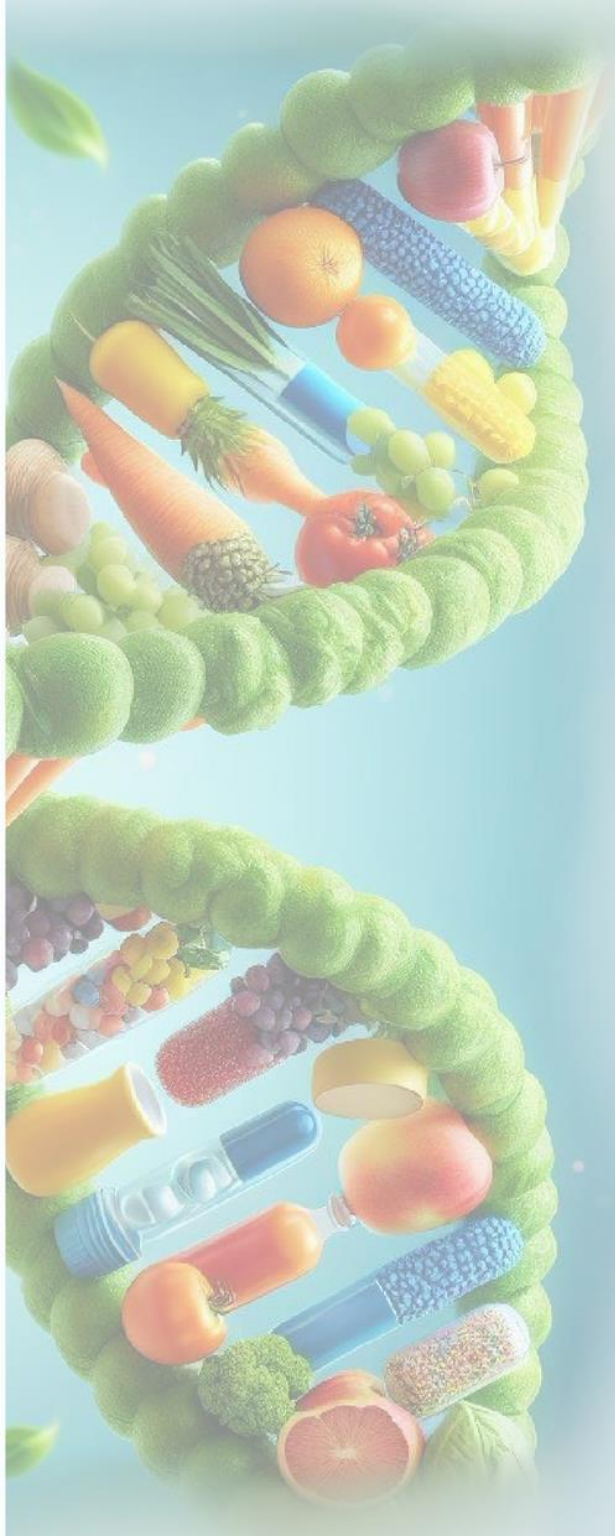




Programa de Actualización de Nutriólogos

Linca

Liga de Intervención Nutricional
contra Autismo e Hiperactividad A.C.

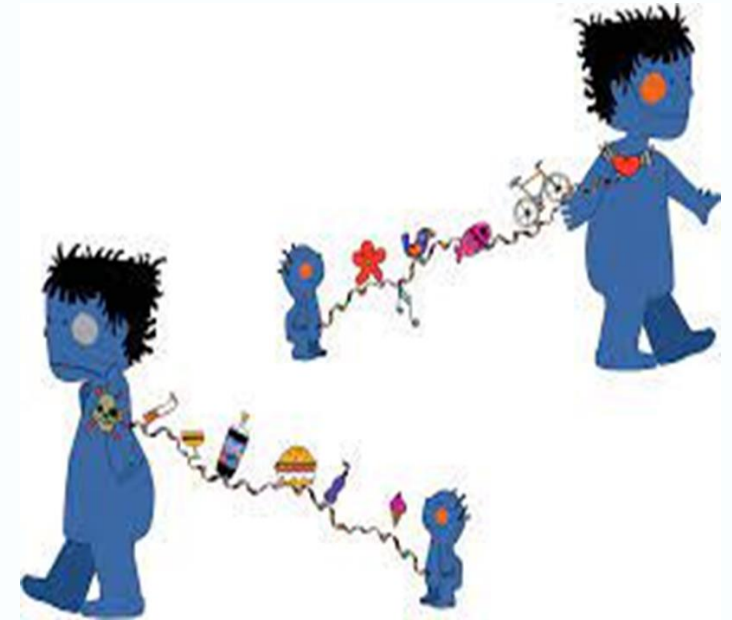


GENOMICA NUTRICIONAL: La nutrición factor clave en la expresión génica

**Bioquímica Nutricional
Cecilia Fernandez Aguirre M.Sc.**

EPIGENETICA

Es un mecanismo que puede explicar que, si un gameto o un embrión es expuesto a situaciones de estrés, esto lo predisponga en un futuro a padecer una enfermedad.

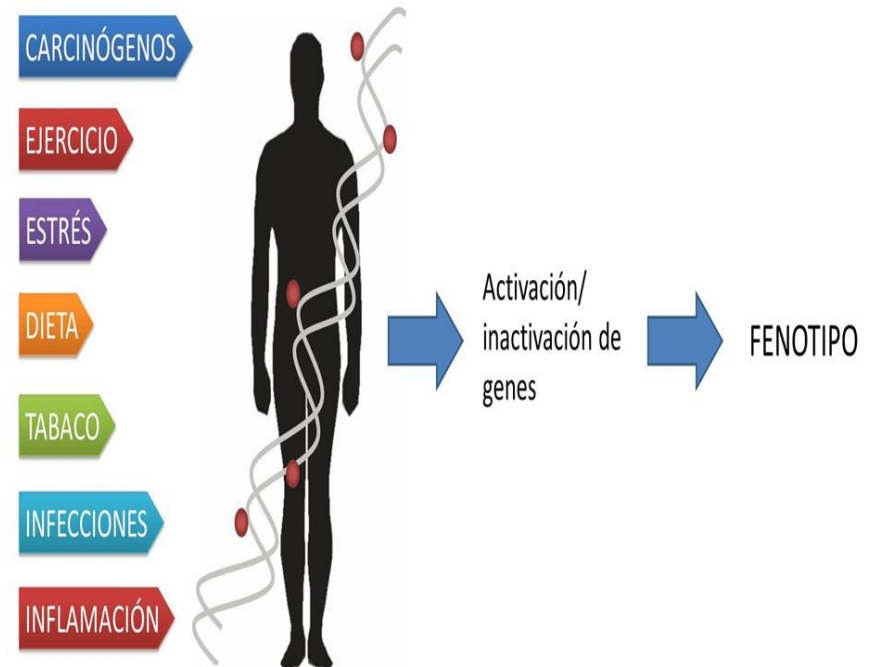


“Programacion temprana”
/1000 días del niño

Cho, K.S., L.I. Elizondo, C.F. Boerkoel (2004) “Advances in chromatin remodeling and human disease” Current opinion in genetics and development, vol.14 pp 308-315.

EPIGENETICA

- Factores no hereditarios que pueden afectar a los genes en su forma de expresión.
- Factores generalmente ambientales.
- Epigenismo puede afectar a diversos niveles y momentos cronológicos de la vida del individuo, desde factores sociales a biológicos



“Los genes cargan el arma, los insultos ambientales tiran el gatillo”

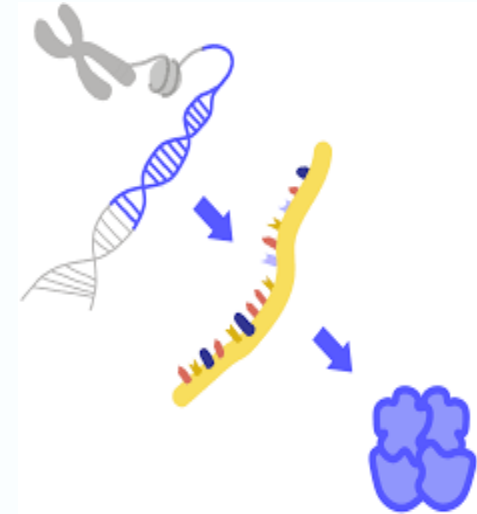
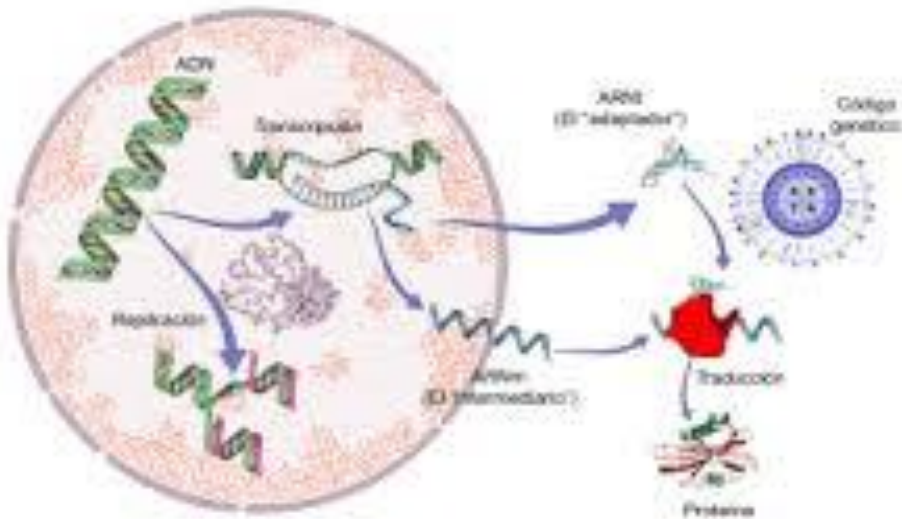
Dr. Elliot Joslin

