

Artículo de revisión

# Vitaminas hidrosolubles y su efecto sobre la expresión génica

## Water-soluble vitamins and their effect on genic expression

Marisol Godínez-Rubí,\* Malva G Valle-Anaya,\* Roberto Anaya-Prado\*

### RESUMEN

La nutrición, como ciencia, surgió hacia finales del siglo XVIII y principios del XIX, cuando Lavoisier inició el estudio del metabolismo. Sin embargo, Hipócrates, hacia el 400 a.C. ya pregonaba que "mientras se pueda curar al hombre con alimentos, no se empleen las drogas". Actualmente se sabe que el estado de salud depende de la constitución genética y de una gran cantidad de elementos que conforman el ambiente. Podemos señalar como uno de los más importantes a los nutrientes que ingerimos. Las interacciones entre estos dos factores (genes y nutrientes) son actualmente estudiadas por una nueva ciencia denominada *genómica nutricional*. Ésta se encarga de describir las interacciones funcionales de los alimentos y sus componentes con el genoma a nivel molecular, celular y sistémico, con el objetivo de prevenir o tratar enfermedades a través de la dieta. La genómica nutricional incluye a la *nutrigenómica* y a la *nutrigenética*. La primera estudia el efecto que tienen los nutrientes y sustancias que ingerimos en los alimentos 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 aún con muchas áreas por describir. El papel de las vitaminas hidrosolubles en el mantenimiento de la salud ha dejado de ser el de sólo cofactores enzimáticos, para ser el de reguladores activos de la expresión de genes. Sin embargo, hacen falta muchas investigaciones más para comprender su función y poder utilizar ese conocimiento en la prevención y tratamiento de muchas enfermedades, particularmente el cáncer y las patologías crónico-degenerativas.

**Palabras clave:** Vitaminas hidrosolubles, expresión génica.  
*Rev Latinoam Cir 2012;2(1):40-48*

### ABSTRACT

Nutrition, as a science, was born by the end of the 17<sup>th</sup> century and the beginnings of the 19<sup>th</sup> century, when Lavoisier began studying metabolism. However, Hippocrates (400 B.C.) already used to say: "as long as man can be cured with food, do not use drugs". We now know that health depends on genetic structure and a great deal of elements that integrate the environment. We can highlight, as one of the most important ones, the nutrients we eat. The interaction between these two factors (genes and nutrients) is currently under investigation by a new science called *nutritional genomics*. This science describes the functional interactions of food and its components with 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) favors different responses to specific nutrients which, eventually, leads to both different health states and diseases among individuals. Nutritional genomics is a young science with many areas still awaiting to be described. The role of water-soluble vitamins in maintaining health has left being only enzyme cofactors to become active regulators of gen expressions. Nevertheless, more research is necessary to understand their role and to use that knowledge for both prevention and management of many diseases, particularly cancer and degenerative chronic diseases.

**Key words:** Water-soluble vitamins, genetic expression.  
*Rev Latinoam Cir 2012;2(1):40-48*

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

### Correspondencia:

Dr. en C. Roberto Anaya Prado

Blvd. Puerta de Hierro 5150, edificio B, segundo piso, despacho 201-B, Frac. Corporativo Zapopan, 45110, Zapopan, Jalisco.

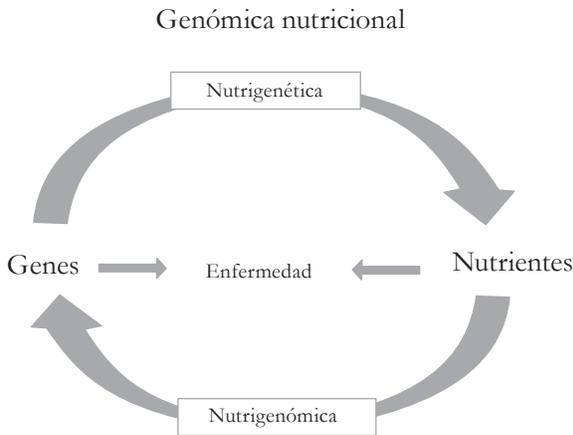
Tel. y fax: (33) 3848 5410 E-mail: robana@prodigy.net.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/revlatcir>

