



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS**

**FACULTAD DE NUTRICIÓN**

**ANÁLISIS DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES  
EN ALIMENTOS RECOMENDADOS Y NO DE LA DIETA DE LOS  
MEXICANOS Y SU RELACIÓN CON SNPS ASOCIADOS CON  
ATEROSCLEROSIS**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**LICENCIADO EN NUTRICIÓN**

P R E S E N T A

**DEBORA JIMENEZ DIAZ**

DIRECTOR

**Dr. Heriberto Manuel Rivera**

SINODALES:

**Dra. Leonor Pérez Martínez**

**Dra. Leticia Vega Alvarado**

**LN. Mariela López Martínez**

**Mtra. Gabriela Añorve Valdez**

**Mtra. Ana Lucia Rodríguez Ríos**

CUERNAVACA, MORELOS JUNIO, 2024

## **AGRADECIMIENTOS**

Con gran emoción, dedico este trabajo a cada persona que ha estado a mi lado en este viaje y ha confiado plenamente en mí. A mis amadas mamá Lucía y mamá Reyna: ustedes son el sólido pilar de este proyecto y mi mayor fuente de motivación. Sin su inquebrantable apoyo, ningún logro habría sido posible. A mis queridos perrhijos: Jupiter, Dexie, Spanky, Chiquilín y Epi, les agradezco por regalarme su amor incondicional en cada momento y por hacerme sentir acompañada cada vez que llego a casa

Expreso mi profundo agradecimiento al Laboratorio por su invaluable orientación y por impulsar mi desarrollo académico e intelectual. Al Dr. Manuel, le agradezco sinceramente por brindarme la oportunidad de realizar mi estancia en el laboratorio, por su infinita paciencia y por su constante apoyo en mi proceso de crecimiento académico. Su dedicación y acompañamiento han sido fundamentales; sin sus palabras y correcciones precisas, no habría podido alcanzar esta tan anhelada meta. Gracias por su guía y todos sus consejos, que llevaré siempre grabados en mi memoria a lo largo de mi futuro profesional.

A cada miembro de mi familia académica en el laboratorio: Lessly, Armando <3, Andrea, Lizet, Mariana, Karla, Monch, Nidi, Raz <3 y Erick Cuevas Fernández <3. Gracias por estar siempre presentes en los momentos buenos y malos; estoy profundamente feliz de haber compartido cada instante con ustedes. Los amo.

A todas las personas que han llegado a mi vida durante este tiempo y con quienes he tenido el privilegio de encontrarme, les agradezco por mostrarme la belleza de la existencia y por enriquecer mi camino con su presencia.

Y, por último, pero no menos importante, agradezco a mí por el esfuerzo y la dedicación invertidos en este proyecto. Por cada obstáculo superado, cada lágrima derramada, cada sonrisa compartida, cada fracaso convertido en lección y cada éxito alcanzado. Reconozco mi incansable perseverancia, capacidad de superación, fuerza de voluntad, valentía y el inextinguible deseo de seguir aprendiendo y creciendo. A esta tesis, le doy las gracias por ampliar mis conocimientos y mejorar mi forma de proceder, por enseñarme la importancia de la paciencia y por ayudarme a crecer en el aspecto más trascendental de todos: la vida.

**“Un pájaro posado en un árbol nunca tiene miedo de que la rama se rompa, porque su confianza no está en la rama sino en sus propias alas.”**

## RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares representan una carga significativa para los sistemas de salud, siendo la aterosclerosis la principal causa. Esta condición, caracterizada por la acumulación de lípidos en las arterias, puede desencadenar eventos fatales como infartos y accidentes cerebrovasculares. Factores modificables y no modificables influyen en su desarrollo, incluyendo polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) heredados en conjunto, que aún no se han explorado completamente en relación con esta enfermedad. En este estudio se propone analizar la relación entre los compuestos bioactivos presentes en la dieta de la población mexicana y los SNPs asociados con la aterosclerosis mediante el programa SNP-FS. Se emplea una perspectiva metabólica, considerando el contexto celular y la diversidad genética. La investigación se centra en identificar compuestos bioactivos en alimentos consumidos en México, utilizando datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2018 para distinguir alimentos recomendados y no recomendados a través del algoritmo NUTRILOT. También se busca proporcionar recomendaciones alimentarias para contribuir a la prevención de esta enfermedad en la población mexicana.

## INDICE GENERAL

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	3
2.1. Aterosclerosis.....	3
2.2. Diagnóstico.....	6
2.3. Biomarcadores.....	7
2.4. Polimorfismos de un solo nucleótido.....	8
2.5. Estudios de Asociación del Genoma Completo.....	10
2.6. Desequilibrio de Ligamiento.....	11
2.7. Nutrición de Precisión .....	13
2.8. Matemáticas Discretas.....	14
2.9. Nutrigenómica.....	13
2.10 Compuestos Bioactivos.....	14
2.11. ENSANUT .....	15
2.12. Guías alimentarias para la prevención de aterosclerosis .....	17

3. Justificación.....	22
4. Pregunta de Investigación.....	23
5. Hipótesis.....	23
6. Objetivo general.....	23
6.1. Objetivos Específicos.....	24
7. Metodología.....	25
8. Resultados.....	43
9. Discusión.....	66
10. Conclusión.....	75
11. Perspectivas.....	76
12. Bibliografía.....	77

<p><b>LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS Y ABREVIATUR</b></p> <p>ACAT: Acetil-CoA acetiltransferasa mitocondrial</p>	<p>ADN: Ácido Desoxiribonucleico</p>
<p>ACC: Colegio Americano de Cardiología</p>	<p>AHA: Asociación Americana del Corazón</p>
<p>APOB: A lipoproteína B</p>	<p>ARN: Ácido Ribonucleico</p>
<p>ARNm: Ácido Ribonucleico Mensajero</p>	<p>AKT: Proteína cinasa B</p>
<p>ASVG: Búsqueda Avanzada de Variantes Genéticas</p>	<p>ASCVD: Enfermedad Cardiovascular aterosclerótica</p>
<p>AT: Aterosclerosis</p>	<p>CB: Compuesto Bioactivo</p>
<p>CE: Células Endoteliales</p>	<p>CML: Células Musculares Lisas</p>
<p>CT: Colesterol Total</p>	<p>DAB: Diferencia de la frecuencia del Alelo A Y B</p>
<p><u>DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension</u></p>	<p>DL: Desequilibrio de Ligamiento</p>

