur-García *et al.*, 2008).

Comprender cómo la nutrición influye en las vías metabólicas y en el control homeostático

Los componentes de la dieta que regulan directa o indirectamente a los genes son la clave para los cambios en la expresión genética y en la actividad de las enzimas y otras proteínas, por lo que

contribuyen a la progresión de un fenotipo sano a un fenotipo patológico, un grupo de genes pueden involucrarse en el inicio, progresión y severidad de la enfermedad (Gillies, 2003).

La nutrigenómica se enfoca en los efectos de los nutrimentos sobre el genoma, proteoma, metaboloma y transcriptoma. De ahí surgen las llamadas ciencias “ómicas”: la genómica, proteómica, metabolómica y transcriptómica, respectivamente (Sales et al., 2014).

Epigenética

La epigenética estudia las modificaciones del ADN y de las histonas, lo que causa cambios en la estructura de la cromatina sin cambiar la secuencia de los nucleótidos. La epigenética es la información transmitida basada en la expresión genética y sus cambios, los cuales son potencialmente reversibles (Liu et al., 2011).

La epigenética es la información transmitida basada en la expresión genética y sus cambios

Una de las modificaciones epigenéticas más comunes es la metilación de las citosinas del ADN, catalizada por la ADN metiltransferasa, este cambio se ha asociado con el lupus eritematoso y la esquizofrenia (Sanhueza et al., 2012). Otros cambios en la cromatina son: la acetilación, la fosforilación, la ubiquitinización y la ribosilación de las histonas, dando como resultado alteraciones en la transcripción (Nafee et al., 2008).

El medio ambiente puede actuar sobre el ADN, el ácido ribonucleico (ARN) y las proteínas, con implicancias en el fenotipo por cambios en la cromatina, lo cual puede remodelar o reprogramar la expresión de algunos genes donde ciertas regiones cromosómicas actúan como silenciadoras o estimuladoras, las cuales pueden ser modificadas en etapas tempranas de la vida (Nafee et al., 2008). La alimentación de la madre durante la gestación se ha relacionado con las alteraciones fenotípicas, la exposición a los nutrimentos influye sobre el genotipo y sobre la expresión génica del producto (Sing et al., 2003). Numerosos estudios han demostrado que la ingesta de vitamina B9, metionina y colina tiene la capacidad de modificar la metilación de las histonas y, por lo tanto, influir en el peso del neonato (Sanhueza et al., 2012).

Epigenómica

La epigenómica es el estudio de todas las modificaciones epigenéticas en una célula o en un tejido en un tiempo determinado. El epigenoma consiste en compuestos químicos que modifican o marcan el genoma, de tal forma que le pueda indicar a la célula lo que puede hacer, dónde y cuándo. Estas marcas son llamadas marcas epigenéticas, pasan de célula a célula cuando se dividen y, a su vez, pasan de generación en generación, determinando el fenotipo (Sales et al., 2014).

El epigenoma consiste en compuestos químicos que modifican o marcan el genoma

Nutrientos y expresión génica

Estudios epidemiológicos han dado a conocer la existencia de una asociación entre la dieta de los individuos y la incidencia y severidad de las enfermedades crónicas, sin embargo, no es sencillo determinar cuáles son los compuestos provenientes de los alimentos que ejercen esas acciones. Esos compuestos pueden: 1) actuar como ligandos para activar a los factores de transcripción; 2) ser metabolizados por rutas metabólicas primarias o secundarias, alterando las concentraciones de sustratos o intermediarios; 3) influir positiva o negativamente sobre la regulación génica o la señalización celular, o alterar las vías de transducción de señales (Kaput *et al.*, 2004).