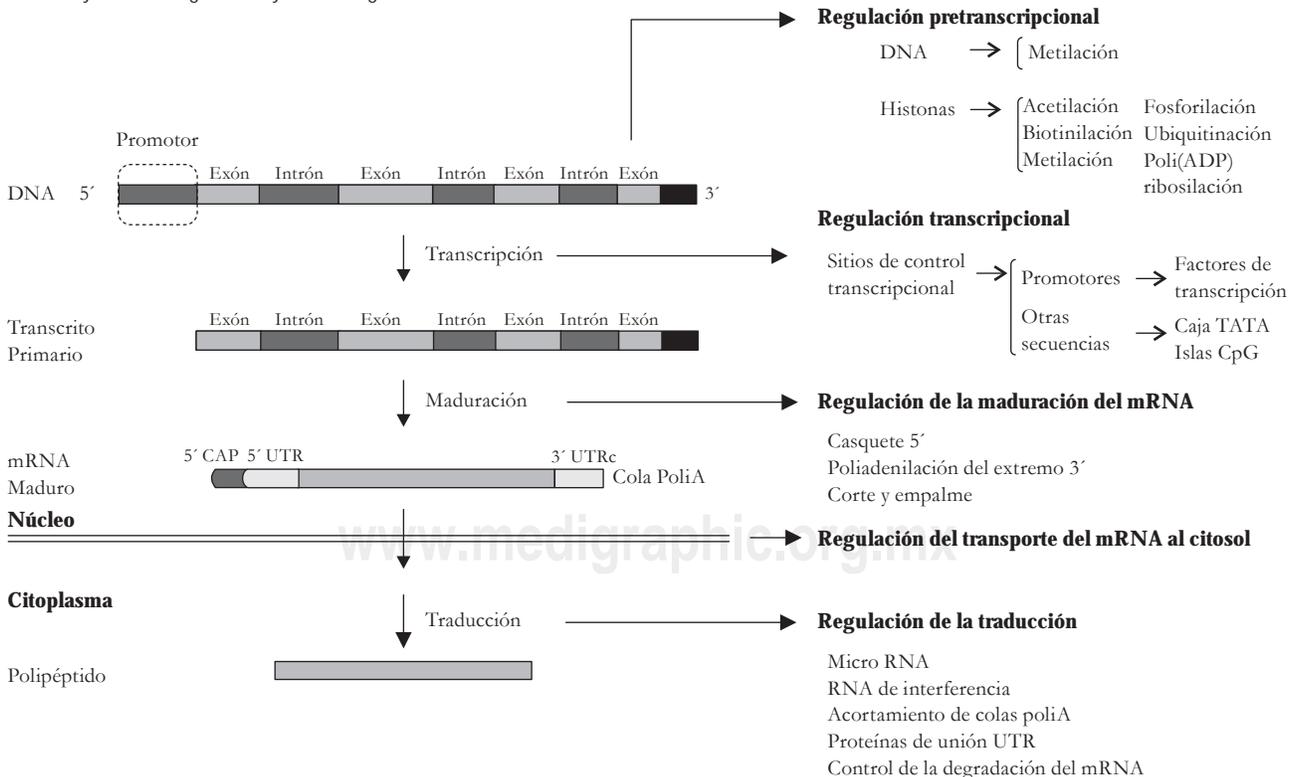
### MECANISMOS MOLECULARES BÁSICOS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

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 RNA en caso de genes no codificantes. La regulación de la expresión

génica comprende todos aquellos 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 (Figura 1).<sup>1-3</sup> La expresión génica se regula a diferentes niveles: pretranscripcional, transcripcional, a nivel del procesamiento, transporte y estabilización del RNA mensajero (mRNA) y a nivel transduccional (Figura 2). El control pretranscripcional se refiere a la regulación de la disponibilidad del DNA para su transcripción. Este punto puede ser regulado por la condición física o bioquímica del DNA. El DNA 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 DNA de doble hebra enrollado alrededor de este núcleo.<sup>4</sup> La disponibilidad bioquímica del DNA puede variar de acuerdo a una serie de modificaciones reversibles del DNA o de sus proteínas asociadas (cambios epigenéticos). Las moléculas de DNA pueden ser metiladas. La metilación del DNA se lleva a cabo sobre residuos de citosinas localizadas entre residuos de guaninas (*islas CpG*), y esta mo-