- La mayoría de los investigadores concuerdan que los genes no actúan “por su cuenta” para causar autismo.
- Los Genes provocan la vulnerabilidad del individuo , “cargan el arma”, (balas)
- Los factores ambientales son los que “disparan el gatillo “ .
- La expresión biológica de los genes: PROTEINAS (enzimas, cofactores metabólicos)

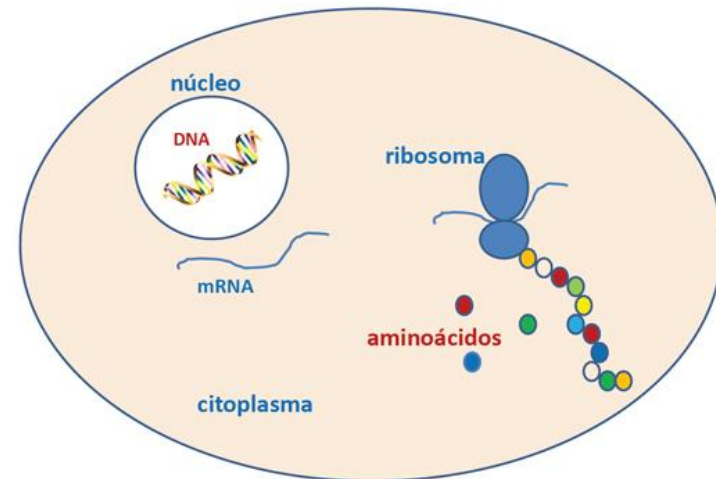


La expresión biológica de los genes: **PROTEINAS** (enzimas, cofactores metabólicos)

Expresión génica

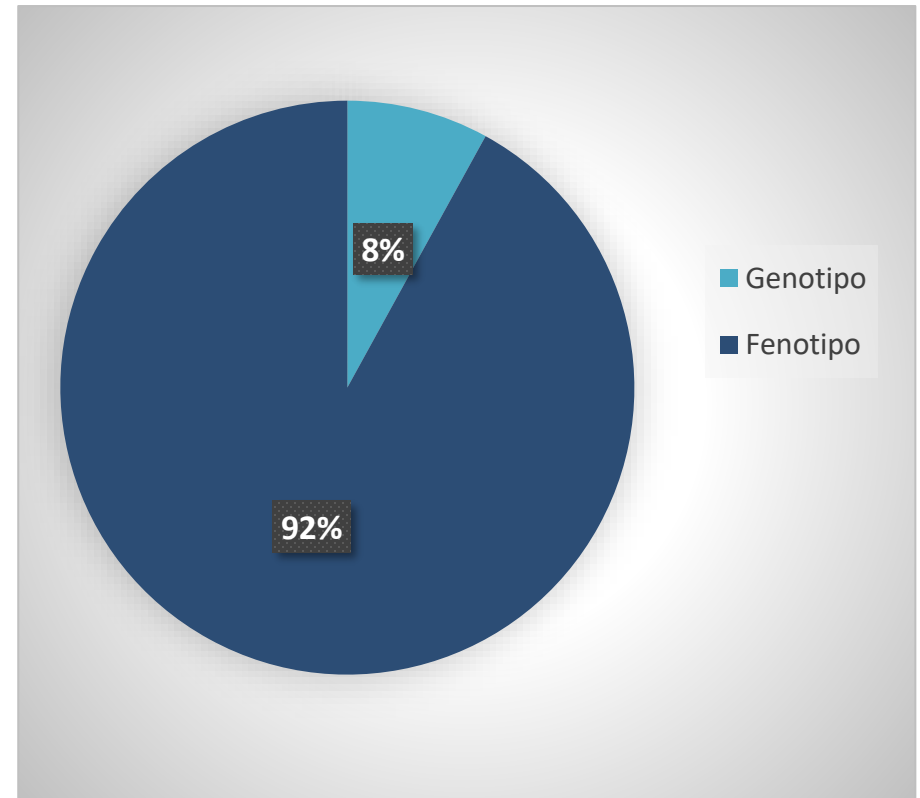
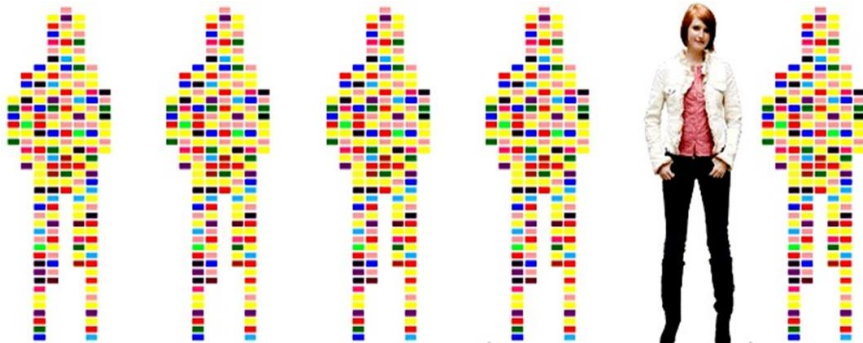


¿Dónde se forman las proteínas?



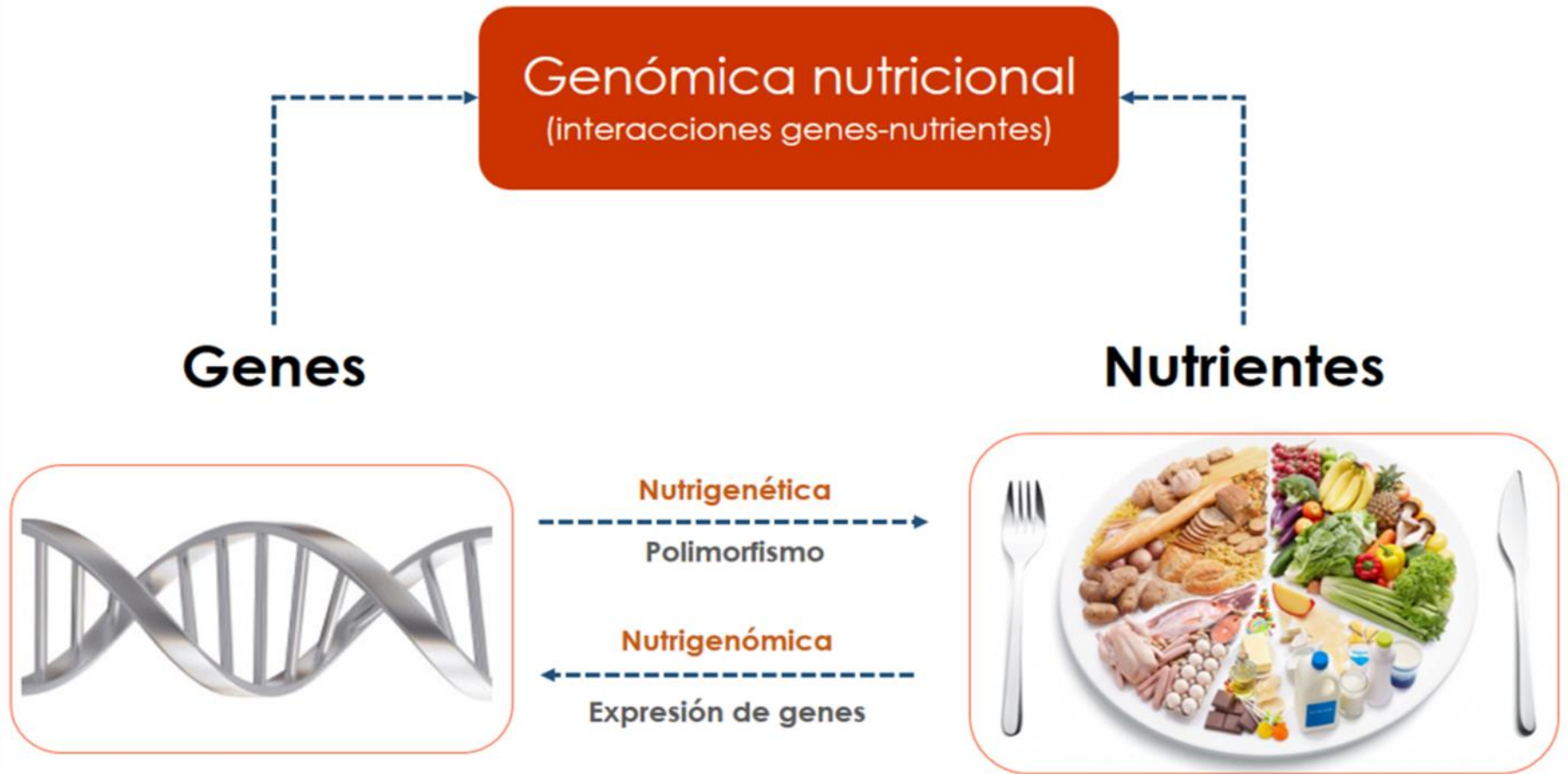
“Nuestros genes no son nuestro destino”

La secuencia de genes en cada persona controla su altura, el color del pelo y de sus ojos y otras características (8%)



GENOMICA NUTRICIONAL

La relación entre el genoma humano, la nutrición y la salud



NUTRIGENÓMICA

Polimorfismos SNP's

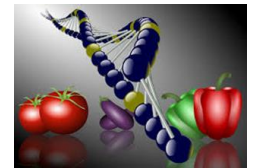
Respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo de cada individuo.