Los receptores nucleares son proteínas que controlan la transcripción génica, se unen a activadores y/o inhibidores y a ligandos específicos (hormonas, glucocorticoides, mineralocorticoides, etc.) (Sanhueza *et al.*, 2006). Cuando son activados, migran al núcleo y se unen a una secuencia específica del ADN en la región promotora de los genes, ahí actúan inhibiendo o facilitando la transcripción (Daimiel *et al.*, 2012). Los receptores nucleares más comunes son los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs), los receptores X farnesoides (FXRs), el receptor hepático X (LXR), los receptores de ácido retinoico (RXRs), el factor nuclear hepático (HNF) y el receptor de hormonas esteroidales (SCREBP) en sus diferentes isoformas (Lemay *et al.*, 2006). Los nutrientes intervienen en la expresión genética de múltiples formas, ya sea positiva o negativamente, en la *Tabla 1* se muestran ejemplos de los compuestos provenientes de los alimentos que influyen la expresión.

Tabla 1. Compuestos de los alimentos que intervienen en la expresión génica

Compuesto	Actividad	Fuente
Lípidos	Los ácidos grasos saturados ejercen efectos reguladores a través de NF-kB, cuyos productos de transcripción participan en procesos de inflamación o son factores promotores de necrosis o hiperglucemia.	(de Martin <i>et al.</i> , 2000)
	Los ácidos mono y poliinsaturados inhiben la activación de NF-kB, por lo que disminuyen los trastornos a nivel cardiovascular.	(Bellido <i>et al.</i> , 2004)
	El ácido docosahexaenoico (22:6, n-3, DHA) y el ácido eicosapentaenoico (20:5, n-3, EPA) generan respuestas reguladoras al interactuar con los receptores PPAR, HNF-4, LXR, RXR y SCREBP-1c.	(Caputo <i>et al.</i> , 2011)
Hidratos de carbono	Una dieta rica en hidratos de carbono activa a la XBP-1, aumentando así la lipogénesis hepática y derivando en una dislipidemia.	(Lee <i>et al.</i> , 2008)

Proteínas	Madre gestante con dieta baja en proteínas obtiene un producto que expresa mayoritariamente la carnitina palmitoil transferasa I y II, glutatión S transferasa, ornitina carbamoiltransferasa, aspartato transaminasa y glutamato deshidrogenasa.	(McNeil <i>et al.</i> , 2009)
	Madre gestante con dieta adecuada en proteínas obtiene un producto que expresa más la ribonucleasa, aspartato transcarbamilasa, tioredoxina reductasa, lactato deshidrogenasa y el precursor de las apolipoproteínas A.	(McNeil <i>et al.</i> , 2009)
Vitaminas	La vitamina E lleva a cabo su metabolismo en el citocromo P450, donde activa a los citocromos CYP3A4 y CYP4F2, ellos transforman a la vitamina E en carboetil-1-hidroxicromano, el exceso de este metabolito activa la expresión de enzimas encargadas de metabolizar fármacos utilizados en la quimioterapia.	(Brigelius-Flohé, 2007)
	La vitamina B9 permite la expresión de la MTHFR, encargada de realizar metilaciones en sectores específicos de la cromatina. La deficiencia de vitamina B9 produce la sustitución de la timina por uracilo en el ADN, produciendo un patrón anormal de metilaciones de la cromatina.	(Ma <i>et al.</i> , 1997)
Minerales	El selenio modula el avance o freno del cáncer de próstata ya que 2,500 genes se expresan en presencia de este mineral, lo hacen por grupos de genes y provocan la supresión de los tumores, la expresión de los factores de crecimiento o la reparación del ADN.	(Davis, 2004)
Compuestos bioactivos	La morina es un flavonoide que inhibe al NF-kB-p65, el cual se encuentra involucrado en los procesos inflamatorios que se desarrollan en el cáncer.	(Sivaramakrishnan <i>et al.</i> , 2009)
	El ácido gálico es un polifenol con efectos benéficos a nivel cardiovascular; al unirse a PPAR γ aumenta la expresión de PONI, ésta evita la oxidación de las LDL y HDL, impidiendo la formación del ateroma en el endotelio vascular.	(Khateeb <i>et al.</i> , 2010)