**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 a la nutrigenética y a la nutrigenómica.



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

dificación conlleva cambios en la afinidad de las proteínas de unión al DNA. En general, la metilación se asocia con el silenciamiento de genes, es decir, con una disminución en la transcripción.<sup>4</sup> Las proteínas histonas son susceptibles de ser modificadas covalentemente por acetilación, biotilación, 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 DNA. Lo anterior, facilita la liberación del DNA 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.<sup>5,6</sup>

La transcripción en organismos eucariontes consiste en transferir la información almacenada en el DNA hacia el RNA.<sup>4</sup> La etapa de transcripción es el principal punto de regulación 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 RNA polimerasa tipo II (RNAPol II) ayudada por factores de transcripción generales. La RNAPol II se une al DNA e inicia la transcripción sobre una de las hebras con la adición de ribonucleótidos trifosfatados. La elongación de la cadena nascente de RNA continúa en dirección 3' → 5' hasta completar su síntesis. En este momento, la molécula de RNA completa (*transcrito primario*) se libera de la RNA-polimerasa y, ésta a su vez, se disocia del DNA.

Los sitios de control transcripcional son secuencias de DNA de unión a proteínas. Incluyen a los promotores y a secuencias que pueden ubicarse cerca del promotor o a grandes distancias de éste. 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 RNA-polimerasa indicando el sitio preciso de inicio de la transcripción. La caja TATA se asocia a genes con una alta tasa de transcripción, aunque sólo 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.<sup>5,6</sup> 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 RNA formada debe modificarse para convertirse en un mRNA 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 mRNA, 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 mRNA 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 RNA transcrito sufre de 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 mRNA permanecen secuencias cortas no codificantes (UTR) que participan en el control de la traducción.<sup>4,6</sup>

La traducción consiste en transferir el mensaje codificado en el mRNA 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 RNA (micro RNA y RNA de interferencia) que reprimen la traducción o destruyen a las moléculas de mRNA. Las colas poliA de los mRNA se acortan gradualmente una vez que se encuentran en el citoplasma. Este acortamiento favorece en un momento dado la degradación del mRNA mediada por exonucleasas. 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 mRNA 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 mRNA favorece su degradación para evitar la síntesis de proteínas disfuncionales.<sup>4</sup>

## 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 metabolismo.<sup>7</sup> 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 liposolubles.<sup>6</sup> 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 ( $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa), en la vía de las pentosas fosfato (transcetolasa) y en el metabolismo de la isoleucina, leucina y valina ( $\alpha$ -cetoácido deshidrogenasa).<sup>6,8</sup> Su absorción se lleva a cabo a través de la membrana celular por medio de dos 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  $\beta$  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 mRNA y de proteína de sus transportadores. La disminución de la actividad del promotor es el principal mecanismo de regulación en este caso.<sup>9</sup> Asimismo, las variaciones en la actividad de la tiamina y de THTR1 y THTR2 se asocian con diferentes formas de cáncer.<sup>10</sup> Liu y cols. (2003) demostraron que la expresión del THTR2 se encuentra a la baja en una línea celular de cáncer de mama resistente a metotrexate (MTX<sup>R</sup>ZR75).<sup>11</sup> En esta misma línea celular, ellos demostraron que los niveles de tiamina exógena y las variaciones en la expresión del gen de THTR2 regulan a su vez la expresión de genes asociados al proceso tumorigénico.<sup>12</sup>

