

ARTÍCULOS

El papel de los factores de transcripción en la regulación genética

The role of transcription factors in genetic regulation

Gabriel Betanzos Cabrera

0000-0003-2027-6904, gbetanzo@uaeh.edu.mx

Instituto de Ciencias de la Salud (ICSA),

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH)

Héctor Enrique Fabella Illescas

0000-0003-4421-4409, fa146593@uaeh.edu.mx

Programa de Enfermedades Cardiometabólicas,

Jurisdicción Sanitaria II Tulancingo, Servicios de Salud de Hidalgo

Juan Esteban Téllez-Delgadillo

0000-0002-5999-4658, te368842@uaeh.edu.mx

Licenciatura de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud (ICSA),

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH)

RESUMEN

La nutrigenómica busca dar respuesta a cómo los nutrientes intervienen en los procesos de regulación genética del organismo debido a su capacidad para regular la expresión de genes. Los factores de transcripción cumplen una función importante, y su activación puede ser directa o indirecta por determinados nutrientes. En este artículo se muestra cómo algunos nutrientes pueden regular genes a través de factores de transcripción implicados en la regulación de procesos vitales para las funciones celulares, cuya alteración ha estado asociada con diversas patologías, como el cáncer, diabetes, obesidad, entre otras. La nutrigenómica ofrece una visión para la creación y el diseño de pautas alimentarias para mejorar la salud de las personas con riesgo de desarrollar estas enfermedades.

PALABRAS CLAVE

nutrigenómica, factores de transcripción, nutrientes, enfermedades crónicas

ABSTRACT

Nutrigenomics seeks to answer the question of how nutrients intervene in the genetic regulation processes of the organism due to their capacity to regulate gene expression. Transcription factors play an important role, and their activation can be direct or indirect by certain nutrients. This article shows how some nutrients can regulate genes through transcription factors involved in the regulation of vital processes for cellular functions, whose alteration has been associated with various pathologies, such as cancer, diabetes, obesity, among others. Nutrigenomics offers a vision for the creation and design of dietary guidelines to improve the health of people at risk of developing these diseases.

KEYWORDS

nutrigenomics, transcription factors, nutrients, chronic diseases

Generalidades

Cuando una célula se somete a cambios en su medio ambiente tiene la capacidad de responder al entorno que la rodea a través de la activación de mecanismos de adaptación a esos cambios. Uno de los mecanismos en que las células se adaptan a ellos es mediante la regulación de la expresión génica (Silveira Rodríguez et al., 2003).

Este fenómeno fue descrito en 1961 por François Jacob y Jacques Monod, quienes estudiaron el mecanismo de regulación de la expresión genética en el metabolismo de la lactosa por *Escherichia coli*, y concluyeron que hay proteínas que reprimen la transcripción del ADN e impiden la síntesis de proteínas. Esto llevó a la introducción del concepto de *operón*, el cual se define como una unidad genética funcional formada por genes que regulan su propia expresión a nivel de transcripción, a través de sustratos que interactúan con las proteínas codificadas por sus genes (Pacheco, 2006; Tropp, 2008). La expresión genética está regulada en cinco puntos de control, como se muestra en la figura 1, p. 3 (Pérez et al., 2000).

En organismos eucarióticos, la regulación es más compleja, ya que todas las moléculas involucradas en la regulación de la expresión de genes se encargan de modular la activación o represión de un gen o grupos de genes.