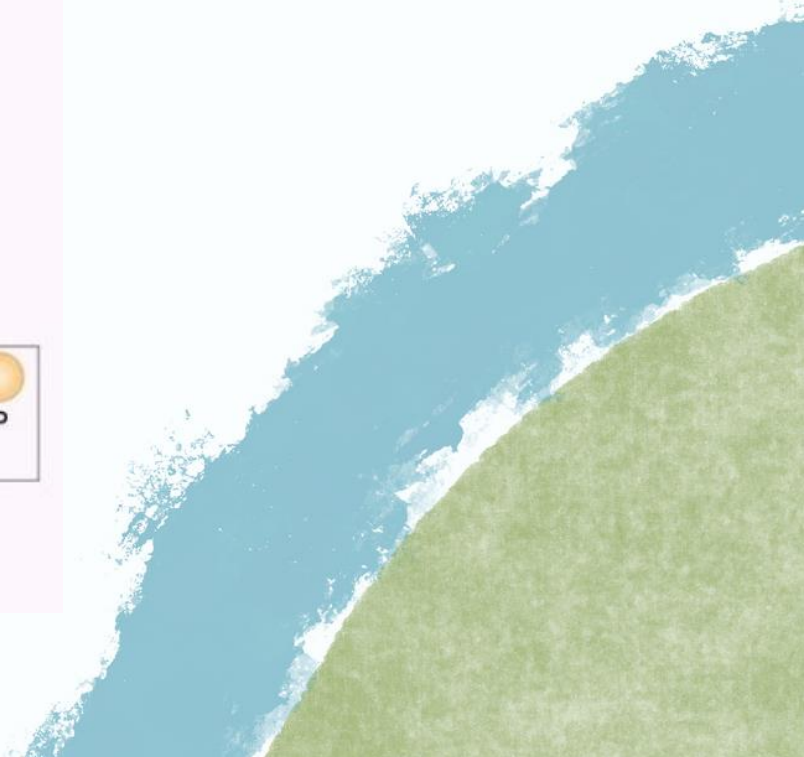
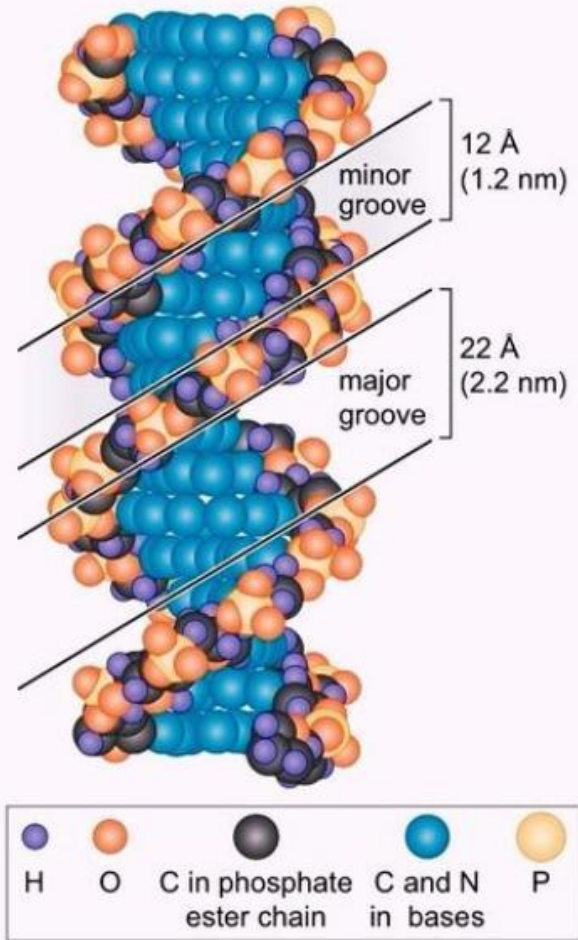
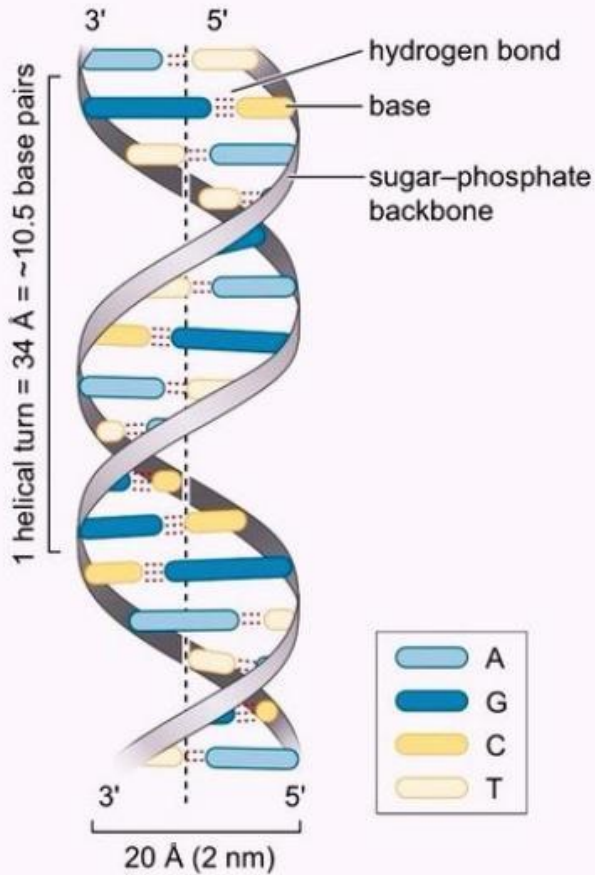


NUTRIGENÉTICA

Se centra en como los nutrientes regulan la expresión de los genes.

Estudia la interrelación de estos cambios en aspectos proteómicos y metabolómicos .

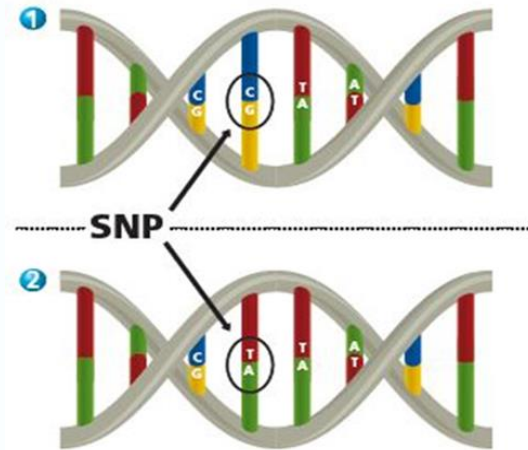




- Polimorfismo de nucleótido único
- Variación genética
- Son diferencias de un solo nucleótido o base que aparece en las secuencias de DNA entre individuos de una población.

– **ADENINA – TIMINA** (A – T)
– **GUANINA – CITOSINA** (G – C)

- Los SNP'S constituyen hasta el 90% de todas las variaciones genómicas humanas.
- Aparecen cada **1,300** bases en promedio, a lo largo del genoma humano.
- Estas variaciones en la secuencia del ADN pueden afectar a la respuesta de los individuos a enfermedades, bacterias, virus productos químicos, fármacos.