La tiamina también es capaz de regular la expresión génica de algunas de las enzimas que utilizan al difosfato de tiamina como coenzima. Pekovich y cols. (1998) demostraron en cultivos de linfocitos, fibroblastos y células de neuroblastoma humano en condiciones de normalidad y deficiencia de difosfato de tiamina, que la carencia de esta coenzima disminuye los niveles de mRNA de transcetolasa y de la subunidad E1 $\beta$  de la piruvato deshidrogenasa.<sup>13</sup> 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 dos coenzimas: la mononucleótido de flavina (FMN) y la dinucleótido de adenina y flavina (FAD). Estas coenzimas son transportadoras de electrones en reacciones de oxidorreducción del metabolismo intermediario. Participan, entre otras, en las vías metabólicas de la oxidación de ácidos grasos, aminoácidos y en algunas reacciones del ciclo del ácido cítrico.<sup>6,14</sup> 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 UV, en donde su presencia favorece el daño por oxidación del DNA y la mutagénesis.<sup>15,16</sup> 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 DNA y la expresión de genes proapoptóticos en células humanas de hepatocarcinoma.<sup>17</sup> Manthey y cols. (2005) demostraron cómo las flavoproteínas participan en el plegamiento de proteínas secretoras en el retículo endoplásmico (RE). Ante una deficiencia de riboflavina, el acúmulo de estas proteínas mal plegadas lleva a la activación de genes antiestrés del RE mediada por factores transcripcionales como ATF-4 (*factor de transcripción activador 4*), ATF-6 (*factor de transcripción activador  $\delta$* ), XBP-1 (*proteína 1 de unión a X-box*) y CHOP (*proteína homóloga de C/EBP*).<sup>18</sup> Esta condición afecta la producción de IL-2 en células Jurkat<sup>19</sup> y de ApoB-100 en una línea celular de hepatocarcinoma humano.<sup>18</sup>

Finalmente, existe evidencia de que la riboflavina es necesaria para mantener los mecanismos de reparación del DNA de daños provocados por metilación de citosinas o ruptura de cadena simple. Lo anterior se ve reflejado en un aumento de la concentración de mRNA para la enzima poli-ADP-ribosa polimerasa.<sup>20-22</sup> Esta enzima participa en procesos de reparación del DNA por daño de cadena simple y por escisión de bases asociadas a procesos inflamatorios, muerte celular y cáncer.<sup>4</sup>

### 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-ribosilación.<sup>6</sup> Estas últimas, más que las reacciones de oxidorreducción, son sensibles a los niveles de niacina de la dieta. La trans-

ferencia de unidades ADP-ribosa a proteínas está asociada, entre otros fenómenos, a procesos que modifican la estructura cromatínica.<sup>20</sup> La poli-ADP-ribosa polimerasa 1 (PARP1) puede modificar a 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<sup>+</sup>. Estos mecanismos alteran temporalmente la estructura de los nucleosomas y liberan al DNA. Durante este periodo, pueden tomar lugar procesos como la reparación del DNA y 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<sup>+</sup>-dependientes) desacetilan proteínas como las histonas. La desacetilación de las histonas retira cargas negativas de las colas de lisina incrementando su afinidad por el DNA. Lo anterior lleva a la compactación de la cromatina y a la inhibición transcripcional.<sup>4,5</sup>

### 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 aminoácidos.<sup>6</sup> 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 DNA 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 transcripción.<sup>23</sup> Estudios realizados en cultivos celulares por Allgood y cols. (1993) demuestran que el PLP disminuye la tasa de transcripción en tejido 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 promotora.<sup>24</sup> La deficiencia de vitamina B6 provocaría, por lo tanto, una mayor sensibilidad de la célula blanco a concentraciones bajas de hormonas esteroideas. Otras acciones de la piridoxina son la modulación transcripcional de la aspartato aminotransferasa,<sup>25</sup> de la glucógeno fosforilasa<sup>26</sup> y de la albúmina<sup>27</sup> en el hígado de ratas, así como del receptor GPIIb de plaquetas humanas.<sup>28</sup> Todas

ellas por un mecanismo similar de inhibición de sus respectivos factores de transcripción. Sin embargo, Oka y cols. (1993) demostraron que en el hígado de rata la piridoxina no sólo altera la funcionalidad de factores de transcripción, sino que modula negativamente la capacidad de la RNA-polimerasa II de unirse a la caja TATA de la región promotora de diversos genes, como el de  $\beta$ -actina, ApoA-1, hidroxilasa de fenilalanina y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa.<sup>29</sup> 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 los adipocitos.<sup>30</sup> Por otra parte, en un modelo murino de cáncer de colon, la suplementación de la dieta con vitamina B6 redujo la tasa de transformación neoplásica.<sup>31</sup> Sin embargo, en algunos estudios epidemiológicos, la disminución del riesgo de cáncer no ha sido tan evidente como a nivel experimental.<sup>32</sup>