ECV: Enfermedades Cardiovasculares	ENSANUT: Encuesta Nacional De Salud y Nutrición
ESC: Sociedad Europea de Cardiología	GWAS: Estudios de Asociación del Genoma Completo
HDL: Lipoproteínas de Alta densidad	hsPCR: Proteína C Reactiva de alta sensibilidad
HMGCR: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa	HUVEC: Células Endoteliales de Vena de Cordón Umbilical Humano
IL: Interleucina	IAS: Índice de alimentación saludable
INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía	MAPK: Proteína Quinasa Activada por Mitógeno
MMP: Metaloproteinasas	NOS3: Óxido Nítrico Sintasa 3
ON: Óxido Nítrico	OMS: Organización Mundial de la Salud
PA: Frecuencia del Alelo A	PB: Frecuencia del Alelo B
PI3K: Fosfatidilinositol-3-cinasa	RAF: Proteína cinasa serina/treonina protooncogén RAF
RAS: Proteína tipo Ras 1	PKA: Proteína cinasa A

SNPS: Polimorfismos de un solo nucleótido	STAT: Transductor de señales y activador de la transcripción
SREBP: Proteína de unión a elementos reguladores de esteroides	TYK2: Tirosina Kinasa No Receptora 2
TG: Triglicéridos	TRPV1: Receptor de potencial transitorio V1
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad	

## LISTA DE TABLAS

**Tabla 1.** SNPs que se heredan en conjunto con los de referencia.

**Tabla 2.** Propuesta de alimentos recomendados específicos para mexicanos.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Aterosclerosis

**Figura 2.** Polimorfismos de un solo nucleótido

**Figura 3.** Algoritmo de minería de datos SNP-FS

**Figura 4.** Algoritmo de minería de datos NUTRIPLOT

**Figura 5.** índice de Alimentación Saludable

**Figura 6.** Guías de Práctica clínica para la prevención de AT, ECV.

**Figura 7.** Desequilibrio de Ligamiento del SNP rs31778

**Figura 8.** Desequilibrio de Ligamiento del SNP rs34725611

**Figura 9.** Desequilibrio de Ligamiento del SNP rs1549758

**Figura10.** Desequilibrio de Ligamiento de los SNP controles rs11669576 y rs138454333

**Figura 11.** Producción NO a través de NOS3

**Figura 12.** Cascada de señalización del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 4

**Figura 13.** Cascada de señalización de la proteína cinasa no receptora.

**Figura 14.** Hemostasis de colesterol mediado por el receptor de lipoproteínas de baja densidad.

**Figura 15.** CB asociados a SNPs relacionados a AT

**Figura 16.** CBs identificados por SNP

**Figura 17.** Alimentos que contiene los CBs previamente identificados.

**Figura 18.** FC de los grupos de alimentos recomendados y no.

**Figura 19.** FC de los alimentos que pertenecen a los recomendados que contienen CBs de acuerdo con ENSANUT 2018

**Figura 20.** FC de los alimentos que pertenecen a los recomendados que contienen CBs de acuerdo con ENSANUT 2018

**Figura 21.** FC de los alimentos no recomendados

**Figura 22.** Índice de Alimentación Saludable.

**Figura 23.** CBs seleccionados que ejercen su función sobre las vías metabólicas involucradas con cada SNP asociado a AT

## INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis (AT) es una enfermedad que se caracteriza por la acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDLs) en el espacio subendotelial de los vasos sanguíneos, que eventualmente resulta a la formación de una placa ateromatosa. Varios aspectos contribuyen a la formación de esta placa: i) la desregulación del metabolismo lipídico, ii) los niveles de colesterol en el plasma, iii) la disfunción endotelial y iv) la inflamación. Se ha invertido una gran cantidad de recursos para descifrar los diferentes actores que controlan los mecanismos moleculares que conducen a la formación de la placa (1). Describir los mecanismos implicados en el desarrollo de la AT a través de la identificación de biomarcadores genéticos y el papel biológico de cada uno de ellos plantea la posibilidad de implementar estrategias de prevención a través del diagnóstico temprano. La AT es la principal causa de enfermedades cardiovasculares (ECV) y accidente cerebrovascular (ACV) a nivel mundial (2). En México, las ECV son la principal causa de muerte, tanto en hombres como en mujeres, según lo reportado por el INEGI en 2022 (3). Desafortunadamente, mucho de este esquema epidemiológico se debe a que en la actualidad el diagnóstico se realiza en etapas tardías. Lo anterior plantea la necesidad de desarrollar herramientas que promuevan su prevención. En el Laboratorio de Biología de Sistemas y Medicina Traslacional de la Facultad de Nutrición de la UAEM se está consciente de esta problemática y esto ha servido como eje para identificar polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) o marcadores genéticos como estrategia para incidir en el diagnóstico temprano de la AT (4).En

conjunto con los marcadores genéticos, es importante hacer modificaciones en el estilo de vida y alimentación para la prevención de la AT (5). Con lo anterior, es importante analizar sustancias con actividad biológica o compuestos bioactivos (CBs) que modulen procesos metabólicos relacionados con variantes genéticas. Esto es relevante porque permite conocer alimentos que contengan estos CBs y sean introducidos como una recomendación alimentaria para una población específica. Esto no es nuevo, ya que existe una gran cantidad de estudios que reportan el efecto de CBs presentes en alimentos sobre los perfiles de expresión genética en modelos de enfermedades crónico-degenerativas (6) (7) (8). La mezcla compleja de CBs tienen un efecto directo sobre la expresión génica, como, por ejemplo, modulan la actividad de un factor de transcripción después de ser metabolizadas, o estimulan una cascada de transducción de señales (9). La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018 ofrece información valiosa para este proyecto al proporcionar datos detallados sobre cómo está conformada la alimentación de la población mexicana a través de la Frecuencia de Consumo de Alimentos (FCA). Este análisis proporciona una visión completa de los alimentos consumidos, clasificándolos como recomendables o no recomendables.