NF-kB= receptor kappa b; PPAR= receptor activado por el proliferador de peroxisomas; HNF-4= factor nuclear hepático 4; LXR= receptor hepático X; RXR= receptor de ácido retinoico; SCREBP-1c= receptor de hormonas esteroideas 1c; XBP-1= proteína de unión de la caja x 1; MTHFR= metilentetrahidrofolatoreductasa; ADN= ácido desoxirribonucleico; NF-kB-p65= factor de transcripción nuclear kappa B p65; PPAR γ = receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma; PONI= paraoxonasa 1; LDL= lipoproteínas de baja densidad; HDL= lipoproteínas de alta densidad.

Estados patológicos

La dieta es un factor de gran importancia, los compuestos presentes en los alimentos pueden beneficiar a la salud o promover el inicio de las enfermedades (Daimiel *et al.*, 2012). El estado de salud de una persona dependerá de la interacción entre sus genes y su dieta (Liu *et al.*, 2011).

La obesidad causa un proceso crónico de inflamación, los compuestos de los alimentos interfieren en la transcripción de los genes de mediadores inflamatorios como la interleucina 1 (IL-1), la cual estimula la producción de muchas otras moléculas durante la cascada de la inflamación; el té verde contiene α -tocoferol que actúa disminuyendo el proceso crónico de inflamación en individuos obesos (Daimiel *et al.*, 2012).

Las deficiencias de micronutrientes como las vitaminas B9, B12, B6, B3, C y E, el selenio y el zinc causan alteraciones en el ADN similares a las provocadas por la exposición a la radiación. Estas alteraciones conllevan a la ruptura de la doble cadena del ADN, a lesiones oxidativas o ambas, todas ellas estrechamente relacionadas con el desarrollo del cáncer (Ardekani *et al.*, 2009).

La patogénesis de la diabetes tipo 2 es multifactorial, resulta de la interacción del genotipo con el ambiente (Phillips, 2013). Algunas enfermedades crónicas pueden mostrar plasticidad en su fenotipo, es decir, la capacidad para revertir los síntomas ante la presencia de un evento iniciador, tal es el caso de la diabetes tipo 2, algunos pacientes pueden controlar los síntomas si modifican el estilo de vida (dieta y actividad física) mientras que otros no lo logran y requieren de un tratamiento farmacológico (Arab, 2004). Se han postulado como posibles mecanismos de irreversibilidad en la expresión génica a la remodelación de la cromatina y los cambios en la metilación del ADN como resultados de la exposición a dietas desequilibradas (Willet, 2002).

Nutrición personalizada

El tratamiento nutricional que se basa en la información genética de cada individuo puede ser la piedra angular para la prevención o el tratamiento de las patologías y las deficiencias de nutrientes. Sin embargo, en el caso de las enfermedades crónicas resultaría más complicado debido a la interacción de múltiples genes junto con el medio ambiente que forman a la etiología de cada enfermedad (Marti *et al.*, 2005). Por ello, es necesario un mayor estudio sobre los compuestos de los alimentos, los genes y sus polimorfismos, con la finalidad de aplicar tratamientos nutricios más exitosos para cada individuo.

Los compuestos presentes en los alimentos pueden beneficiar a la salud o promover el inicio de las enfermedades

Puede ser la piedra angular para la prevención o el tratamiento de las patologías y las deficiencias de nutrientes

Conclusión

La interacción entre los factores ambientales (principalmente la dieta) y el genotipo de los individuos es determinante para el desarrollo de un fenotipo sano o un fenotipo patológico. Los micro y macronutrientes junto con los compuestos bioactivos contenidos en los alimentos juegan un papel importante en la expresión genética. La nutrición molecular es un enfoque que permite la comprensión de los mecanismos de acción de los compuestos sobre los genes y viceversa. La nutrición molecular promete proporcionar los conocimientos necesarios para la aplicación de tratamientos nutricionales personalizados, con base a la información del ADN de cada persona. Sin embargo, aún queda un largo camino por recorrer para entender por completo la forma en que actúan los genes y los nutrientes en el metabolismo humano. ■