### Biotina (vitamina B8)

La carboxibiotina es la forma activa de la biotina. Participa en el metabolismo intermediario como coenzima de cuatro carboxilasas: propionil-CoA (PCC),  $\beta$ -metilcrotonil-CoA (MCC), piruvato carboxilasa (PC) y acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y ACC2).<sup>7,33</sup> 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).<sup>33</sup> Se han descrito más de 2,000 genes humanos cuya expresión se regula por biotina.<sup>34</sup> 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 amino terminal de las histonas H2A, H3 y H4, reacción catalizada por la HCS.<sup>35,36</sup> 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 DNA al daño.<sup>37</sup> La modificación de las otras histonas posiblemente se asocie con la capacidad para regular la actividad transcripcional de muchos de los genes dependientes de biotina. Entre estos genes se encuentra la propia HCS, cuya abundancia en el citoplasma (mRNA) y la tasa de traslocación nuclear dependen del aporte exógeno de biotina.<sup>38</sup> Otros genes regulados por la biotina se relacionan con el metabolismo de la glucosa, particularmente en el hígado y el páncreas.<sup>39-41</sup>

### 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 dos reducciones consecutivas del ácido fólico por la dihidrofolato reductasa.<sup>6</sup> El THF puede ser metilado. En esa condición es susceptible de ser reducido por la tetrahidrofolato reductasa (THFR) para sintetizar timidilato oxidado o 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-adenosil metionina, que es el principal donador de grupos metilo en el organismo. Esos grupos metilo son indispensables para la metilación de ácidos nucleicos.<sup>6,42,43</sup> 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 DNA. Ambas circunstancias aumentan el riesgo de cáncer, particularmente el colorrectal.<sup>44-46</sup>

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 DNA, 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.<sup>47,48</sup>

### Cianocobalamina (vitamina B12)

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

La sintetasa de metionina (SM) 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 niveles de este aminoácido en la sangre se asocian con un bajo potencial de metilación, arteriosclerosis y riesgo cardiovascular elevado.<sup>49</sup> En la década de los sesenta, Magnum y cols. describieron la capacidad de la vitamina B12 para aumentar la actividad enzimática de la SM en cultivo, pero no se estudiaron los mecanismos por los que se ejercía este efecto.<sup>50,51</sup> Fue hasta 1999 que Gulati y cols.<sup>52</sup> reportaron un aumento en la actividad enzimática de la SM debida a una elevación en la cantidad de proteína disponible. Sin embargo, este efecto

no se acompañó de modificaciones en la concentración del mRNA, por lo que el control ejercido por la vitamina B12 sobre este gen forzosamente debía ser postranscripcional. Oltean y Banerjee (2003) finalmente describieron que la molécula de mRNA de la SM contiene un elemento de respuesta a la vitamina B12 en la región 5'UTR, que al unir a la vitamina hace más eficiente la traducción.<sup>53</sup> Por ello, la cantidad de proteína se eleva a pesar de que la cantidad de mRNA no se modifique.

La degeneración subaguda de la médula espinal por déficit de vitamina B12 ha sido ampliamente estudiada por el grupo de investigación de Scalabrino. Ellos desarrollaron 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 humanos.<sup>54</sup> En estudios hechos en estas ratas, Scalabrino y cols. (1999-2000) 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 mRNA 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- $\alpha$ ), que podría estar colaborando en la inducción del daño. La suplementación de la dieta con vitamina B12 restableció los niveles de EGF y de TNF- $\alpha$  casi a sus niveles normales.<sup>54,55</sup> Estos mismos hallazgos fueron encontrados en humanos con deficiencia de vitamina B12.<sup>56</sup> Posteriormente, comprobaron que las concentraciones de IL-6 en LCR también son reguladas positivamente por la cobalamina.<sup>57</sup> Recientemente, Scalabrino y su grupo de trabajo (2010) reportaron que la disminución del EGF en LCR y en el hígado en las ratas gastrectomizadas se acompañaba de una disminución tanto a nivel de proteína como de mRNA del receptor para el EGF (EGFR).<sup>58</sup> Por lo tanto, han propuesto que la regulación por la cobalamina de los niveles 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. La vitamina C interviene en reacciones de hidroxilasas que contienen cobre o hierro

relacionadas con  $\alpha$ -cetoglutarato; además funciona como un potente agente reductor y aumenta la absorción intestinal del hierro.<sup>67</sup> 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 cáncer.<sup>59</sup> 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.<sup>60</sup> Cambios en la concentración intraplaquetaria de ácido ascórbico modulan a nivel traduccional la expresión del SVCT2, regulando de esta manera, su propia concentración.<sup>61</sup>