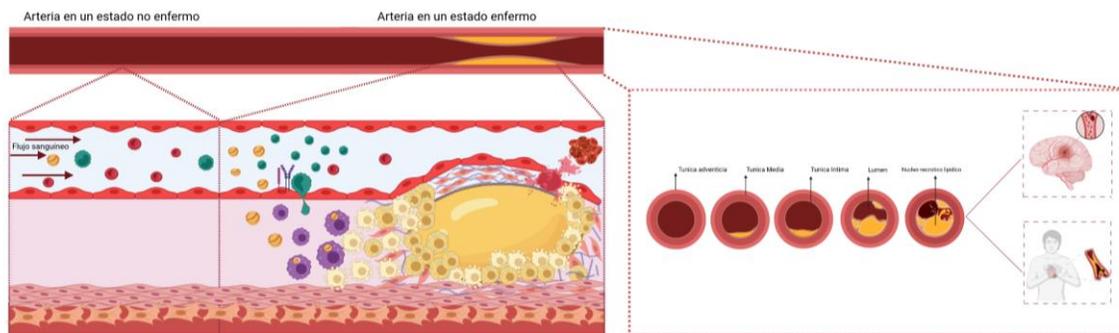
## **ANTECEDENTES**

### **Aterosclerosis**

Las ECV son la principal causa de mortalidad en el mundo con 17.9 millones de muertes al año, lo que representan el 32% de todas las muertes mundiales de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2019. En los países con bajos ingresos, la incidencia de ECV están por debajo de enfermedades transmisibles como afecciones neonatales e infecciones de las vías respiratorias. En países de medio y altos ingresos, las incidencias de las ECV ocupan los primeros lugares (10). En México es la primera causa de muerte tanto en hombres como en mujeres según lo reportado por el INEGI en el 2022 (3). La AT es la principal causa de las ECV, la cual se define como una enfermedad crónica inflamatoria que afecta vasos sanguíneos como arterias de grande y mediano tamaño (11) (12). Las arterias suministran sangre a los tejidos y están expuestas a alta presión, y sus paredes son gruesas en comparación a otros vasos sanguíneos. Sus paredes están compuestas por 3 capas: la túnica íntima que está conformada por células endoteliales ancladas a la lámina basal delgada (tejido conectivo) y una capa subendotelial de fibras de colágeno, la túnica media que contiene células musculares lisas (CML) y una red de fibras de elastina y colágeno, las cuales regulan el tono vascular, y por último, la túnica adventicia, que es la más externa y contiene terminaciones nerviosas, tejido adiposo perivascular y tejido conectivo (13) (14) . La formación de lesiones ateroscleróticas tiene lugar en localidades arteriales específicas, como en los

puntos de bifurcación o en las zonas de alta curvatura del vaso, donde se produce una alteración en el flujo sanguíneo. Como resultado de este flujo turbulento, las células endoteliales son afectadas tanto estructural como funcionalmente de manera dramática, lo que repercute directamente en la integridad y función del endotelio (15). La formación de lesiones también se debe a acumulación de lípidos en la capa interna de la arteria (túnica íntima), lo cual conduce a la aparición de células espumosas. Esto desencadena una respuesta inflamatoria local y provoca la migración y proliferación de diversos tipos de células, como macrófagos, CML, linfocitos, neutrófilos y células dendríticas, que desempeñan un papel fundamental en la progresión de la lesión y en la creación de la placa ateromatosa. El crecimiento de la placa implica procesos como la apoptosis de CML, la síntesis de la matriz extracelular de estas células, la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), la remodelación arterial, la ruptura de la capa fibrosa y la formación de coágulos sanguíneos (trombosis), seguidos de necrosis y calcificación (16) (17) (18). La placa tiende a desarrollarse en etapas tempranas de la vida, progresando con la edad, sin embargo, la tasa de progresión es variable debido a que su naturaleza es compleja, es decir, depende de factores genéticos, ambientales y de comportamiento. Tiene una fase asintomática prolongada hasta la manifestación de los primeros síntomas clínicos a menudo en las últimas etapas de la AT. Aunque las lesiones relevantes detectadas en la práctica clínica se hacen evidentes en adultos de mediana edad, se ha demostrado que la acumulación de grasa (conocida como estrías grasas) comienza en la infancia (19). Los factores de riesgo comúnmente asociados a la enfermedad en poblaciones modernas incluyen tanto modificables

(consumo de tabaco, alcohol, obesidad, sedentarismo y alimentación) como no modificables (edad, sexo, raza y variantes genéticas) (20) (21). Figura (1).



**Figura. - 1 Aterosclerosis.** Representación de la evolución de una arteria desde un estado saludable hasta uno afectado por enfermedad. En la parte superior se muestran ambas condiciones, mientras que en la sección inferior se detalla el proceso de formación de la placa aterosclerótica. Se evidencia la acumulación de LDL en la túnica íntima, atrayendo monocitos. Tras la entrada de los monocitos, se diferencian en macrófagos, que fagocitan las LDL y se transforman en células espumosas. Estas células, finalmente, experimentan apoptosis y se combinan con CML, colágeno y matriz extracelular, dando origen al núcleo necrótico lipídico. Este núcleo posee el potencial de erosionarse, liberando un trombo o fragmento de la placa ateromatosa se desplaza hacia vasos sanguíneos de menor diámetro, obstruyéndolos y desencadenando ECV o infartos al miocardio. Imagen de elaboración propia utilizando Biorender.

## Diagnóstico

En la actualidad, en México, como parte de las herramientas de diagnóstico, se utilizan pruebas de laboratorio para medir las diferentes fracciones lipídicas. Este consta de un perfil lipídico el cual abarca LDLs, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la Apolipoproteína B100 (ApoB). Además, se emplean escalas clínicas para calcular el riesgo cardiovascular (RCV). Donde también, se utilizan varias pruebas de diagnóstico por imágenes, como la medición del calcio en las arterias coronarias (CAC) y el ultrasonido carotídeo, para evaluar la extensión, presencia y gravedad de las lesiones ateroscleróticas. También se recurre a imágenes clínicas en las etapas avanzadas de la AT, donde se emplea la angiotomografía computarizada para respaldar el diagnóstico. Sin embargo, debido a la limitada sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico para AT, en ocasiones los casos tienden a diagnosticarse en etapas avanzadas de la enfermedad o cuando ya se ha presentado un ECV o un infarto al miocardio (IM).

Considerando la limitada sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico para la AT, que a veces conlleva a diagnosticar los casos en etapas avanzadas o tras la ocurrencia de ECV o IM, se hace imperativo realizar una evaluación temprana. Esta evaluación debe tener en cuenta las características genéticas, ambientales y de comportamiento, y debe llevarse a cabo mediante la implementación de medidas preventivas y metodologías diagnósticas específicas. La detección de la AT en su fase subclínica es fundamental para poder intensificar

el tratamiento y el control de los factores de riesgo, y de esta forma disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas a ECV (22). Este enfoque temprano no solo permite una intervención eficaz, sino que también abre la puerta a la implementación estratégica de biomarcadores. Estos marcadores biológicos se convierten en herramientas cruciales en este escenario al proporcionar una evaluación predictiva, preventiva, personalizada y participativa de la AT.