Cambio menor 1% población = **mutación**

Cambio mayor 1% población = **polimorfismo**

NO TODAS LAS MUTACIONES SON MALAS

Polimorfismo de Nucleótido Simple (SNP)

Influencia

NEGATIVA:

- Insomnio
- Sensibilidades a toxinas
- Conductas obsesivas.
- Obesidad
- Diabetes
- Depresión

Influencia

POSITIVA:

- Increíblemente concentrado
- Efectivo en resolución de problemas.
- Proporciona gran cantidad de energía
- Flexibilidad y capacidad de enfrentar la vida con entusiasmo

METILACION

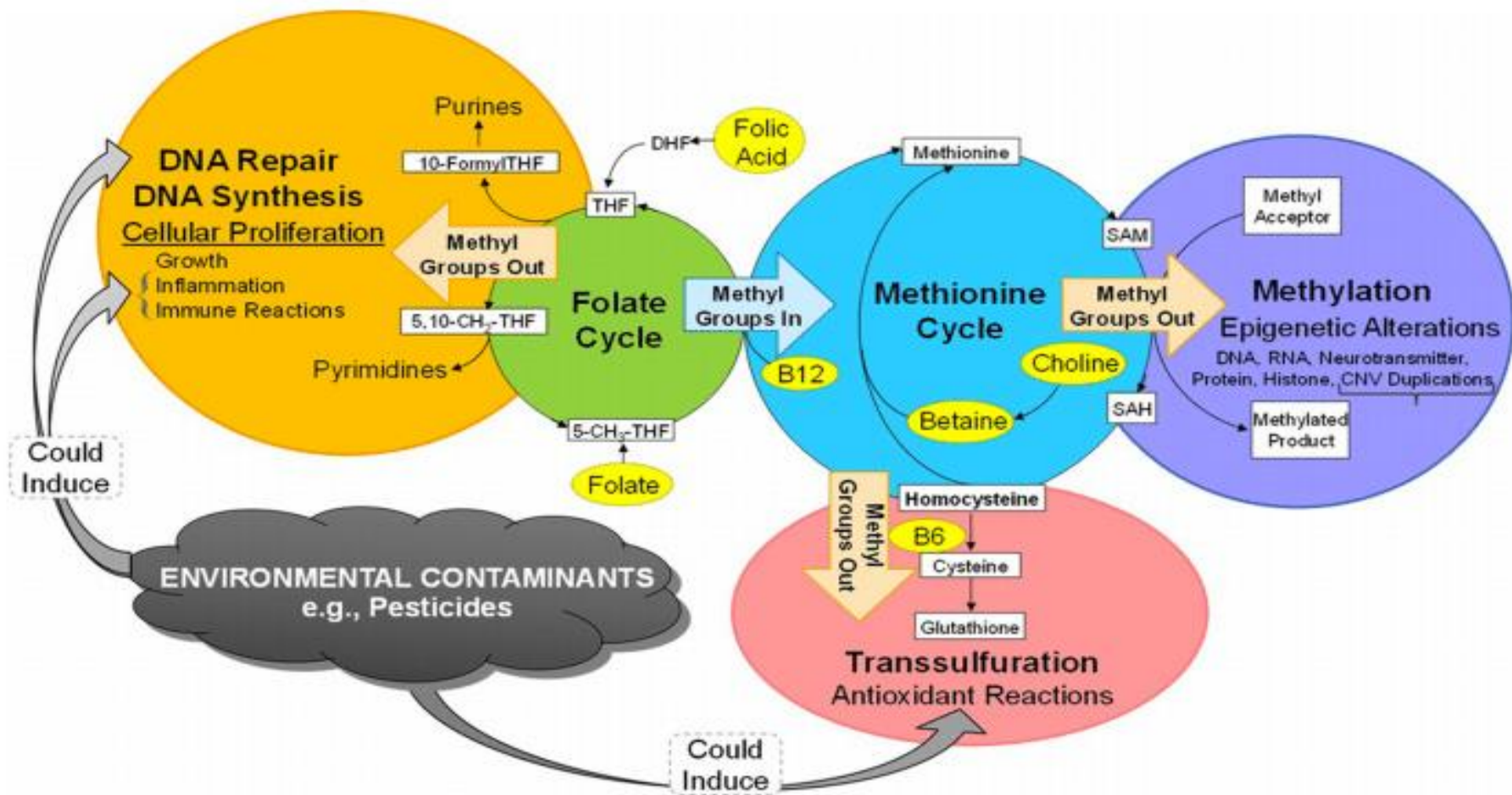
- Proceso bioquímico que controla la expresión genética.
- Determina si un gen particular se enciende o se apaga
- Todos los genes de cada célula están regulados por la metilación
- Proceso bioquímico por medio del cual se agrega un grupo metilo CH_3 a un gen, a una enzima, hormona, neurotransmisor, vitamina.

METILACION

- Controla la expresión génica: encendido o apagado de los genes .
- Agregar un grupo metilo **CH₃** a un gen, enzima, neurotransmisor : compuesto metilado.
- 83% se realiza en el hígado .

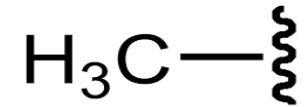


Ratones Agouti

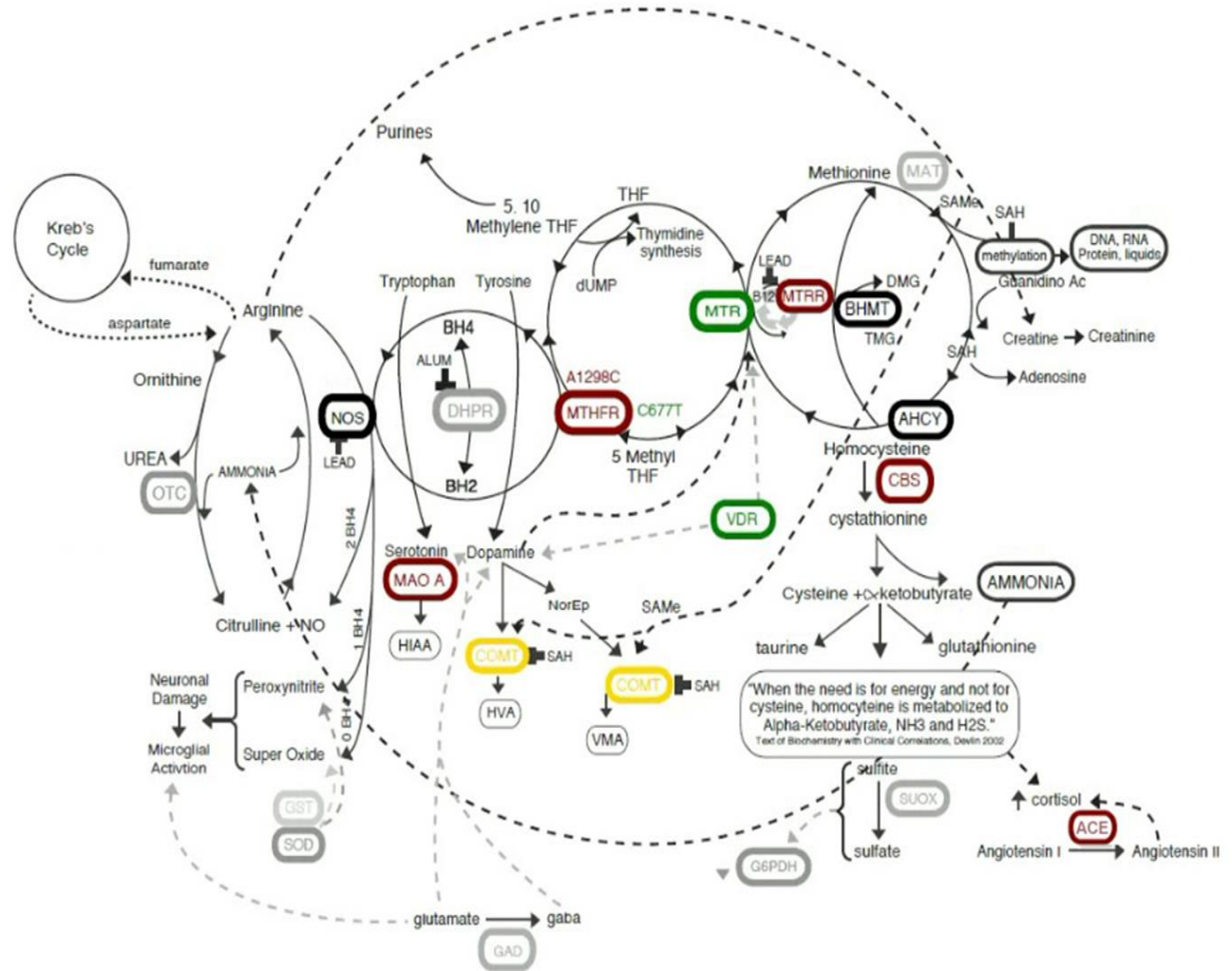


Mary Randolph-Gip and Pramila Srinivasan *Journal of Clinical Bioinformatics* 2012;17
<https://doi.org/10.1186/2043-9113-2-17> Randolph-Gips and Srinivasan; licensee BioMed Central Ltd. 2012 Received: 21 March 2012 Accepted: 9 August 2012
 Published: 8 October 2012

Ciclo de la Metilación

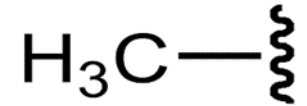


1. Metionina
2. Del Folato
3. De la Urea
4. Biopterina BH4



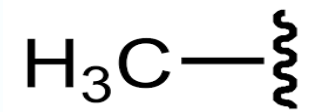


Metilación



- Expresión génica
- Proporciona metilos a mas de 200 rutas bioquímicas
- Conversión de las energias de los alimentos
- Protección Celular
- Salud mental y muscular
- Producción y Equilibrio de Neurotransmisores
- Respuesta de Estrés y Relajación
- Desintoxicacion
- Respuesta Inmunitaria
- Funcion Cardiovascular
- Reparacion del ADN

METILACION



EXPRESIÓN GÉNICA

Apagan muchos genes “enfermedades familiares”:
Cardiopatías, diabetes , cáncer , depresión, síndrome de Down

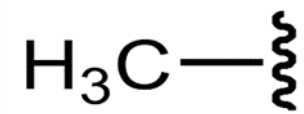
CONVERSION DE LAS ENERGIAS DE LOS ALIMENTOS

Apoya en la producción de *carnitina*, metabolismo grasas

PROTECCIÓN CELULAR

Producción de *fosfatidilcolina*,: - elemento estructural de las paredes celulares , necesaria para producción de bilis (absorber grasa, regulación de microbiota)

METILACION



SALUD MENTAL Y MUSCULAR

Produce ***creatina***, combustible para el cerebro y los músculos.
Falla: debilidad muscular, baja de tono ; fatiga mental.