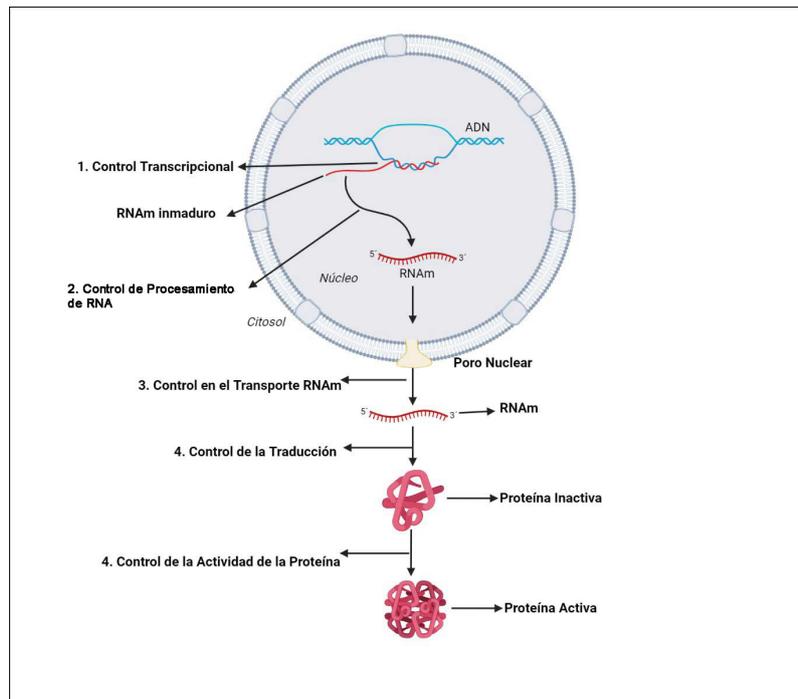
Nutrientos y expresión de genes

Antiguamente se asumía que la expresión genética en los organismos eucarióticos estaba influenciada de manera exclusiva por la acción de moléculas como factores de crecimiento, hormonas, citocinas, entre otras, pero los nutrientes no estaban incluidos (Sanderson y Naik,

Abreviaturas

C/EBP: proteína de unión a potenciador	NF-AT: factor nuclear de células T activadas
CAR: receptor constitutivamente activado	NF-κB: factor nuclear kappa B
ChREBP: proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos	PPAR: receptores activados por proliferación de peroxisomas
DHA: ácido docosahexaenoico	PXR: receptor de pregnano X
EPA: ácido eicosapentaenoico	RAR: receptor de ácido retinoico
ER: receptor de estrógenos	RXR: receptor X de retinoide
FXR: receptor farnesoide X	SREB: proteínas de unión a elementos regulado por esteroides
HNF4: factor nuclear de hepatocito	TNF: factor de necrosis tumoral alfa
IRP: proteína reguladora de hierro	USF: factor estimulante río arriba
LXR: receptor X del hígado	VDR: receptor de vitamina D
MTF: factor de transcripción de respuesta de metales	

Figura 1
Control de la expresión de genes eucarióticos



La expresión de genes en organismos eucarióticos puede controlarse en diferentes etapas del flujo de la información genética, aunque para muchos genes el principal sitio de control es en el proceso de transcripción.

Fuente: elaboración propia.

2000). No obstante, en la nutrición moderna se ha demostrado que determinados nutrimentos pueden ser la señal para modificar la expresión de numerosos genes (Barrdahl et al., 2017).

Hoy se sabe que los ácidos grasos, vitaminas liposolubles, minerales, colesterol, glucosa y sus metabolitos pueden, de manera directa o indirecta, regular la vía de expresión de genes, y una de las formas en que lo hacen es a través de factores de transcripción (tabla 1, p. 4). Los factores de transcripción son proteínas con la capacidad de reconocer y unirse a secuencias regulatorias específicas de ADN (potenciadores o silenciadores) controlando la tasa de transcripción de genes. Este control incrementa o disminuye la transcripción de genes modificando la síntesis de proteínas, y con ello, se alterando la función celular.

Los factores de transcripción, especialmente los miembros de la superfamilia de receptores nucleares, interactúan con nutrimentos y pueden influir directamente en la expresión de genes. Muchos receptores nucleares se unen a macro o micronutrimentos o sus metabolitos. Ejemplos de éstos son: receptores activados por proliferadores de

Tabla 1
Componentes dietarios asociados a la activación
de factores de transcripción (Müller y Kersten, 2003)

MACRONUTRIMENTOS		
Nutrimento	Componente	Factor de transcripción
<i>Grasas</i>	Ácidos grasos Colesterol	SREBP, ChREBP, HNF-4, PPAR, LXR LXR, FXR, PXR
<i>Carbohidratos</i>	Glucosa	SREBP, ChREBP, USF
<i>Proteínas</i>	Aminoácidos	C/EBP
MICRONUTRIMENTOS		
<i>Vitaminas</i>	Vitamina A	RAR, RXR
	Vitamina D	VDR
	Vitamina E	PXR
<i>Minerales</i>	Calcio	Calcineurina/NF-AT
	Hierro	IRP1, IRP2
	Zinc	MTF1
OTROS COMPONENTES ALIMENTARIOS		
	Flavonoides/fitoestrógenos Xenobióticos	ER, NF-kB, AP-1 CAR/PXR