## **Biomarcadores**

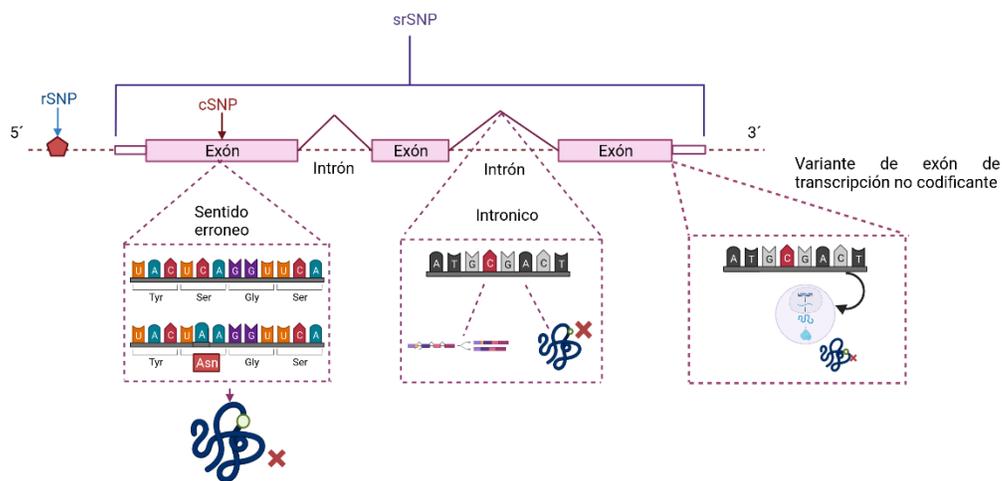
El término "biomarcador" fue acuñado en la década de 1980 y se refiere a un parámetro biológico que tiene la función de medir de manera objetiva diversos indicadores de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas a una intervención terapéutica mediante fármacos (23). En la actualidad, se exploran nuevos factores de riesgo en las vías patogénicas de la AT, tanto en forma de biomarcadores séricos como genéticos. Entre estos, destaca la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), reconocida como un marcador inespecífico de inflamación y ampliamente destacada en estas investigaciones. La hsCRP se destaca como uno de los biomarcadores séricos empleados en el diagnóstico de AT. Se clasifica como una proteína de fase aguda y se secreta tanto por células inflamatorias como vasculares presentes en la placa aterosclerótica. Su utilidad no se limita solo al ámbito de la evaluación del riesgo cardiovascular; sino también al diagnóstico de otras condiciones inflamatorias. El aumento de los niveles séricos de interleucinas (IL-6 e IL-18), ambas citoquinas proinflamatorias involucradas en el

proceso aterosclerótico también son predictivos de ECV (24). Por lo anterior resulta importante el uso de diversos biomarcadores para un diagnóstico temprano de la enfermedad. Los SNPs son marcadores moleculares de los que se obtiene información valiosa sobre la predisposición genética a ciertas patologías en diferentes fases, lo que resulta crucial para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas efectivas (25).

### **Polimorfismos de un solo nucleótido**

Los polimorfismos, del griego poli (varios) y morfos (formas), son variaciones de que se presentan en un solo nucleótido (SNPs) localizados en cualquier región del genoma de un individuo. Están presentes en por lo menos el 1 % del genoma de individuos que pertenecen a una población y ocurren una vez cada 300 nucleótidos. Esto significa que se tienen alrededor de 10 millones de SNPs dentro del genoma humano alterando la estructura, estabilidad y función de una proteína, cambiando así su genotipo y fenotipo lo cual puede originar el desarrollo de una enfermedad (12). Los SNPs se dividen en dos categorías: reguladores (rSNPs) y estructurales (srSNPs), estos ocurren en diferentes regiones del genoma; la mayoría ocurre en regiones estructurales no codificantes y son conocidos como intrónicos. Los SNPs tipo intrónico están involucrados en la regulación de la expresión génica (26). Los SNPs tipo sentido erróneo se encuentran en regiones estructurales codificantes, quiere decir que conllevan al cambio de un aminoácido alterando a la secuencia de aminoácidos de la proteína, este cambio puede ser sin sentido, es decir que generan un codón de paro o la terminación prematura de la proteína afectando su función

biológica (27). Los SNPs en exones no codificantes están presentes en fragmentos de ARN que se transcriben a partir del ADN, pero no se traducen en proteínas. A pesar de no codificar a proteína, debido a sus características, pueden tener diversas funciones, pero se han estudiado principalmente sus implicaciones en la regulación de la expresión génica (28)(29). Figura (2).



**Figura 2.- Clasificación de SNPs. Los SNPs se dividen en dos categorías: reguladores (rSNPs) y estructurales (srSNPs).** Se denotan tres tipos de SNPs. A la izquierda se muestran los SNPs de tipo de sentido erróneo. En el centro se observa la descripción de SNPs de tipo intrónico se han relacionado con posibles implicaciones en el mecanismo de splicing y la función de la proteína. A la izquierda se muestran los SNPs no codificante, se han asociado con modificaciones en la regulación de la expresión génica. Imagen de elaboración propia en el programa Biorender.

Es importante destacar que, en el caso de la AT como ECD, es poligénica y la contribución individual de los SNPs no suele ser significativa (30). Esta es la razón por la que muchos estudios se centran en investigar la influencia de múltiples SNPs. Es importante lograr una mayor precisión en la detección de procesos patológicos

en etapas tempranas, lo que permite brindar tratamientos precisos, así como determinar estrategias preventivas adecuadas (24). Loredo-Guillen y colaboradores en el (2024)(4), identificaron SNPs asociados a factores de riesgo relacionados con AT. Este estudio se basó en la extracción de información de diversas fuentes, como el *GWAS Catalog*, el proyecto de 1000 genomas, ensembl y un algoritmo de minería de datos denominado "Advance Search Genetic Variants". Utilizando un enfoque de aprendizaje de máquina mediante un perceptrón multicapa, se clasificaron los SNPs y, posteriormente, se asignó el tipo celular al que pertenecían mediante el algoritmo XGBOOST. Finalmente, se les otorgó un valor de riesgo poligénico a cada variante asociada a AT para individuos que pertenecen a la población mexicana.