PRODUCCIÓN Y EQUILIBRIO DE NEUROTRANSMISORES

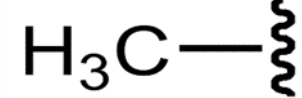
Vital para buena química cerebral: ***serotonina, dopamina, norepinefrina.***

Melatonina : serotonina metilada

RESPUESTA DE ESTRÉS Y RELAJACION

Equilibrio entre SN Simpático (estrés) , y SN Parasimpático (relajación)

METILACION



DESINTOXICACION

Producción de **glutati3n**, principal antioxidante del cuerpo, producido en el h3gado. Mercurio, plomo, ars3nico

REPUESTA INMUNE

Deficiente : proporci3n a enfermedades.

Exagerada: enfermedades autoinmunes : tiroiditis Hashimoto, artritis reumatoide, lupus , esclerosis multiple, etc.

FUNCION CARDIOVASCULAR

Arteroesclerosis, hipertensi3n

Inflamaci3n de bajo grado .

REPARACION DEL ADN

Inflamaci3n, estr3s oxidativo, radivcales libres

OBTACULOS PARA LA METILACION



Mala dieta : Deficiencias

- Proteínas grasas saludables : materia prima celular
- Co-factores bioquímicos: vitaminas y minerales

Acido fólico artificial (B9)

- Alimentos procesados/ enriquecidos : cereales ,arroz, harinas , multivitamínicos
- Bloquea receptores de folato, impide B9 natural: folato entre a la célula (metilfolato /forma activa)



OBTACULOS PARA LA METILACION



EJERCICIO: NULO O EN EXCESO

- Ejercicio aeróbico, peso moderado .

DORMIR MAL

- Falta de horas de sueño limita la metilacion.
- No metilar adecuadamente altera la producción de melatonina (inductora del sueño)



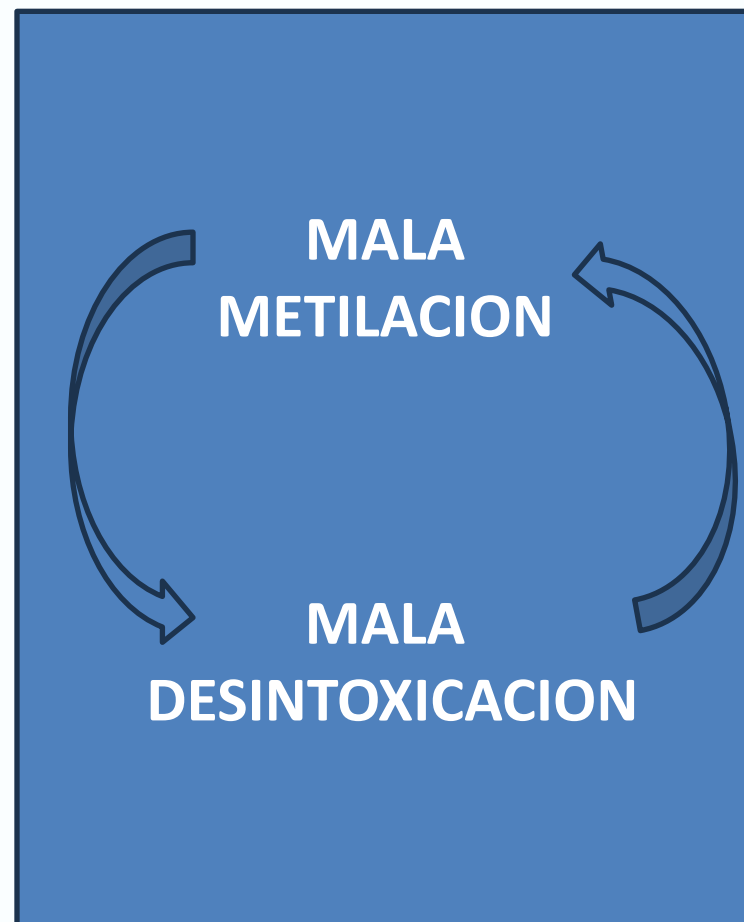
OBTACULOS PARA LA METILACION

DEMASIADO ESTRÉS

- El estrés agota los grupos metilo más rápido

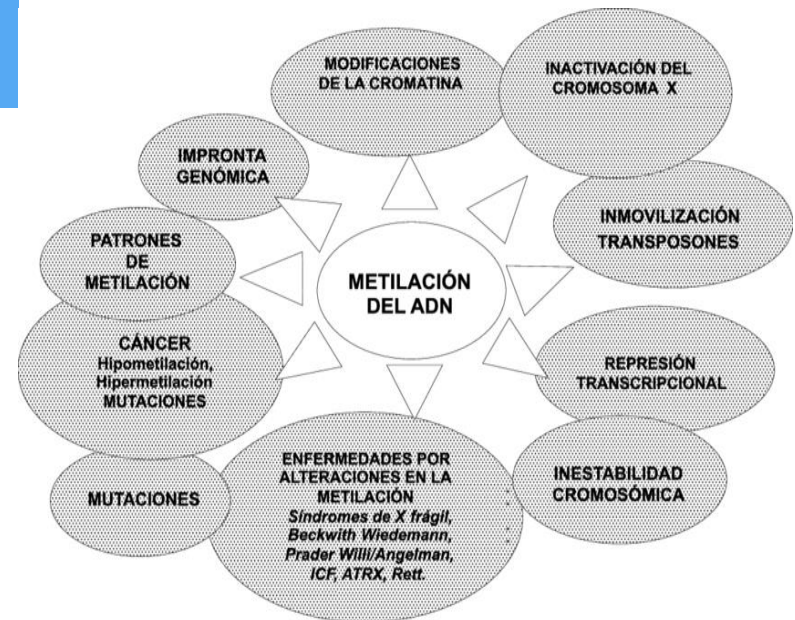
EXPOSICION A SUSTANCIAS TOXICAS

- Alimentos : GMS, acelsufame-K , Rojo 40, oxido titanio, aspartame , etc.
- Productos limpieza aseo personal: Lauril sulfato de sodio (SLS), parabenos, etc
- Metales Pesados: Hg, Pb, As
- Ondas electromagnéticas , WiFi



Metilación :

- **Reparar y construir DNA y RNA**
- **Inflamación**
- **Sistema Inmune**
- **Problemas digestivos**
- **Silenciamiento de DNA**
- **Equilibrio de Neurotransmisor,**
- **Detoxificación de metales**
- **Fluidez membranas**
- **Producción de Energía (mitocondrias)**
- **Actividad proteica**
- **Mielinización**
- **Prevención de Cáncer**
- **Fallo Renal**
- **Autismo, Alzheimer, Esquizofrenia, Diabetes,**
- **Fatiga Crónica**
- **Convulsiones**
- **Alteraciones en el ciclo de sueño**