Abreviaciones: AP-1, proteína activadores 1; CAR, receptor constitutivamente activado; C/EBP, proteína de unión a potenciador; ChREBP, proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos; ER, receptor de estrógenos; FXR, receptor farnesoide X; HNF-4, factor nuclear de hepatocito; IRP, proteína reguladora de hierro; LXR, receptor X del hígado; NF-AT, factor nuclear de células T activadas; NF-kB, factor nuclear kappa B; MTF, factor de transcripción de respuesta de metales; PPAR, receptores activados por la proliferación de peroxisomas; PXR, receptor de pregnano X; RAR, receptor de ácido retinoico; RXR, receptor X de retinoide; SREBP, proteínas de unión a elementos regulados por esteroides; USF, factor estimulante río arriba; VDR, receptor de vitamina D.

peroxisomas (PPAR, por sus siglas en inglés), receptor X hepático (LXR, por sus siglas en inglés), receptor farnesoide X (FXR, por sus siglas en inglés) y receptor de vitamina D (VDR, por sus siglas en inglés).

Efecto de los ácidos grasos de la dieta

Los ácidos grasos de la dieta pueden tener efectos regulatorios a través del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB, por sus siglas en inglés), ya que este factor de transcripción puede interactuar con genes específicos cuyos productos participan en procesos inflamatorios (Pahl, 1999; De Martin et al., 2000). Los ácidos grasos saturados activan el factor NF-kB, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular; por el contrario, los ácidos grasos poliinsaturados inhiben la activación de NF-kB (Bellido et al., 2004). Se ha demostrado que los ácidos grasos ω -3 mejoran las funciones cardíaca y

cognitiva y disminuyen la presión sanguínea. El consumo de estos ácidos junto con el ejercicio promueve una mejor respuesta antiinflamatoria (Innes y Calder, 2020).

De manera específica, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω -3, como el ácido eicosapentaenoico (20:5 n-3, EPA) y el ácido docosahexaenoico (22:6 n-3, DHA), se incorporan a los fosfolípidos de la membrana celular una vez ingeridos en la dieta. Posteriormente, son liberados por lipooxigenasas y ciclooxigenasas, lo cual genera compuestos antiinflamatorios y citoprotectores. Su relevancia médica se basa, entonces, en la prevención o tratamiento de patologías (Troesch et al., 2020).

La propiedad antiinflamatoria se da a través de la generación de agentes antiinflamatorios o por el bloqueo de agentes proinflamatorios. Por ejemplo, la formación de citocinas inflamatorias puede estar regulada a nivel genético, ya que se ha demostrado que la expresión de los genes que codifican para citocinas y moléculas de adhesión celular se reduce en la presencia de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (Calder, 2017).

Se ha observado que los ácidos DHA y EPA interactúan con los factores de transcripción PPAR, HNF-4, LXR, receptor X de retinoides (RXR, de sus siglas en inglés), y con la proteína 1 de unión a los elementos regulatorios de esteroides (SREBP-1c, por sus siglas en inglés), lo cual da respuestas reguladoras sobre la expresión de un gran número de genes que modulan una amplia gama de procesos celulares implicados en el metabolismo de los lípidos y glucosa y en las respuestas metabólicas al ayuno y la inflamación (Caputo et al., 2011; Roche, 2006).

El ácido DHA se relaciona con la protección del sistema nervioso, ya que una vez que el factor PPAR- γ se activa, disminuye la producción de citocinas inflamatorias, como la IL-2 (Kong et al., 2010). También se ha demostrado que DHA puede inhibir, en una relación dosis-respuesta, la expresión del mRNA de CD4 y CD25 de las células T reguladoras, que no son más que linfocitos T que regulan o suprimen otras células del sistema inmune. Su acción controla las respuestas de los antígenos, lo cual ayuda a prevenir enfermedades autoinmunes (Yessoufou et al., 2009).