### **Estudios de asociación del genoma humano completo**

El genoma humano está compuesto por aproximadamente 3 mil millones de pares de bases. Una gran parte de la variabilidad genética en el humano se presenta en forma de SNPs, los cuales se utilizan para investigar la diversidad biológica y su relación con el desarrollo de enfermedades. Esta información se refleja en los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés). Los GWAS emplean tecnologías de genotipificación para identificar variantes genéticas de riesgo y, de esta manera, esclarecer mecanismos fisiopatológicos (31) (32). Estos han permitido la identificación de genes candidatos relacionados con la etiología de AT y postulado ciertos SNPs asociados a poblaciones específicas (33). En la actualidad, se han llevado a cabo 35 GWAS para AT. Hasta el momento, estos

estudios han identificado 58 loci independientes asociados a AT que, en conjunto, contribuyen aproximadamente en un 13,3% a la heredabilidad de la enfermedad (24). La función se conoce solo para algunos de estos loci y está relacionada con la respuesta inflamatoria, la regulación del estrés oxidativo, la función lipídica, el transporte, la disfunción endotelial y otros procesos patogénicos implicados. Poseer una variante genética asociada a un rasgo específico no significa que dicha enfermedad se desarrollará inevitablemente, pero sí indica que hay un mayor riesgo de padecerla, así como de heredarla. Los estudios de GWAS proporcionan información detallada sobre aspectos como la frecuencia alélica, el desequilibrio de ligamiento (DL), y la tasa de recombinación de las variantes bajo estudio (34). En los estudios de heredabilidad, la evaluación del DL desempeña un papel crucial al mejorar la precisión y la validez en la identificación de variantes genéticas asociadas (35).

### **Desequilibrio de Ligamiento**

El DL es una asociación no aleatoria de alelos en dos o más loci. Esto plantea la probabilidad de que un grupo de SNPs se herede en conjunto a la siguiente generación (36). Se emplea ampliamente en biología evolutiva y genómica humana para proporcionar información sobre la estructura del genoma de las poblaciones (37). Anteriormente en genética mendeliana se utilizaba para estimar la relación entre locus. El DL se refiere a la diferencia entre la frecuencia de gametos que portan el par de alelos A y B en dos loci ( $p_{AB}$ ) y el producto de las frecuencias de

esos alelos ( $p_A, p_B$ ). En este contexto,  $D_{AB}$  nos proporciona el valor de  $D'$ , el cual, junto con  $D'$  que es una medida de asociación que cuantifica la asociación entre alelos en diferentes loci dentro de una población y  $r^2$  es una medida que evalúa la correlación entre alelos en diferentes loci, proporcionando información sobre la asociación entre estos alelos. En otras palabras, DL para los alelos A y B ( $p_{AB}$ ) se calcula mediante la diferencia entre la frecuencia conjunta de los alelos A y B en ambos loci y el producto de las frecuencias de esos alelos en forma individual (36) (ecuación 1).

### **Ecuación 1.**

$$D_{AB} = p_{AB} - p_A p_B$$

Los valores que presenta  $D_{AB}$  son de -0.25 a 0.25, existiendo una relación proporcional con la probabilidad de que ambas variantes se presenten en conjunto en la siguiente generación. Sin embargo, este resultado puede verse influenciado por las frecuencias alélicas y el tamaño de la población (38). Se debe determinar inicialmente si el valor de  $D_{AB}$  es menor o mayor a cero. Eventualmente se obtiene el valor mínimo o máximo, respectivamente para normalizar el valor de  $D_{AB}$  con base a las frecuencias alélicas de los SNPs de estudio ( $p_A, p_B$ ) (39).  $D'$  presenta un rango de -1 a 1, siendo el valor más cercano a la unidad el que nos indica una mayor relación entre las variantes. Otra forma comúnmente utilizada para cuantificar el DL es con  $r^2$ , el cual es un coeficiente de correlación de variables y tiene un rango de 0

a 1. Cuando este valor está cercano a uno, es mayor la probabilidad de que las variantes se hereden en conjunto (36).

## **Nutrición de precisión**

El DL juega un papel crucial en la nutrición de precisión al influir en la identificación de variantes genéticas asociadas en estudios de variantes. En el contexto de la nutrición de precisión, donde se busca personalizar las recomendaciones dietéticas según las características genéticas individuales, comprender el DL es esencial. El enfoque de la nutrición de precisión se basa en los principios de las "4P", predictivo, preventivo, personalizado y participativo. Juega un papel crucial tanto en la medicina como en la nutrición, ya que ofrece recomendaciones nutricionales precisas y eficaces basadas en un conocimiento profundo de la compleja variabilidad individual (40). La nutrición de precisión permite comprender por qué hay personas que responden a las intervenciones dietéticas y otras que no, y diseñar estudios apropiados para considerar la heterogeneidad metabólica (41). Estas enfermedades pueden ser tanto monogénicas, cuando están determinadas por una mutación en un solo gen (por ejemplo, fenilcetonuria, intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca, hipercolesterolemia familiar), como poligénicas, dependiendo de las mutaciones en varios genes junto con factores ambientales (por ejemplo, cáncer, diabetes, etc.). Por lo tanto, un enfoque individualizado de la nutrición basado en la genética se vuelve crucial.

La nutrición de precisión es una evolución fundamental en la atención de la salud

personalizada se basa en una comprensión profunda de las respuestas individuales a la dieta. En este contexto, la nutrigenómica se presenta como una herramienta crucial. Al integrar la información genética de un individuo con sus respuestas a los CBs, la nutrigenómica permite desarrollar estrategias nutricionales totalmente adaptadas a cada persona.

## **Matemáticas Discretas**

Las matemáticas discretas son una rama de las matemáticas centrada en la teoría de grafos, conjuntos, números, combinatoria y lógica. Este campo enfatiza el estudio de entidades compuestas de partes distintas, a menudo finitas. La aplicación de matemáticas discretas en medicina clínica es particularmente útil para analizar patrones de datos de pacientes y optimizar métodos de tratamiento, lo que contribuye a mejorar la evaluación de riesgos (42) (43). Algunas áreas clave dentro de las matemáticas discretas incluyen: i) Teoría de grafos donde se estudia las propiedades de los grafos, que son estructuras compuestas de nodos (vértices) y conexiones entre ellos (aristas). Los grafos se utilizan para modelar redes de comunicación, relaciones sociales, rutas de transporte y otros sistemas. ii) La teoría de conjuntos se enfoca en colecciones de elementos y sus propiedades, operaciones y relaciones. La teoría de conjuntos es fundamental para la lógica matemática y la teoría de la información. iii) Teoría de números estudia las propiedades de los números enteros y sus relaciones. Incluye conceptos como

divisibilidad, congruencias y números primos. iv) La teoría combinatoria, se centra en contar, organizar y disponer conjuntos de elementos. La combinatoria se aplica en problemas de optimización, diseño de experimentos y teoría de la probabilidad. v) La teoría lógica, estudia las reglas y principios del razonamiento formal. Incluye temas como proposiciones, inferencias y demostraciones. Uno de los primeros desarrollos importantes en matemáticas discretas fue la teoría de números, que se remonta a la antigüedad con los matemáticos griegos como Euclides, que trabajó en problemas como los números primos y la teoría de divisibilidad. La resolución de ecuaciones dio lugar a la teoría de congruencia y modularidad, desarrollada por Gauss y otros en el siglo XIX. El siglo XX hubo un crecimiento significativo en las matemáticas discretas, especialmente con el surgimiento de la teoría de grafos. Esta teoría encontró aplicaciones en diversos campos, como la informática, la ingeniería y la biología (44).