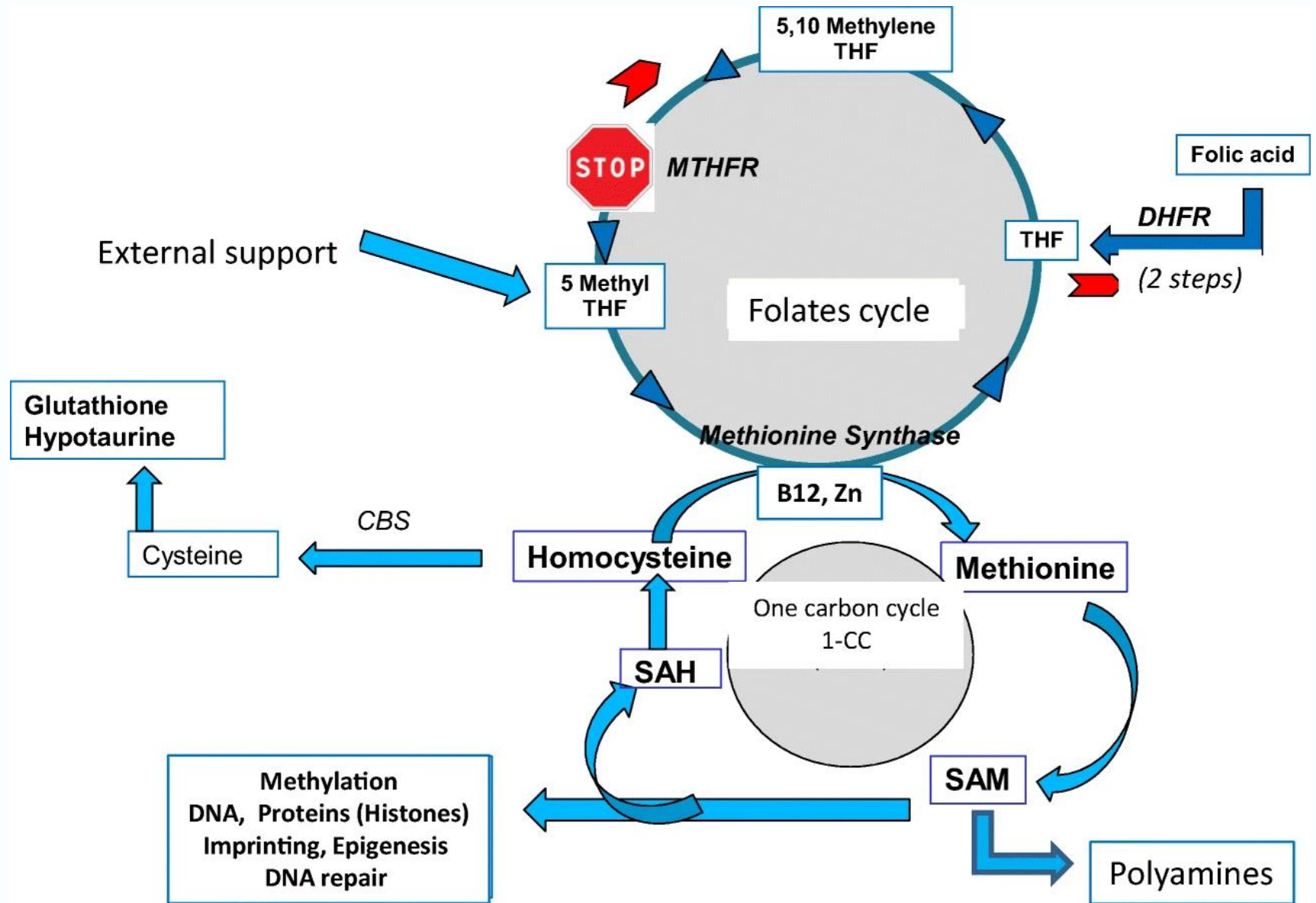


Sergeeva A, Davydova K, Perenkov A, Vedunova M. Mechanisms of human DNA methylation, alteration of methylation patterns in physiological processes and oncology. *Gene*. 2023 Jul 30;875:147487. doi: 10.1016/j.gene.2023.147487. Epub 2023 May 19. PMID: 37211289.

7 genes y sus polimorfismos SPN's

- **MTHFR** experto en la metilación
- **COMT** influye en el humor, concentración, ciclo menstrual, fibromas , canceres sensibles al estrógeno .
- **DAO** Hipersensibilidades a ciertos alimentos y sustancias químicas
- **MAOA** afecta las oscilaciones de ánimo y antojos de carbohidratos
- **GST/GPX** genes involucrados en la detoxificación
- **NOS 3** Producción óxido nítrico en apoyo de salud cardíaca
- **PEMT** Fortalece membrana celular , salud hepática

MTHFR



MTHFR experto en la metilación

- Iniciador del ciclo de Metilación.
- Involucrado en producción de antioxidantes , neurotransmisores, detoxificación, producción de energía
- Fallas/síntomas : ansiedad, neblina mental, sensibilidad química, irritabilidad
- Padecimientos: Asma, autismo, cáncer estómago, epilepsia, Alzheimer, Síndrome Down, abortos espontáneos, preclamsia , palmar hendido.

Nutrientes claves para MTHFR

- Rivotlabina/B2: hígado res , cordero,salmón salvaje, huevo (gallina libre) champiñones,almendras .
- Folato/B9 : verduras , frijoles, chicharos, lenteja roja, calabaza, hojas verdes . Lechugas , arugula , germinados
- Cobalamina/B12: carne roja ,huevo, cangrejo (veganos/vegetarianos :suplemento)
- Proteína: Carne de res, pollo, huevo, cordero, pescado, leguminosas, amaranto, quinoa, chícharo.
- Magnesio: hojas verdes oscura , nueces, semillas , aguacate
- Suplemento: Metilfolato y Metilcobalamina



COMT : concentración y tranquilidad

- Determina la capacidad de procesar *catecoles* , *metabolizar los estrógenos* y neurotransmisores: *dopamina, norepinefrina epinefrina (noradrenalina /adrenalina)*
- *Catecoles/epigalocatequina-3-galato (EGCG)*: te verde , negro, café ,mate , menta , perejil y tomillo
- Dopamina: Memoria corto plaza, sistema de recompensas
- Norepinefrina/Epinefrina: estrés , demanda de mayor esfuerzo, respuesta a peligro
- Síntomas : Ansiedad, cáncer de mama ,esquizofrenia, parkinson, manías , preclamsia , depresión, trastorno de aprendizaje .

COMT / rápido ó lento

RUTAS METILACION

- Estrógeno + Ch3 ----- eliminación
- Dopamina + Ch3 ----- norepinefrina
- Norepinefrina + Ch3 ----- epinefrina --- eliminación cuerpo

QUE AFECTA ACTIVIDAD

- Bajo nivel de homocisteína, dieta pobre en folatos , b12
- Te, café , chocolate, mate en exceso
- Demasiado estrés
- Sobrepeso
- Dieta rica en grasas animales, acumulación de estrógenos (aromatasa).
- Sobreexposicion a xenoestrógenos : plásticos(BPA) , productos cuidado personal, herbicidas , disruptores endocrinos .



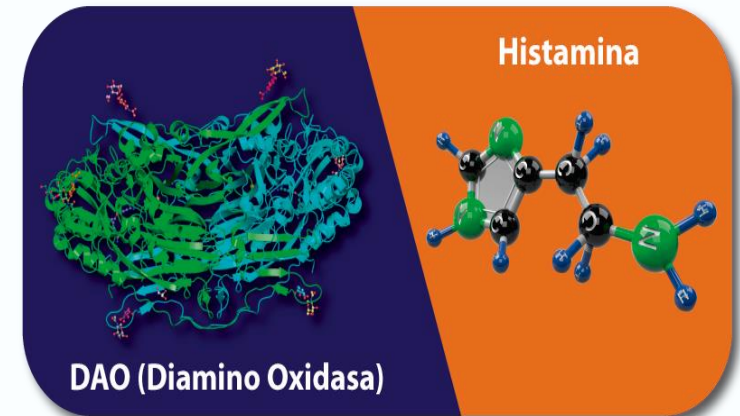
COMT

- Recomendaciones dietéticas:
- Consumo adecuado de proteínas animales y vegetales. La dopamina se genera a partir de la tirosina .
- Evitar alimentos altos en fitoestrógenos: soya (isoflavonas), linaza (lignanos).
- Alimentos que apoyan equilibrio estrógenos : betabel (TMG) , zanahoria, crucíferos, diente de león ´ rábanos .
- Consumo de alimentos orgánicos

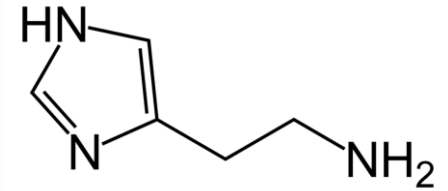


- Gen DAO ---- enzima DAO (diamino oxidasa)
- Encuentra principalmente : intestino delgado, colón, próstata, placenta .
- DAO --- ayuda a procesar la histamina , eliminar la histamina no deseada.
- La Histamina funciona con los nervios que producen picazón.
- En el caso de la alergia a los alimentos, produce vómitos y diarrea.
- Hace que los músculos en los pulmones se contraigan, dificultando la respiración. Anafilaxis, una reacción grave que puede ser fatal.
- Todo patógeno intestinal provoca liberación de histamina
- Ciertos probióticos :especie de Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaris

DAO: Hipersibilidad a alimentos



HISTAMINA



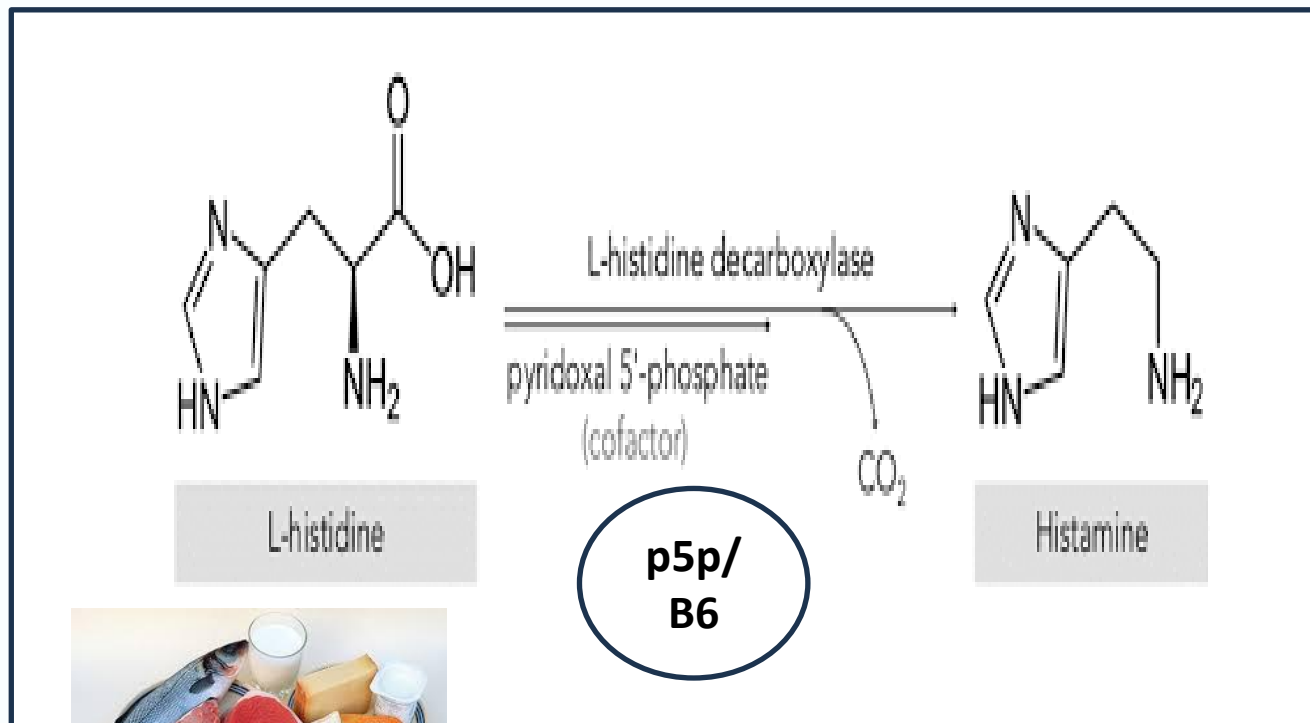
- Amina biógena
- Apoya la motilidad intestinal
- Involucrada en las respuestas locales del sistema inmunitario
- Modulador tanto de la respuesta inmune humoral y celular
- Mayor mediador de reacciones de hipersensibilidad inmediatas IgE
- Regula funciones normales en el estómago: secreción de jugos gástricos para digerir proteínas. Exceso provoca reflujo gastroesofágico y acidez estomacal.
- Actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central

DAO/histamina

- En el cerebro, las neuronas y mastocitos almacenan histamina
- Los mastocitos en el SNC contienen de mediadores químicos : histamina, serotonina (5-HT), calicreína, factor- α de necrosis tumoral,
- Interactúa con la acetilcolina, opiáceos, GABA

Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr. 2007 May;85(5):1185-96. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1185. PMID: 17490952.

- El precursor de la histamina es la histidina, aminoácido esencial que no puede ser sintetizado por los animales y que debe ser ingerido a través de la dieta.
 - Los vegetales, las bacterias y los hongos pueden sintetizarlo internamente.
- La histidina se transforma en histamina mediante una descarboxilación.



Alimentos y Bebidas Ricos en Histaminas

- Alcohol
- Alimentos Fermentados: yogurt, chucrut, pepinillos, vegetales fermentados., kombucha
- Caldo de Huesos
- Chocolate
- Cítricos y jugos
- Espinaca
- Fruta seca
- Jitomate crudo
- Quesos curados
- Vinagres



La diaminoxidasa (DAO) tiene **cobre** y necesita **vitamina B6** para descomponer la histamina.

Una carencia de vitamina B6 puede reflejarse en una menor actividad de la DAO.

Una carencia de **cobre** puede provocar una menor producción de DAO.

El **zinc** ayuda a la DAO en su función y al mismo tiempo inhibe la liberación de histamina.

Vitamina C como antagonista de la histamina, favorece su descomposición

Micronutrientes claves para DAO

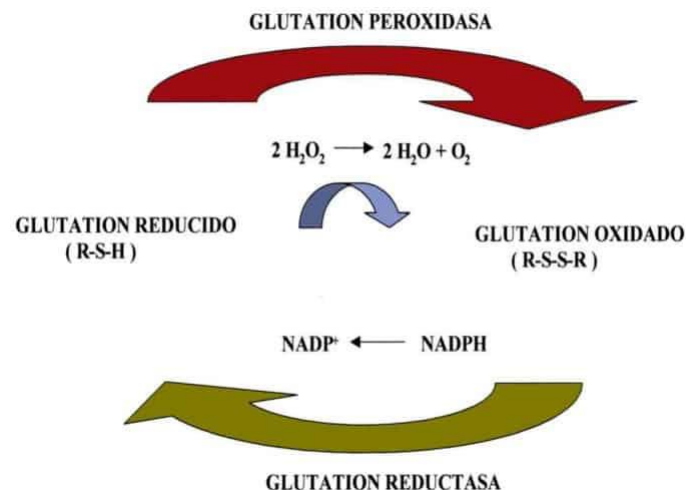
Martner-Hewes PM, Hunt IF, Murphy NJ, Swendseid ME, Settlege RH. Vitamin B-6 nutriture and plasma diamine oxidase activity in pregnant Hispanic teenagers. *Am J Clin Nutr.* 1986 Dec;44(6):907-13. doi: 10.1093/ajcn/44.6.907. PMID: 3098085.



Johnston CS. The antihistamine action of ascorbic acid. *Subcell Biochem.* 1996;25:189-213. doi: 10.1007/978-1-4613-0325-1_10. PMID: 8821975

GST/GPX genes involucrados en la detoxificación

- **Gen GST** produce la enzima **Glutación S-transferasa GST**
- Enzima GST apoya la transferencia del glutatión a los xenobióticos para eliminarlos en orina : Detoxificación celular
- Xenobióticos: pesticidas, herbicidas, metales pesados .
- **Gen GPX** produce la enzima **Glutación peroxidasa GPX**, ayuda a unir el glutatión con el peróxido de hidrogeno(estrés), para convertirlo en agua y eliminarlo en la orina



GST/GPX : alteración en actividad

GST

- Hipersensibilidad a las sustancias químicas
- Fatiga, migraña, salpido, ansiedad, neblina mental , presión alta, obesidad.

GPX

- Pelo canoso prematuro, Humor errático, fatiga crónica, irritabilidad, agresión

DEFICIENCIAS NUTRICIONALES :

- Riboflavina/ Vit. B2 : regeneración del glutatión disfuncional
- Selenio : necesario para glutatión convierta el H_2O_2 – H_2O
- Cisteína: Ingrediente clave del glutatión, se produce a partir de la Homocisteína .



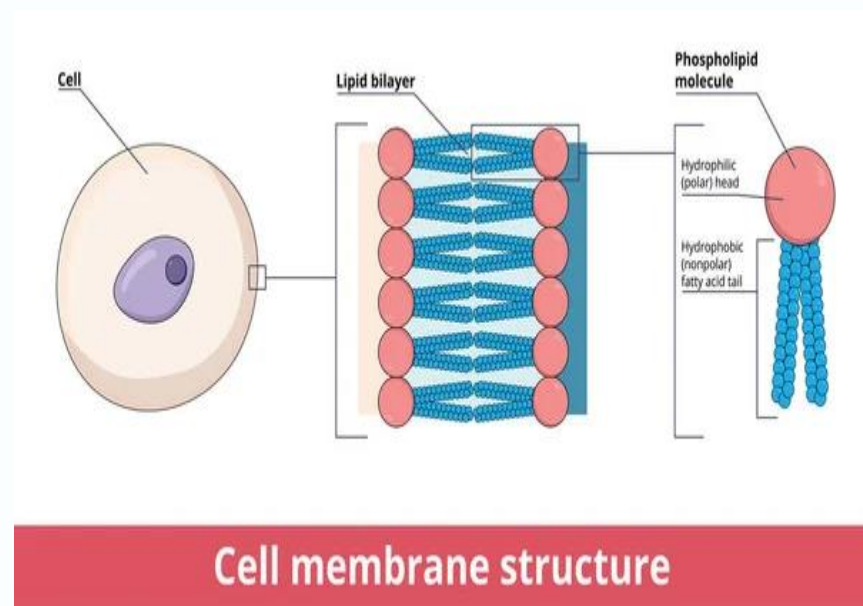
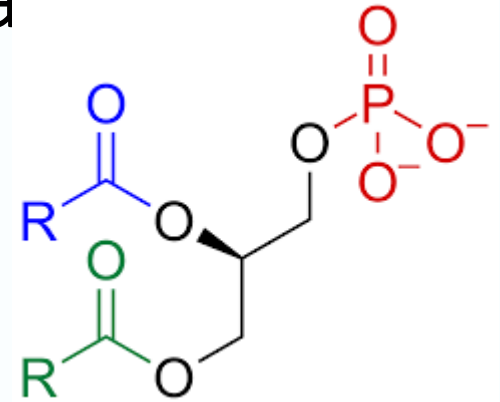
Nutrientes claves en GST/GPX