Por su parte, el ácido EPA tiene un mayor campo de acción, pues puede modular los siguientes factores de transcripción: FXR, LXR, RN, HNF-4- α y PPAR. Por lo tanto, tiene la capacidad de modular el metabolismo de lípidos y carbohidratos (Lee, A. H. et al., 2008). En casos de esteatosis hepática, este ácido es capaz de disminuir el grado de esta condición, independientemente de su interacción con el factor PPAR- α , lo cual sugiere que hay una menor captación de ácidos grasos y una mayor hidrólisis de triglicéridos intrahepáticos (Tanaka et al., 2010).

El ácido EPA también reduce el tamaño de vacuolas de grasa en los adipocitos, debido a que disminuye la expresión de PPAR- γ (Manickam et al., 2010) y aumenta la expresión del gen de la lipasa, lo que acelera la movilización de triglicéridos desde los adipocitos (Manickam et al., 2010). También disminuye la expresión del gen de la enzima

hidroximetilglutaril-coA reductasa, clave en la síntesis de colesterol y en la expresión de los genes del receptor de LDL. De igual forma, muestra una reducción de los síntomas de la caquexia (Barber et al., 1999).

Por otro lado, el EPA también reduce la síntesis de las citocinas IL-1 e IL-6 y del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés); después de dos meses de ingesta de EPA, no obstante, los pacientes muestran un discreto aumento de peso (Colomer et al., 2007).

Efecto de los carbohidratos

Los carbohidratos pueden modular genes a través de la proteína de unión al elemento de respuesta a los carbohidratos (ChREBP, por sus siglas en inglés), cuya activación ocurre por altos niveles de glucosa y metabolitos (glucosa-6-fosfato, xilulosa-5-fosfato, fructosa-1,6-bisfosfato). El hígado es el órgano encargado de hacer que se expresen enzimas que participan en la lipogénesis o glucogénesis (Yamashita et al., 2001), lo que sugiere que ChREBP puede tener una importante función en la patogénesis de enfermedades metabólicas (Lei et al., 2020).

Los modelos *in vivo* indican que el silenciamiento en la expresión de ChREBP no sólo conduce a la falta de inducción de los genes *LPK*, *FAS* y *ACC* en respuesta a la glucosa, sino que también causa una reducción significativa en la síntesis de lípidos (Denechaud et al., 2008; Iizuka y Horikawa, 2008).

En ratón *ob/ob*, también conocido como ratón *Lep^{ob}*, la expresión hepática de ChREBP se incrementa notablemente, tanto en condiciones de ayuno como de alimentación. Bajo condiciones normales de alimentación, la proteína ChREBP y el factor de transcripción SREBP-1C se incrementan de forma considerable, lo cual sustenta el hecho de que estos dos factores de transcripción contribuyen a la alta tasa de lipogénesis, que a su vez conduce al desarrollo de esteatosis hepática en estos ratones. Sin embargo, en condiciones de ayuno se aumenta sólo la expresión de ChREBP, lo que sugiere que ChREBP, por sí misma, puede ser responsable del aumento en la tasa de lipogénesis después de 24 horas de ayuno en estos animales (McCarthy y Rinella, 2012).

Junto con ChREBP y LXR, la proteína SREBP-1C participa en la regulación de la homeostasis lipídica y glucídica, cuya activación regula genes implicados en la síntesis *de novo* —síntesis de moléculas complejas a partir de moléculas simples— de los ácidos grasos. El factor de transcripción SREBP-1C es uno de los tres miembros de la familia de SREBP que son codificados por el mismo gen *SREBP-1*. Éste se sintetiza como proteína de membrana en el retículo endoplásmico, para posteriormente ser activado por proteólisis en el aparato de Golgi, donde después, en su forma madura, emigra al núcleo (Moldavski et al., 2021).

El factor SREBP-1C, además de estar controlado por factores hormonales y nutritivos, está controlado por el factor LXR. La transcripción, el procesamiento proteolítico y la cantidad

de SREBP-1c están controlados por la insulina, la cual se encarga de inhibir la acción represora de la leptina sobre la transcripción de las proteínas SREBP (Bonzón, 2007).