## **Nutrigenómica**

El metabolismo, los hábitos dietéticos, el ejercicio físico, así como la microbiota son componentes de una red compleja que resulta crucial para la función vascular y su mantenimiento. La nutrigenómica forma parte de las “ómicas” (proteómicas, metabolómica, transcriptómica, epigenómica, entre otras) que utiliza como base principal la bioquímica, la fisiología, y nutrición para determinar y dilucidar cómo los CBs de la dieta pueden afectar a la expresión de nuestros genes (45). La dieta y la actividad física pueden actuar directamente sobre las variantes genéticas, que, a su

vez, alteran la expresión de genes específicos involucrados en el inicio y la progresión de las ECV (46) (41). Los CBs de la dieta influyen en la expresión génica a través de diferentes mecanismos, principalmente mediante la alteración de la estructura de la cromatina, el ARN no codificante, la activación de factores de transcripción por cascadas de señalización o la unión directa del ligando al receptor nuclear. La identificación de estos compuestos y la elucidación de su mecanismo de acción permitirán una recomendación nutricional precisa para tipos de población o para individuos (47). La nutrigenómica desempeña un papel crucial no solo en el tratamiento de enfermedades, sino también en la promoción de la salud y el bienestar (48). La nutrigenómica, en su enfoque revolucionario hacia la salud personalizada, emplea CBs como herramientas terapéuticas clave en el tratamiento de enfermedades.

### **Compuestos Bioactivos y ENSANUT 2018**

Es importante realizar modificaciones en el estilo de vida tomando en cuenta nuestra alimentación. Los CBs presentes en los alimentos tienen un claro efecto sobre el metabolismo la salud de nuestro cuerpo (49). Se han identificado CBs, tanto esenciales como no esenciales (por ejemplo, vitaminas o polifenoles), presentes en la naturaleza y que forman parte de la cadena alimentaria. Existe evidencia de que ciertos CBs como los ácidos grasos polinsaturados, las vitaminas, los flavonoides y los polifenoles, pueden mejorar el perfil lipídico y lipoproteico, así como la función endotelial, lo que sugiere que pueden tener un efecto en ECD tal como la AT. En

este sentido, se ha observado que la desregulación de la expresión de genes que codifican para diversos biomarcadores proinflamatorios (tales como las citocinas y moléculas de adhesión) en células leucocitarias están relacionadas con el desarrollo de esta enfermedad (43). También se ha constatado que influyen en los marcadores relacionados con la estabilidad de la placa, como las metaloproteinasas (MMP) (30). La identificación de CBs en los alimentos que constituyen la dieta de una población es de vital importancia en la búsqueda de estrategias efectivas para promover la salud. El consumo de CBs dependerá de la alimentación de cada individuo y puede estar influenciado por diversos factores, tales como el patrón de consumo de alimentos de cada población, factores ambientales, disponibilidad, consideraciones económicas y aspectos culturales. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT) es una herramienta que proporciona una visión general de las condiciones de salud y nutrición de una muestra representativa de la población de México. Los resultados de esta encuesta se presentan tanto a nivel nacional, como en zonas urbanas y rurales, dividido en 3 regiones del país y por estratos socioeconómicos. ENSANUT-2018 analiza la información sobre la dieta mediante un cuestionario semicuantitativo de FCA dentro del plazo de siete días anteriores a la entrevista. Este cuestionario incluye 146 alimentos y bebidas, seleccionados en función de su FCA en la población mexicana según ENSANUT de 1999. Se recopiló información sobre los días, veces al día, tamaño y número de porciones consumidas para cada alimento. Este cuestionario ha sido validado previamente para estimar la ingesta de energía y nutrientes en la población mexicana. Se analizó la información dietética de poblaciones preescolares (1-4 años), escolares (5-11 años),

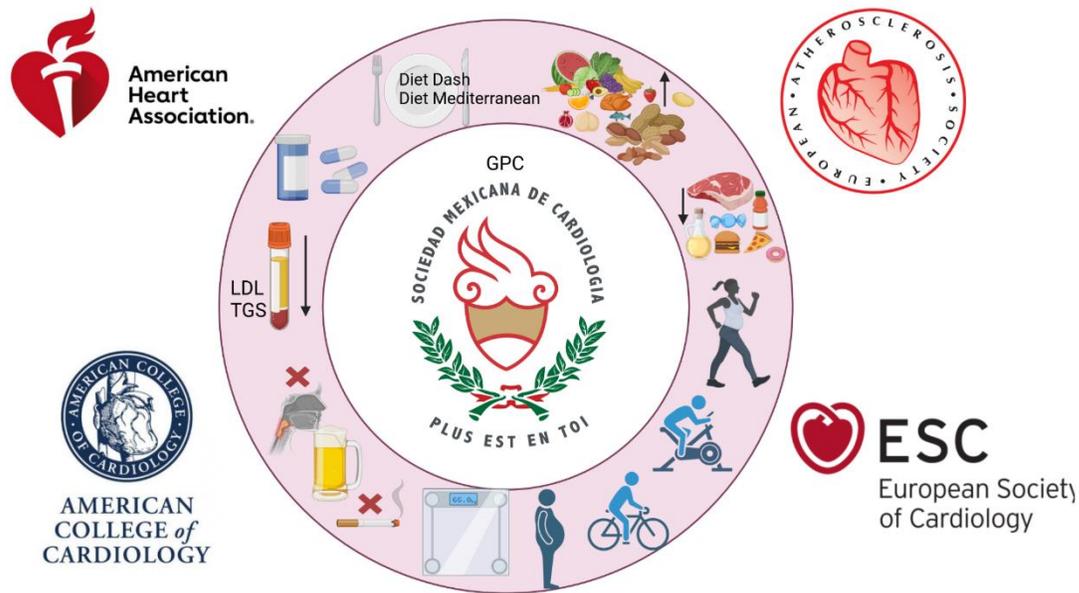
adolescentes (12-19 años) y adultos (20 años y más). También incluye el porcentaje de la población que consume grupos de alimentos relevantes para la salud. Los grupos de alimentos se clasifican en "recomendables para consumo cotidiano". Estos grupos incluyen frutas, verduras, leguminosas, carnes no procesadas, agua, huevos y lácteos. Los grupos de alimentos "no recomendables para consumo cotidiano" están asociados con un mayor riesgo de sobrepeso, obesidad y otras ECD. Estos grupos abarcan carnes procesadas, comida rápida, antojos mexicanos fritos o con grasa, botanas, dulces y postres, cereales azucarados, bebidas lácteas endulzadas y bebidas azucaradas (50).