En el metabolismo lipídico, se estudió el efecto de la vitamina C sobre la expresión del gen de la apolipoproteína A-1 (ApoA-1).<sup>62</sup> La ApoA-1 es el componente principal de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). 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 ApoA-1 y la concentración de su mRNA en el hígado. Mientras que su adición a la dieta restauró ambos valores a sus niveles normales en 3 días.<sup>62</sup> De acuerdo con 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 el hígado de ratas ODS, la deficiencia de vitamina C induce un efecto similar a la respuesta de fase aguda con elevación en el suero de la haptoglobina y una disminución de ApoA-1 y de albúmina. Los niveles de mRNA correspondientes se comportan de la misma manera en el tejido hepático.<sup>63</sup> En las mismas condiciones de carencia de vitamina C se demostró un aumento en la expresión hepática de quimiocinas.<sup>64</sup> En cultivos de células endoteliales y de cordón umbilical humanas, el ácido ascórbico afecta la actividad del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. Este factor heterodimérico se encuentra en el citoplasma de las células unido a una proteína inhibidora (I $\kappa$ B). Al traslocar al núcleo NF- $\kappa$ 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.<sup>65</sup> Un efecto similar se pudo apreciar en un estudio realizado en macrófagos humanos.<sup>66</sup>

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. Lutsenko y cols. (2002) demostraron que la vitamina C en concentraciones farmacológicas disminuye la tasa de mutaciones en el DNA inducidas por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en células humanas de riñón de una manera

dosis-dependiente.<sup>67</sup> Por su parte, Knowles y cols. (2003) y Cuiper y cols. (2010) 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  $\alpha$ . La concentración de ácido ascórbico se relacionó negativamente con la concentración de HIF-1 y con la expresión de sus blancos transcripcionales en ambos estudios.<sup>68,69</sup> 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 DNA 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 DNA, lo que potencia la capacidad reparadora.<sup>70</sup> Esta evidencia nos indica que la vitamina C tiene efectos significativos, tanto en la prevención del cáncer como en el desarrollo del mismo.

## REFERENCIAS

1. Ordovás JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol* 2004;15(2):101-108.
2. 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-S16.
3. 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):239-251.
4. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J (ed). *Biología celular y molecular*. 5ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005: 101-135.
5. Oliva R, Oriola J, Claria J. Genoma humano y estructura y expresión de los genes. En: Oliva R, Ballesta F, Oriola J, Claria J (ed). *Genética Médica*. 3ª edición. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2004: 41-43.
6. Murray RK et al (editors). *Harper. Bioquímica ilustrada*. 28ª edición. México: Mac Graw-Hill; 2010.
7. Shils E, Olson JA, Shike M, Ross AC (ed). *Nutrición en salud y enfermedad*. 9ª edición. México. McGraw-Hill, 2002: 443-541.
8. Singleton CK, Martin PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med* 2001(1):197-207.
9. 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.
10. Basu TK, Dickerson JW. The thiamin status of early breast cancer patients with particular reference to those with breast and bronchial carcinomas. *Oncology* 1976;33:250-252.
11. Liu S, Huang H, Lu X, Golinski M, Comesse S, Watt D, Grossman RB, Moscow JA. Down-regulation of thiamine transporter THTR2 gene expression in breast cancer and its association with resistance to apoptosis. *Mol Cancer Res* 2003;1(9):665-673.