REFERENCIAS ■

- Arab, Leonore (2004). "Individualized nutritional recommendations: do we have the measurements needed to assess risk and make dietary recommendations?" en *Proc Nutr Soc*, vol. 63, núm. 1, pp. 167-172.
- Ardekani, Ali M. & Jabbari, Sepideh (2009). "Nutrigenomics and cancer" en *Avicenna J Med Biotechnol*, vol. 1, núm. 1, pp. 9-17.
- Bellido, Cecilia; López-Miranda, José; Blanco-Colio, Luis Miguel; Pérez-Martínez, Pablo; Muriana, Francisco José; Martín-Ventura, José Luis; Marín, Carmen; Gómez, Purificación; Fuentes, Francisco; Egido, Jesús & Pérez-Jiménez, Francisco (2004). "Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men" en *Am J Clin Nutr*, vol. 80, pp. 1487-1491.
- Bourges R., Héctor (2003). "La nutriología a partir de la 'doble hélice'" en *Rev Invest Clin*, vol. 55, núm. 2, pp. 220-226.
- Brigelius-Flohé, Regina (2007). "Adverse effects of vitamin E by induction of drug metabolism" en *Genes Nutr*, vol. 2, núm. 3, pp. 249-256.
- Caputo, M.; Zirpoli, H.; Torino, G. & Tecce, M.F. (2011). "Selective regulation of UGT1A1 and SREBP-1c mRNA expression by docosahexaenoic, eicosapentaenoic, and arachidonic acid" en *J Cell Physiol*, vol. 226, núm. 1, pp. 187-193.
- Daimiel, L.; Vargas, T. & Ramírez de Molina, A. (2012). "Nutritional genomics for the characterization of the effect of bioactive molecules in lipid metabolism and related pathways" en *Electrophoresis*, vol. 33, núm. 15, pp. 2266-2289.
- Daniel, H. (2002). "Genomics and proteomics: importance for the future of nutrition research" en *Br J Nutr*, vol. 87, pp. S305-S3011.