El control transcripcional de SREBP-1c requiere a su vez del receptor LXR, el cual es un miembro de la familia de receptores nucleares y está estrechamente relacionado con receptores nucleares como PPAR, FXR y RXR. Los receptores LXR son importantes reguladores de colesterol, ácidos grasos y homeostasis de glucosa. SREBP-1c es un blanco directo de LXR, ya que en la presencia de un antagonista de LXR la transcripción del gen *SREBP-1c* se incrementa de manera importante por la insulina, mientras que en la ausencia de un antagonista se bloquea la activación de transcripción (Cariello et al., 2021).

El estado nutricional es un importante regulador de SREBP-1c en hígado, tejido adiposo blanco y músculo esquelético. Su expresión disminuye con el ayuno y se incrementa por la ingesta de carbohidratos, a consecuencia del aumento de la glucemia y de la insulinemia (Horton et al., 1998). Sin embargo, se ha demostrado que, en respuesta a carbohidratos, se requiere la acción sinérgica tanto de SREBP-1c como ChREBP para regular los genes glucolíticos y lipogénicos (Dentin et al., 2004), ya que se ha observado, en ratones *knock out* sometidos a una dieta en carbohidratos, que sólo se induce una disminución del 50% en la síntesis de ácidos grasos, lo que sugiere que la actividad de SREBP-1c no parece ser suficiente para estimular la expresión total de estos genes (Liang et al., 2002).

Por otra parte, las dietas altas en grasas saturadas (Lin et al., 2005) y en fructosa (Nagai et al., 2009) aumentan la respuesta lipogénica en el hígado, a través de la activación de SREBP-1c mediada por el coactivador PGC-1 β , mientras que los ácidos grasos poliinsaturados producen el efecto contrario (Lee, J. N. et al., 2008).

Factores de transcripción PPAR

Los factores de transcripción PPAR fueron el primer tipo de receptores nucleares descubiertos en los años ochenta (Xu et al., 1999). Los PPAR son un ejemplo bien conocido de cómo los ácidos grasos libres controlan la expresión de los genes (Zhou et al., 1998; Desvergne y Wahli, 1999).

Los PPAR regulan el metabolismo de la glucosa, lípidos y lipoproteínas; su activación ocurre a través de ligandos naturales derivados de los lípidos de la dieta, como ácidos grasos libres, eicosanoides y sus derivados, como el ácido araquidónico y prostaglandinas, derivados a su vez de las vías de la lipoxigenasa y ciclooxigenasa. Sin embargo, también pueden ser activados por ligandos sintéticos, como los fibratos, las glitazonas y los antiinflamatorios no esteroideos (Shi et al., 2020).

La activación de los receptores PPAR por diversas clases de compuestos ha permitido evidenciar la implicación de estos receptores en la diferenciación celular (sobre todo en los adipocitos) y en el metabolismo de la glucosa y mediadores de la inflamación, donde se ha demostrado que su activación ejerce efectos antiinflamatorios y antiateroescleróticos.

Esto ha dado lugar a la utilización clínica de agentes farmacológicos que actúan como ligandos de los PPAR. Por ejemplo, los fibratos que son ligandos de los receptores PPAR α son utilizados como hipolipemiantes, y las glitazonas que son ligandos de los receptores PPAR γ , como antidiabéticos (Alemán et al., 2004).

Las glitazonas o tiazolidinedionas (TZD), conocidas por su acción sensibilizadora a insulina, corrigen la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina. Actualmente, la rosiglitazona y la pioglitazona, dos tipos de TZD, se encuentran autorizadas para uso terapéutico en el tratamiento de la diabetes. Los llamados fibratos se han utilizado durante las últimas cuatro décadas como agentes hipolipemiantes, ya que disminuyen significativamente los niveles de triglicéridos sanguíneos, incrementan la síntesis de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) y disminuyen moderadamente los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés). Los fibratos más utilizados son el bezafibrato, el gemfibrozil, el fenofibrato y, recientemente, el GW7647 (Nanjan et al., 2018).

La activación de los PPAR γ tiene un efecto directo sobre el tejido adiposo, que disminuye los ácidos grasos circulantes, lo que ocasiona a su vez una disminución de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, ya que éstos son los responsables de captar la glucosa sanguínea (Janani y Ranjitha, 2015).