12. 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):477-487.
13. Pekovich SR, Martin PR, Singleton CK. Thiamine deficiency decreases steady-state alpha-transketolase and pyruvate dehydrogenase but not ketoglutarate dehydrogenase mRNA levels in three human cell types. *J Nutr* 1998;128(4):683-687.
14. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1352-1360.
15. 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):5953-5958.
16. Kumar V, Lockerbie O, Keil SD, Ruane PH, Platz MS, Martin CB, Ravanat JL, Cadet J, Goodrich RP. Riboflavin and UV-light based pathogen reduction: extent and consequence of DNA damage at the molecular level. *Photochem Photobiol* 2004;80:15-21.
17. Mantheya KC, Rodriguez-Melendez R, Hoia JT, Zempleni 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):250-256.
18. Manthey KC, Chew YC, Zempleni J. Riboflavin deficiency impairs oxidative folding and secretion of apolipoprotein B-100 in HepG2 cells, triggering stress response systems. *J Nutr* 2005;35(5):978-982.
19. Camporeale G, Zempleni 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;133:668-672.
20. 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. *BJN* 2008;100:1179-1182.
21. 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.
22. 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.
23. Oka T. Modulation of gene expression by vitamin B6. *Nutrition Res Rev* 2001;14:257-265.
24. 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):20870-20876.
25. Oka T, Komori N, Kuwahata M, Hiroi Y, Shimoda T, Okada M, Natori Y. Pyridoxal-5-phosphate modulates expression of cytosolic aspartate aminotransferase gene by inactivation of glucocorticoid receptor. *J Nutr Sci Vitaminol* 1995;41:363-375.
26. 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;50:127-129.
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. *Biochem J* 1995;309:242-248.
28. Chang SJ, Chuang HJ, Chen HH. Vitamin B6 down-regulates the expression of human GPIIb gene. *J Nutr Sci Vitaminol* 1999;45:471-479.
29. Oka T, Komori N, Kuwahata M, Sassa T, Suzuki I, Okada M, Natori Y. Vitamin B6 deficiency causes activation of RNA polymerase and general enhancement of gene expression in rat liver. *FEBS Letters* 1993;331:162-164.
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):161-165.
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):65-68.
32. Lin J, Lee IM, Cook NR, Selhub J, Manson J, Buring JE, Zhang SM. Plasma folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and risk of breast cancer in women. *Am J Clin Nutr* 2008;87:734-43.
33. Gravel RA, Narang MA. Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science. *J Nut Bioch* 2005;16:428-431.
34. Zempleni J, Wijeratne SSK, Hassan YI. Biotin. *Biofactors* 2009;35(1):36-46.
35. Hassan YI, Zempleni J. A novel, enigmatic histone modification: biotinylation of histones by holocarboxylase synthetase. *Nut Rev* 2008;66(12):721-725.
36. Zempleni 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-S48.
37. Pestinger V, Wijeratne SS, Rodríguez-Meléndez R, Zempleni J. Novel histone biotinylation marks are enriched in repeat regions and participate in repression of transcriptionally competent genes. *J Nutr Biochem* 2011;22(4):328-333.
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;131:1909-1913.
39. Dakshinamurti K, Li W. Transcriptional regulation of liver phosphoenolpyruvate carboxykinase by biotin in diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 1994;132(2):127-132.
40. Vilches-Flores A, Tovar AR, Marín-Hernández A, Rojas-Ochoa A, Fernández-Mejía 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):606-612.
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):1290-1298.
42. Johnson IT. Micronutrients and cancer. *Proc Nutr Soc* 2004;63:587-595.
43. Ulrich CM, Reed MC, Nijhout F. Modeling folate, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *Nutr Rev* 2008;66(S1):S27-S30.
44. Davis CD, Uthus EO. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp Biol Med* 2004;229:988-995.
45. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005;113:825-828.
46. Duthie SJ, Narayanan S, Sharp L, Little J, Basten G, Powers H. Folate, DNA stability and colorectal neoplasia. *Proc Nutr Soc* 2004;63:571-578.
47. Kronenberg G, Colla M, Endres M. Folic acid, neurodegenerative and neuropsychiatric disease. *Curr Mol Med* 2009;9(3):315-323.
48. Fenech M. Folate, DNA damage and the aging brain. *Mech Ageing Dev* 2010;131(4):236-241.
49. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4:143-149.