### **Guías alimentarias para la prevención de aterosclerosis**

Actualmente, las guías alimentarias para la prevención de ECV presentan recomendaciones de naturaleza general, con el inconveniente de que no se centran en las necesidades individuales de cada persona. Desde 1980 el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) ha publicado guías de práctica clínica con recomendaciones para mejorar la salud cardiovascular y brindar una orientación práctica para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). La guía ACC/AHA sobre la prevención de ASCVD establece cuatro recomendaciones clave: Nutrición/Dieta: Promover una dieta que incluya verduras, frutas, legumbres, frutos secos, cereales integrales y pescado, mientras se reduce el consumo de carnes procesadas, carbohidratos refinados, bebidas azucaradas, grasas trans y sodio. Ejercicio/Actividad Física: Se recomienda que los adultos realicen al menos 150 minutos de actividad física

aeróbica de intensidad moderada por semana o 75 minutos de actividad vigorosa por semana. Mantenimiento de Peso Saludable: Para las personas con sobrepeso u obesidad, se sugiere la pérdida de peso a través de enfoques integrales, incluida la restricción calórica. También se recomienda calcular el índice de masa corporal (IMC) anualmente y medir la circunferencia de cintura para identificar el riesgo cardio-metabólico (51). La Sociedad Europea de Cardiología (ECS) establece directrices para brindar recomendaciones sobre la prevención de ASCVD. Como primer punto la actividad física y ejercicio, en adultos se recomienda 150-300 minutos semanales de actividad física moderada o de 75-150 minutos semanales de intensidad vigorosa para reducir la mortalidad, así como incluir ejercicios de resistencia 2 o más días a la semana. El siguiente punto es la nutrición, el cual se recomienda una dieta saludable con mayor consumo de plantas y menor consumo de alimentos de origen animal, los ácidos grasos saturados deben representar porcentaje menor al 10% de la ingesta total de energía, cambiando a ácidos grasos poli-insaturados (PUFA), ácidos grasos mono-insaturados (MUFA) y carbohidratos integrales, consumo de alcohol limitado a 100g por semana y evitar la ingesta de bebidas azucaradas como refrescos y jugos de frutas. El tercer punto es el peso corporal y la composición en el cual se recomienda a personas con sobrepeso y obesidad reducir su peso moderadamente del 5 a 10% (52). En cuanto a las guías nutricionales para pacientes con diagnóstico de dislipidemias y ASCVD, la Sociedad Mexicana de Cardiología (SMC) busca brindar un conjunto de estrategias coordinadas para la prevención a distintos niveles de las ECV y sus morbilidades. Como primer punto se sugiere distintas intervenciones en la dieta como: la

incorporación de patrones de alimentación tipo dieta DASH (*Dietary Pattern to Stop Hypertension*), dieta mediterránea u otras que han demostrado mejorar el perfil de lípidos. Es deseable que la dieta sea supervisada por un especialista en nutrición para la disminución de ingesta de grasas trans, grasas saturadas, aumento de fibra dietética, añadir alimentos funcionales fortificados con fitoesteroles, reducción de ingesta de alcohol e hidratos de carbono, priorizando los complejos en lugar de los simples, así como la eliminación total del consumo de tabaco. En un segundo punto se plantea la actividad física aeróbica durante 30 minutos diarios al menos cinco días a la semana y continuo. El tercer punto plantea la modificación del peso corporal, manteniendo a todos los pacientes con un IMC por debajo de 25 kg/m<sup>2</sup>. Se sugiere 20kcal/kg de peso ideal en personas sedentarias, 25-30 kcal de peso ideal y en personas que realizan actividad física moderada o más 30 kcal/ kg de peso ideal. El cuarto punto es eliminar el consumo de tabaco con la finalidad de reducir el efecto dañino de las sustancias químicas que producen disfunción endotelial y cambios en el perfil de lípidos (22). Las recomendaciones dietéticas actuales se basan en promedios poblacionales y a menudo no tienen en cuenta la variabilidad individual en la respuesta a los componentes nutricionales (53). Figura (3)



**Figura. - 3 Guías de práctica clínica para la prevención de AT y ECV.** Existen diferentes pautas internacionales para la prevención de AT, como el establecimiento de patrones alimentarios como la dieta DASH y mediterránea, menor consumo de alimentos de origen animal y ultra procesados, mayor consumo de alimentos de origen vegetal, aumento de la actividad física, modificación de la composición corporal y peso, reducción del consumo de alcohol y tabaco, disminución de niveles séricos de LDLs y TGS, así como tratamiento farmacológico para reducción de estos. Imagen de elaboración propia en el programa Biorender.

## JUSTIFICACIÓN

La prevención de la AT se vuelve imperativa para reducir la incidencia de ECV relacionados. Según el informe del INEGI de 2022, las enfermedades del corazón causaron 155,990 muertes en México, posicionándose como la principal causa de mortalidad en el país. El costo económico anual total de la atención a personas con alto riesgo cardiovascular en México supera los MXN \$39,723,110,843, siendo la atención hospitalaria e intervenciones quirúrgicas responsables del 75 al 89% de este monto (54). Ante este panorama, se hace evidente la necesidad de optimizar el gasto dirigido a la AT mediante estrategias preventivas innovadoras, centradas en evitar complicaciones cardiovasculares y ralentizar el avance de la enfermedad. Es esencial establecer recomendaciones dietéticas específicas, ya que las actuales guías alimentarias para la prevención de la AT no consideran la variabilidad genética individual ni la disponibilidad de alimentos, y están dirigidas principalmente a la población en general. El diagnóstico tardío de la AT, con sus consecuencias clínicas devastadoras, subraya la importancia de un enfoque preventivo y de detección temprana. La interpretación de los efectos de los cambios genéticos en los procesos biológicos celulares, en relación con su papel metabólico asociado a CBs, es fundamental. Aquí reside la esencia de la búsqueda de una mejor salud mediante la comprensión de la interacción entre los SNPs, su influencia en el metabolismo y los CBs. Por lo tanto, se requiere un enfoque emergente que personalice las recomendaciones nutricionales según las características individuales, incluida su variabilidad genética, considerando los CBs presentes en

los alimentos y su disponibilidad en regiones específicas asociadas a poblaciones particulares.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe alguna influencia entre los compuestos bioactivos presentes en los alimentos consumidos, tanto recomendados como los que no, que integran la dieta de la población mexicana y los SNPs relacionados con aterosclerosis?