En modelos animales a los cuales se les indujo obesidad y diabetes tuvieron niveles elevados de mRNA de PPAR γ hepático, los cuales se han relacionado con la aparición de esteatosis hepática (Cheung y Sanyal, 2008). Se ha observado que, en algunas infecciones producidas por el virus de la hepatitis C, también es común la presencia de este padecimiento (Kim et al., 2007).

Investigaciones reportan que los niveles de mRNA y PPAR γ son significativamente más altos en pacientes obesos con hígado graso no alcohólico, en comparación con controles magros (Pettinelli y Videla, 2011).

Conclusión

La nutrigenómica se basa en el entendimiento de cómo determinados nutrimentos pueden afectar la expresión de los genes directa o indirectamente, y esto en parte se debe a que diversos factores de transcripción regulan diversos genes involucrados en la homeostasis en el organismo, lo que hace pensar que un desequilibrio en la interacción gen-nutrimento incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas.

Referencias

- Alemán, G., Torres, N. y Tovar, A. R. (2004). Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARS) en el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina. *Revista de Investigación Clínica*, 56(3), 351-367. <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=23583>
- Barber, M. D., Ross, J. A., Voss, A. C., Tisdale, M. J. y Fearon, K. C. (1999). The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*, 81(1), 80-86. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690654>
- Barrdahl, M., Rudolph, A., Hopper, J. L., Southey, M. C., Broeks, A., Fasching, P. A., Beckmann, M. W., Gago-Domínguez, M., Castelao, J. E., Guénel, P., Truong, T., Bojesen, S. E., Gapstur, S. M., Gaudet, M. M., Brenner, H., Arndt, V., Brauch, H., Hamann, U., Mannermaa, ... y Chang-Claude, J. (2017). Gene-environment interactions involving functional variants: results from the Breast Cancer Association Consortium. *International Journal of Cancer*, 141(9), 1830-1840. <https://doi.org/10.1002/ijc.30859>
- Bellido, C., López-Miranda, J., Blanco-Colio, L. M., Pérez-Martínez, P., Muriana, F. J., Martín-Ventura, J. L., Marín, C., Gómez, P., Fuentes, F., Egido, J. y Pérez-Jiménez, F. (2004). Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6), 1487-1491. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1487>
- Bonzón Kulichenko, E. (2007). *Acciones lipostáticas de la leptina actuando vía sistema nervioso central: mecanismos moleculares en el hígado y en el tejido adiposo blanco. Efecto de la resistencia central a la leptina*. Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha. <http://hdl.handle.net/10578/970>
- Calder, P. C. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 45(5), 1105-1115. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>
- Caputo, M., Zirpoli, H., Torino, G. y Tecce, M. F. (2011). Selective regulation of UGT1A1 and SREBP-1c mRNA expression by docosahexaenoic, eicosapentaenoic, and arachidonic acids. *Journal of Cellular Physiology*, 226(1), 187-193. <https://doi.org/10.1002/jcp.22323>
- Cariello, M., Piccinin, E. y Moschetta, A. (2021). Transcriptional regulation of metabolic pathways via lipid-sensing nuclear receptors PPARs, FXR, and LXR in NASH. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 11(5), 1519-1539. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.01.012>
- Cheung, O. y Sanyal, A. J. (2008). Abnormalities of lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in Liver Disease*, 28(4), 351-359. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091979>