- CISTEINA: carne roja, semillas de girasol, pavo, huevo, brocoli, espárragos, cebolla, germinados
- RIVOFLAFINA/B2: cordero, hígado, champiñones, espinacas, salmon salvaje, huevo
- SELENIO: sardinas, nueces del brasil, cebolla



PEMT: fosfatidilcolina

- Producción de la fosfatidilcolina: estructura de las membranas celulares a mantenerse fluidas
- Deficiencia de fosfatidilcolina, la célula no puede absorber nutrientes adecuadamente.
- Vital en el embarazo y lactancia, por la gran formación de nuevas células.
- Desarrollo de las redes neuronales : sinaptogénesis
- Ayuda a la fluidez de la bilis fuera de la vesícula, para apoyar la digestión de las grasas
- Deficiencia: cálculos biliares, fatiga, depresión, hígado graso, SIBO



NUTRIENTES clave en PEMT

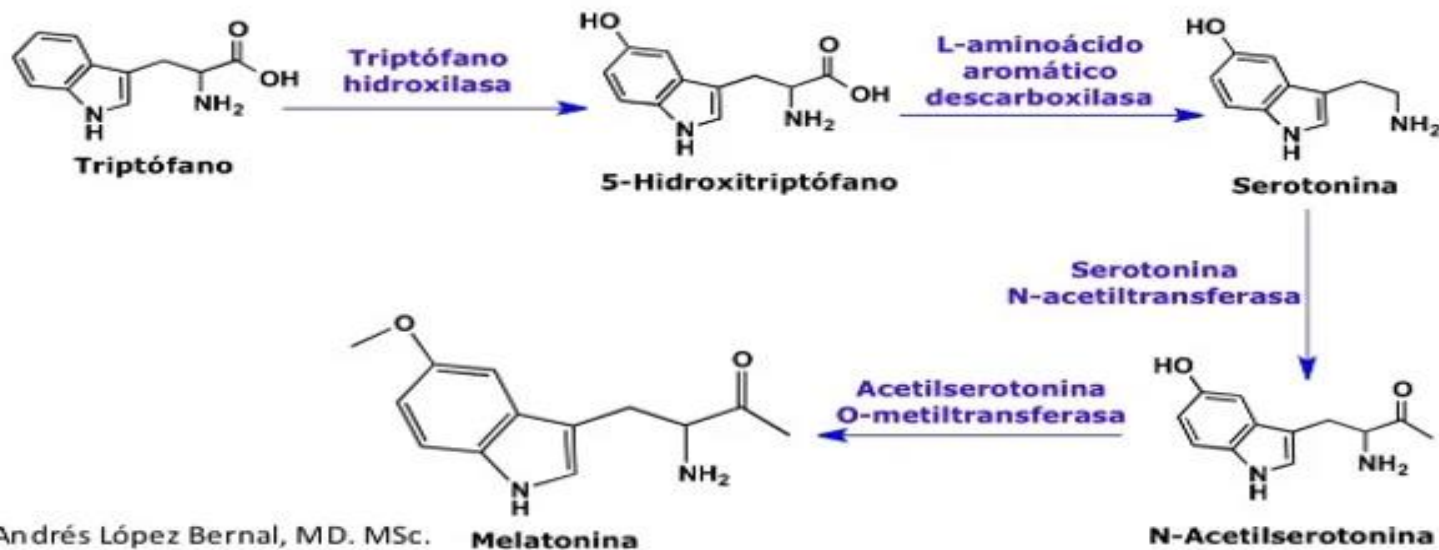
- COLINA : yema de huevo, pescado, pollo, carne roja, leguminosas, quinoa, amaranto
- FOLATO B9 hojas verdes
- FOSFORO : sardinas, nueces, huevo, lentejas



MAOA: Estados de ánimo/antojo por carbohidratos

- Gen MAOA --- Enzima MAOA
- Ayuda a procesar Dopamina, Noreprifrenina y **Serotonina**

BIOSINTESIS DE SEROTONINA



Nutrientes claves para MAOA

MAOA lento

- Demasiado Triptófano
- Deficiencia Riboflavina /Vit. B2
- Poco glutatión
- Estrés crónico

MAOA rápido

- Muy poco Triptófano
- Demasiada Riboflavina / Vit B2
- Poco glutatión
- Estrés crónico



TRIPTOFANO:

- Lácteos
- Lentejas
- Salmón
- Almendras.
- Avellanas
- Huevo
- Amaranro, Quinoa

DNA Methylation Patl

GENE NAME / VARIATION	MUTATION NOT PRESENT	MUTATION(S) PRESENT	CALL
SHMT/C1420T	-/-		G
AHCY/1	-/-		A
AHCY/2	-/-		T
AHCY/19	-/-		A
MTHFR/C677T		+/-	Hetero
MTHFR/A1298C		+/-	Hetero
MTHFR/3	-/-		C
MTR/A2756G	-/-		A
MTRR/A66G		+/-	Hetero
MTRR/H595Y		+/-	Hetero
MTRR/K350A		+/-	Hetero
MTRR/R415T	-/-		C
MTRR/S257T	-/-		T
MTRR/11		+/-	Hetero
BHMT/1	-/-		A
BHMT/2		+/-	Hetero
BHMT/4		+/-	Hetero
BHMT/8		+/-	Hetero
CBS/C699T		+/-	Hetero
CBS/A360A		+/-	Hetero
CBS/N212N	-/-		C
COMT/V158M		+/+	A
COMT/H62H		+/+	T
COMT/61	-/-		G
SUOX/S370S	-/-		C
VDR/Taq1		+/+	T
VDR/Fok1		+/-	Hetero
MAOA	-/-		G
NOS/D298E		+/-	Hetero
ACAT/1-02	-/-		G

Minus "-" represents no mutation

Plus "+" represents a mutation

"-/-" indicates there is no mutation

"+/-" indicates there is one mutation

"+/+" indicates there is a double mutation

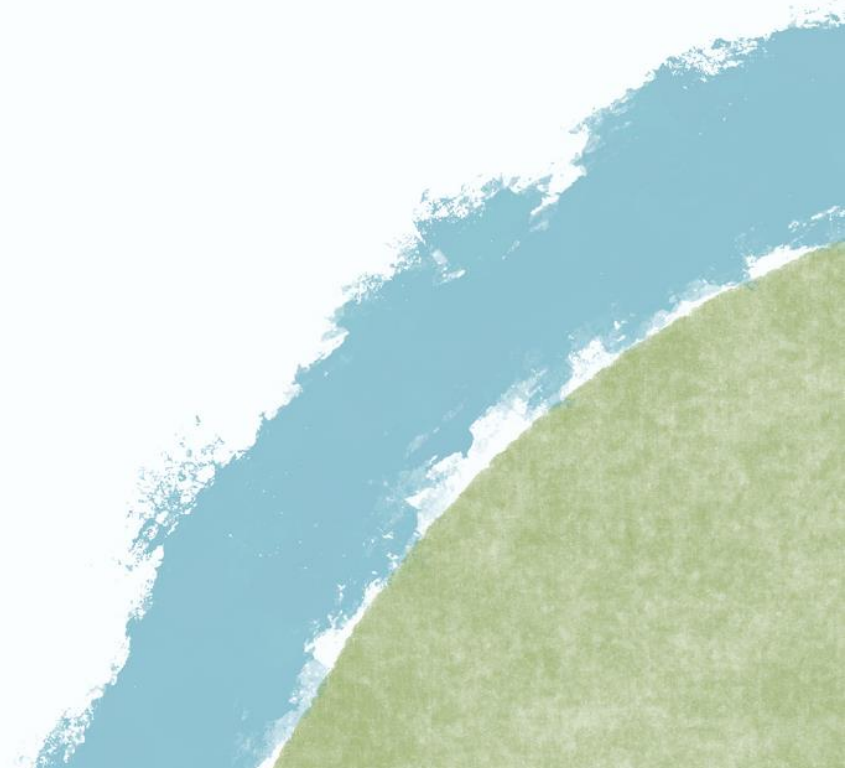
Pirámide del «Buen Vivir»

agua



CONCLUSIONES

- Genómica Nutricional herramienta eficaz para personalizar protocolo nutricional
- Los Nutrientes : macro/micro determinan las expresiones génicas
- Los genes se expresan como enzimas metabólicas.
- Examen de SNP's "mapa" ruta critica .
- Dieta equilibrada: reto nutricional en TEA/TND





Liga de Intervención Nutricional
contra Autismo e Hiperactividad A.C.

Gracias