- Dauncey, M.J. (2012). "Recent advances in nutrition, genes and brain health" en *Proc Nutr Soc*, vol. 71, núm. 4, pp. 581-591.
- Davis, C.D. & Milner, J. (2004). "Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention" en *Mutat Res*, vol. 551, núm. 1-2, pp. 51-64.
- de Martin, Rainer; Hoeth, Martina; Hofer-Warbinek, Renate & Schmid, Johannes A. (2000). "The transcription factor NF-kappa B and the regulation of vascular cell function" en *Thromb Vasc Biol*, vol. 20, pp. e83-e88.
- Gillies, P.J. (2003). "Nutrigenomics: the rubicon of molecular nutrition" en *J Am Diet Assoc*, vol. 103, núm. 12, pp. 50-55.
- Gómez Ayala, Adela-Emilia (2007). "Nutrigenómica y nutrigenética: la relación entre la alimentación, la salud y la genómica" en *OFFARM*, vol. 26, núm. 4, pp. 78-85.
- Houle, David; Govindaraju, Diddahally R. & Omholt, Stig (2010). "Phenomix: the next challenge" en *Nat Rev Genet*, vol. 11, núm. 12, pp. 855-866.
- Kaput, Jim & Rodríguez, Raymond L. (2004). "Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era" en *Physiol Genomics*, vol. 16, núm. 2, pp. 166-177.
- Khateeb, J.; Gantman, A.; Kreitenberg, A.J.; Aviram, M. & Fuhrman, B. (2010). "Paraoxonase 1 (PON1) expression in hepatocytes is upregulated by pomegranate polyphenols: a role for PPAR-gamma pathway" en *Atherosclerosis*, vol. 208, núm. 1, pp. 119-125.
- Lee, Ann-Hwee; Scapa, Erez F.; Cohen, David E. & Glimcher, Laurie H. (2008). "Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1" en *Science*, vol. 320, núm. 5882, pp. 1492-1496.
- Lemay, Danielle G. & Hwang, Daniel H. (2006). "Genome-wide identification of peroxisome proliferator response elements using integrated computational genomics" en *J Lipid Res*, vol. 47, núm. 7, pp. 1583-1587.
- Liu, Botao & Qian, Shu-Bing (2011). "Translational regulation in nutrigenomics" en *Adv Nutr*, vol. 2, núm. 6, pp. 511-509.
- Ma, Jing; Stampfer, Meir J.; Giovannucci, Edward; Artigas, Carmen; Hunter, David J.; Fuchs, Charles; Willett, Walter C.; Seihub, Jacob; Hennekens, Charles H. & Rozen, Rima (1997). "Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer" en *Cancer Res*, vol. 57, pp. 1098-1102.
- Marti, A.; Moreno-Aliaga, M.ª.; Zulet, M.ªA. & Martínez, J.A. (2005). "Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética" en *Nutr Hosp*, vol. 20, núm. 3, pp. 157-164.
- McNeil, Christopher J.; Hay, Susan M.; Rucklidge, Garry J.; Reid, Martin D.; Duncan, Gary J. & Rees, William David (2009). "Gene and protein expression profiles in the foetal liver of the pregnant rat fed a low protein diet" en *Genes Nutr*, vol. 4, núm. 3, pp. 189-194.
- Nafee, T.M.; Farrell, W.E.; Carroll, W.D.; Fryer, A.A. & Ismail, K.M. (2008). "Epigenetic control of fetal gene expression" en *BJOG*, vol. 115, núm. 2, pp. 158-168.

- Phillips, Catherine M. (2013). "Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition" en *Nutrients*, vol. 5, núm. 1, pp. 32-57.
- Sales, N.M.R.; Pelegrini, P.B. & Goersch, M.C. (2014). "Nutrigenomics: definitions and advances of this new science" en *J Nutr Metab*, vol. 2014, pp. 202759.
- Sanhueza C., Julio & Valenzuela B., Alfonso (2006). "Receptores nucleares y regulación de la expresión génica por ácidos grasos poliinsaturados: algo más que producción de energía y esencialidad" en *Rev Chil Nutr*, vol. 33, núm. 2, pp. 150-161.
- Sanhueza C., Julio & Valenzuela B., Alfonso (2012). "Nutrigenómica: revelando los aspectos moleculares de una nutrición personalizada" en *Rev Chil Nutr*, vol. 39, núm. 1, pp. 71-85.
- Sing, Charles F.; Stengard, Jari H. & Kardia, Sharon L.R. (2003). "Genes, environment, and cardiovascular disease" en *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 23, núm. 7, pp. 1190-1196.
- Sivaramakrishnan, V. & Niranjali, Devaraj S. (2009). "Morin regulates the expression of NF-kappaB-p65, COX-2 and matrix metalloproteinases in diethylnitrosamine induced rat hepatocellular carcinoma" en *Chem Biol Interact*, vol. 180, núm. 3, pp. 353-359.
- Willet, W.C. (2002). "Balancing life-style and genomics research for disease prevention" en *Science*, vol. 296, núm. 5568, pp. 695-698.
- Xacur-García, Fiona; Castillo-Quan, Jorge I.; Hernández-Escalante, Víctor M. & Laviada-Molina, Hugo (2008). "Genómica nutricional: una aproximación de la interacción genoma-ambiente" en *Rev Méd Chile*, vol. 136, núm. 11, pp. 1460-1467.