- Colomer, R., Moreno-Nogueira, J. M., García-Luna, P. P., García-Peris, P., García-de-Lorenzo, A., Zarazaga, A., Quecedo, L., del Llano, J., Usán, L. y Casimiro, C. (2007). N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *British Journal of Nutrition*, 97(5), 823-831. <https://doi.org/10.1017/S000711450765795X>
- De Martin, R., Hoeth, M., Hofer-Warbinek, R. y Schmid, J. A. (2000). The transcription factor NF- κ B and the regulation of vascular cell function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(11), e83-e88. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.11.e83>
- Denechaud, P. D., Dentin, R., Girard, J. y Postic, C. (2008). Role of ChREBP in hepatic steatosis and insulin resistance. *FEBS Letters*, 582(1), 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.07.084>
- Dentin, R., Pégorier, J. P., Benhamed, F., Foufelle, F., Ferré, P., Fauveau, V., Magnuson, M. A., Girard, J. y Postic, C. (2004). Hepatic glucokinase is required for the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c on glycolytic and lipogenic gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, 279(19), 20314-20326. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312475200>
- Desvergne, B. y Wahli, W. (1999). Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews*, 20(5), 649-688. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.5.0380>
- Horton, J. D., Bashmakov, Y., Shimomura, I. y Shimano, H. (1998). Regulation of sterol regulatory element binding proteins in livers of fasted and refed mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(11), 5987-5992. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.11.5987>
- Iizuka, K. y Horikawa, Y. (2008). ChREBP: a glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome. *Endocrine Journal*, 55(4), 617-624. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K07E-110>
- Innes, J. K. y Calder, P. C. (2020). Marine omega-3 (n-3) fatty acids for cardiovascular health: an update for 2020. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1362. <https://doi.org/10.3390/ijms21041362>
- Janani, C. y Kumari, B. R. (2015). PPAR gamma gene—a review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 9(1), 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.015>
- Kim, K. H., Hong, S. P., Kim, K., Park, M. J., Kim, K. J. y Cheong, J. (2007). HCV core protein induces hepatic lipid accumulation by activating SREBP1 and PPAR γ . *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 355(4), 883-888. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.02.044>
- Kong, W., Yen, J. H., Vassiliou, E., Adhikary, S., Toscano, M. G. y Ganea, D. (2010). Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation and *in vitro* and *in vivo* expression of the IL-12 cytokine family. *Lipids in Health and Disease*, 9(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-12>

- Lee, A. H., Scapa, E. F., Cohen, D. E. y Glimcher, L. H. (2008). Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science*, 320(5882), 1492-1496. <https://doi.org/10.1126/science.1158042>
- Lee, J. N., Zhang, X., Feramisco, J. D., Gong, Y. y Ye, J. (2008). Unsaturated fatty acids inhibit proteasomal degradation of Insig-1 at a postubiquitination step. *Journal of Biological Chemistry*, 283(48), 33772-33783. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806108200>
- Lei, Y., Zhou, S., Hu, Q., Chen, X. y Gu, J. (2020). Carbohydrate response element binding protein (ChREBP) correlates with colon cancer progression and contributes to cell proliferation. *Scientific Reports*, 10(1), 4233. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60903-9>
- Liang, G., Yang, J., Horton, J. D., Hammer, R. E., Goldstein, J. L. y Brown, M. S. (2002). Diminished hepatic response to fasting/refeeding and liver X receptor agonists in mice with selective deficiency of sterol regulatory element-binding protein-1c. *Journal of Biological Chemistry*, 277(11), 9520-9528. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111421200>
- Lin, J., Yang, R., Tarr, P. T., Wu, P. H., Handschin, C., Li, S., Yang, W., Pei, L., Uldry, M., Tontonoz, P., Newgard, C. B. y Spiegelman, B. M. (2005). Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 β coactivation of SREBP. *Cell*, 120(2), 261-273. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.043>
- Manickam, E., Sinclair, A. J. y Cameron-Smith, D. (2010). Suppressive actions of eicosapentaenoic acid on lipid droplet formation in 3T3-L1 adipocytes. *Lipids in Health and Disease*, 9, 1-8. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-57>
- McCarthy, E. M. y Rinella, M. E. (2012). The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(3), 401-409. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.10.007>
- Moldavski, O., Zushin, P. H., Berdan, C. A., Van Eijkeren, R. J., Jiang, X., Qian, M., Ory, D. S., Covey, D. F., Nomura, D. K., Stahl, A., Weiss, E. J. y Zoncu, R. (2021). 4 β -Hydroxycholesterol is a prolipogenic factor that promotes SREBP1c expression and activity through the liver X receptor. *Journal of Lipid Research*, 62, 100051. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100051>
- Müller, M. y Kersten, S. (2003). Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Reviews Genetics*, 4(4), 315-322. <https://doi.org/10.1038/nrg1047>
- Nagai, Y., Yonemitsu, S., Erion, D. M., Iwasaki, T., Stark, R., Weismann, D., Dong, J., Zhang, D., Jurczak, M. J., Löffler, M. G., Cresswell, J., Yu, X. X., Murray, S. F., Bhanot, S., Monia, B. P., Bogan, J. S., Samuel, V. y Shulman, G. I. (2009). The role of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 β in the pathogenesis of fructose-induced insulin resistance. *Cell Metabolism*, 9(3), 252-264. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.01.011>