50. Mangum JH, North JA. Vitamin B12-dependent methionine biosynthesis in Hep-2 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1968;32:105-110.
51. Mangum JH, Murray BK, North JA. Vitamin B12-dependent methionine biosynthesis in cultured mammalian cells. *Biochemistry* 1969;8:3496-3499.
52. Gulati S, Brody LC, Banerjee R. Posttranscriptional regulation of mammalian methionine synthase by B12. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;259:436-442.
53. Oltean S, Banerjee R. Nutritional modulation of gene expression and homocysteine utilization by vitamin b12. *J Biol Chem* 2003;278(23):20778-20784.
54. Scalabrino G, Nicolini G, Buccellato FR, Peracchis M, Tredici G, Manfredi A, Pravettoni G. Epidermal growth factor as a local mediator of the neurotrophic action of vitamin B12 (cobalamin) in the rat central nervous system. *FASEB J* 1999;13:2083-2090.
55. Sacalabrino G, Tredici G, Buccellato FR, Manfredi A. Further evidence for the involvement of epidermal growth factor in the signaling pathway of vitamin B12 (cobalamin) in the rat central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59(9):808-814.
56. Peracchi M, Bamonti Catena F, Pomati M, De Franceschi M, Sacalabrino G. Human cobalamin deficiency: alterations in serum tumour necrosis factor- and epidermal growth factor. *Eur J Haematol* 2001;67:123-127.
57. Scalabrino G, Corsi MM, Veber D, Buccellato FR, Pravettoni G, Manfredi A, Magni P. Cobalamin (vitamin B(12) positively regulates interleukin-6 levels in rat cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 2002;127(1-2):37-43.
58. Mutti E, Magnaghi V, Veber D, Faroni A, Pece S, Di Fiore PP, Scalabrino G. Cobalamin deficiency-induced changes of epidermal growth factor (EGF)-receptor expression and EGF levels in rat spinal cord. *Brain Res* 2011;1376:23-30.
59. Belin S, Kaya F, Burtsey S, Fontes M. Ascorbic acid and gene expression: another example of regulation of gene expression by small molecules? *Curr Genomics* 2010;11:52-57.
60. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr* 2007;137:2171-2184.
61. Savini I, Catani MV, Arnone R, Rossi A, Frega G, Del Principe D, Avigliano L. Translational control of the ascorbic acid transporter SVCT2 in human platelets. *Free Radic Biol Med* 2007;42(5):608-616.
62. Ikeda S, Horio F, Yoshida A, Kakihuma T. Ascorbic acid deficiency reduces hepatic apolipoprotein A-I mRNA in scurvy-prone ODS rats. *J Nutr* 1996;126:(10):2505-2511.
63. Ikeda S, Horio F, Kakinuma A. Ascorbic acid deficiency changes hepatic gene expression of acute phase proteins in scurvy-prone ODS Rats. *J Nutr* 1998;128:(5):832-838.
64. Horio F, Kiyama K, Kobayashi M, Kawai K, Tsuda T. Ascorbic acid deficiency stimulates hepatic expression of inflammatory chemokine, cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1, in scurvy-prone ODS rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2006;52(1):28-32.
65. Bowie AG, O'Neill LAJ. Vitamin C inhibits NF-kappa B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol* 2000;165(12):7180-7188.
66. Mizutani A, Tsukagoshi N. Molecular role of ascorbate in enhancement of NO production in activated macrophage-like cell line. *J Nutr Sci Vitaminol* 1999;45(4):423-435.
67. Lutsenko EA, Cárcamo JM, Golde DW. Vitamin C prevents DNA mutation induced by oxidative stress. *J Biol Chem* 2002;277(19):16895-16899.
68. Knowles HJ, Raval RR, Harris AL. Effect of ascorbate on the activity of hypoxia-inducible factor in cancer cells. *Cancer Res* 2003;63:1764-1769.
69. Kuiper C, Molenaar GM, Dachs GU. Low ascorbate levels are associated with increased hypoxia-inducible factor-1 activity and an aggressive tumor phenotype in endometrial cancer. *Cancer Res* 2010;70:5749-5758.
70. Catani MA, Costanzo A, Savini I, Levrero M, de Laurenzi V, Wang JYJ, Melino G, Avigliano L. Ascorbate up-regulates MLH1 (Mut L homologue-1) and p73: implications for the cellular response to DNA damage. *Biochem J* 2002;364:441-447.