- Nanjan, M. J., Mohammed, M., Kumar, B. P. y Chandrasekar, M. J. N. (2018). Thiazolidinediones as antidiabetic agents: a critical review. *Bioorganic Chemistry*, 77, 548-567. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
- Pacheco, D. (2006). *Bioquímica médica*. Limusa.
- Pahl H. L. (1999). Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene*, 18(49), 6853-6866. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203239>
- Pérez, G., Gómez, C. y Orozco, E. (2000). Expresión y regulación génica. En: Orozco, E. y P. Gariglio (eds.), *Genética y biología molecular* (pp. 39-57). Limusa.
- Pettinelli, P. y Videla, L. A. (2011). Up-regulation of PPAR- γ mRNA expression in the liver of obese patients: an additional reinforcing lipogenic mechanism to SREBP-1c induction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), 1424-1430. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2129>
- Roche, H. M. (2006). Nutrigenomics—new approaches for human nutrition research. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 86(8), 1156-1163. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2484>
- Sanderson, I. R. y Naik, S. (2000). Dietary regulation of intestinal gene expression. *Annual Review of Nutrition*, 20(1), 311-338. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.20.1.311>
- Shi, Y., Zou, Y., Shen, Z., Xiong, Y., Zhang, W., Liu, C. y Chen, S. (2020). Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2612. <https://doi.org/10.3390/ijms21072612>
- Silveira Rodríguez, M. B., Monereo Megías, S. y Molina Baena, B. (2003). Alimentos funcionales y nutrición óptima: ¿cerca o lejos? *Revista Española de Salud Pública*, 3(77), 317-331. <http://dx.doi.org/10.1590/S1135-57272003000300003>
- Tanaka, N., Zhang, X., Sugiyama, E., Kono, H., Horiuchi, A., Nakajima, T., Kanbe, H., Tanaka, E., Gonzalez, F. J. y Aoyama, T. (2010). Eicosapentaenoic acid improves hepatic steatosis independent of PPAR α activation through inhibition of SREBP-1 maturation in mice. *Biochemical Pharmacology*, 80(10), 1601-1612. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.031>
- Troesch, B., Eggersdorfer, M., Laviano, A., Rolland, Y., Smith, A. D., Warnke, I., Weimann, A. y Calder, P. C. (2020). Expert opinion on benefits of long-chain omega-3 fatty acids (DHA and EPA) in aging and clinical nutrition. *Nutrients*, 12(9), 2555. <https://doi.org/10.3390/nu12092555>
- Tropp, B. E. (2008). *Molecular biology*. Jones & Bartlett Publishers.
- Xu, E. H., Lambert, M. H., Montana, V. G., Parks, D. J., Blanchard, S. G., Brown, P. J., Stermbach, D. D., Lehman, J. M., Wisely, G. B., Wilson, T. M., Kmiewer, S. A. y Miburn, M. W. (1999). Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Molecular Cell*, 3(3), 397-403. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80467-0](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80467-0)

- Yamashita, H., Takenoshita, M., Sakurai, M., Bruick, R. K., Henzel, W. J., Shillinglaw, W., Arnot, D. y Uyeda, K. (2001). A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(16), 9116-9121. <https://doi.org/10.1073/pnas.161284298>
- Yessoufou, A., Plé, A., Moutairou, K., Hichami, A. y Khan, N. A. (2009). Docosahexaenoic acid reduces suppressive and migratory functions of CD4CD25 regulatory T-cells. *Journal of Lipid Research*, 50(12), 2377-2388. <https://doi.org/10.1194/jlr.M900101-JLR200>
- Zhou, Y. T., Shimabukuro, M., Wang, M. Y., Lee, Y., Higa, M., Milburn, J. L., Newgard, C. B. y Unger, R. H. (1998). Role of peroxisome proliferator-activated receptor α in disease of pancreatic β cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(15), 8898-8903. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.15.8898>