## **HIPÓTESIS**

Se plantea que los compuestos bioactivos identificados en los alimentos consumidos por la población mexicana ya sean recomendados o no, podrían tener influencia sobre los SNPs relacionados con la aterosclerosis. Esta relación podría contribuir al entendimiento del desarrollo temprano de la enfermedad.

## **OBJETIVO GENERAL**

Analizar el efecto que existe entre los compuestos bioactivos presentes en alimentos consumidos por la dieta de la población mexicana ya sea recomendable o no, y SNPs relacionados con aterosclerosis.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Seleccionar y caracterizar SNPs relacionados con aterosclerosis
- 2) Identificar los compuestos bioactivos presentes a alimentos de la dieta de la población mexicana con SNPs relacionados con aterosclerosis.
- 3) Analizar la frecuencia de consumo de alimentos recomendados y no de la población mexicana.
- 4) Definir una recomendación de alimentos basada en compuestos bioactivos presentes en alimentos recomendados y no, relacionados con SNPs asociados a aterosclerosis para población mexicana.

## **METODOLOGÍA**

### **a) Diseño de estudio: Exploratorio**

En el desarrollo de esta investigación, se adoptó un diseño de estudio exploratorio para recabar y analizar información, identificar antecedentes generales y ubicar aspectos relevantes, y establecer relaciones o asociaciones de fenómenos naturales y sus múltiples variables. En términos simples, una investigación exploratoria se lleva a cabo sobre temas u objetos poco conocidos o estudiados, y sus resultados ofrecen aproximaciones a preguntas específicas. Se adoptó un enfoque de ciencia de datos, para el análisis de fenómenos biológicos. Esta fase permitió obtener una comprensión inicial y profunda del fenómeno, aprovechando la diversidad de conocimientos y métodos provenientes de diferentes campos.

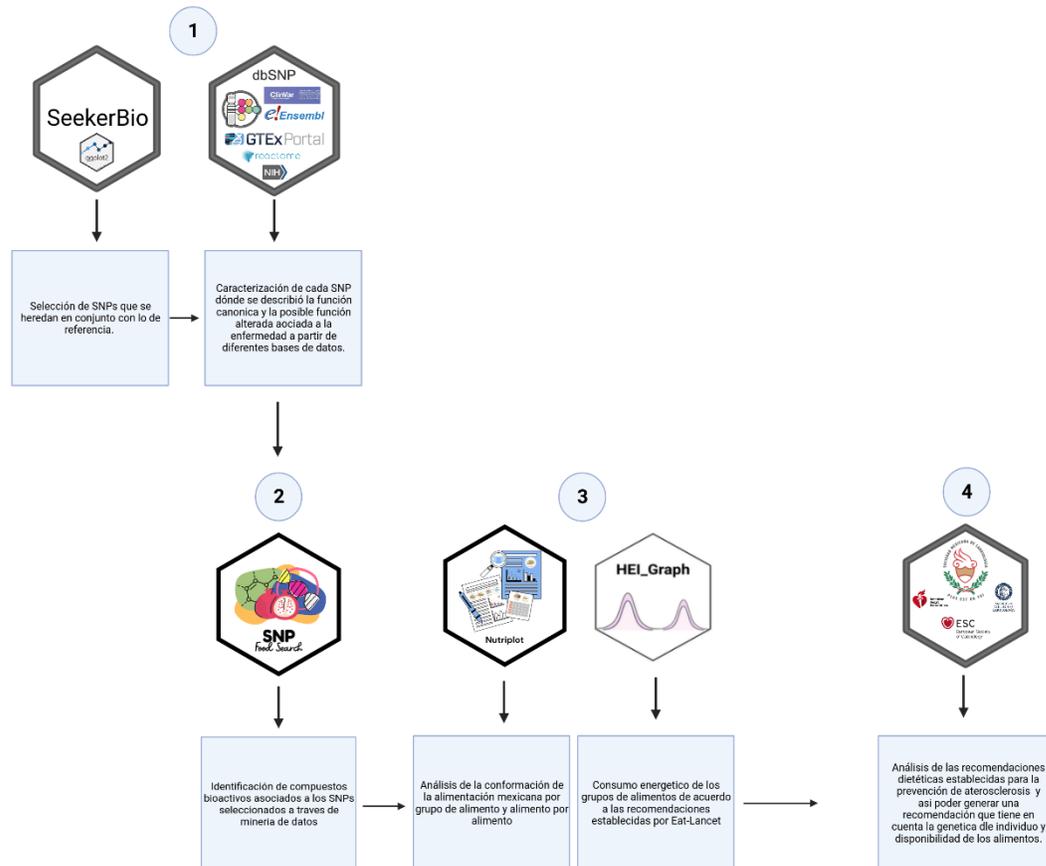
### **b) Universo de trabajo y muestra**

En este estudio, se aborda el universo de los SNPs identificados en el genoma humano los cuales comprenden a  $9 \times 10^9$ . Se analizan específicamente 3 SNP que podrían estar asociados con AT en la población mexicana. Respecto a los estudios GWAS considerados, se analizaron 5, que comprenden 6 genomas de individuos diversos, incluyendo personas con ascendencia del sur de Asia, hispanos de Latinoamérica, afroamericanos, asiáticos orientales, europeos y del este de Asia. Estos estudios examinan la asociación de 3 SNP con ECD. ENSANUT 2018 involucró a 30,030 personas de la población mexicana y detalló 140 alimentos. Actualmente, se han identificado 230,000,000 CBs en alimentos, de los cuales 3

están vinculados tanto a SNPs como a los alimentos de interés en la dieta de la población mexicana.

## Instrumento de investigación

Se hace mención de la figura que ilustra este apartado, identificada como figura (4).



**Figura 4.- Pipeline (diagrama que representa el procedimiento de la Metodología para el desarrollo del presente trabajo.** 1) Selección de SNPs a través del cálculo de DL mediante SEEKERBIO y la descripción del efecto putativo de la variante y su contraparte canónica cruzando información en diferentes bases de datos. 2) identificación de CBs relacionados a SNPs a través de SNP-FS. La entrada de este algoritmo son los Identificadores de los SNPs y la salida son los CBs con un posible efecto sobre el gen o proteína donde están contenidos los SNPs, rutas metabólicas asociadas, alimentos que lo contienen, entre otros atributos de los CBs. 3) Análisis de la FCA que contienen los CBs previamente identificados, así como el consumo energético de los grupos de alimentos en los que se agrupan dichos alimentos. 4) Análisis de las recomendaciones alimentarias actuales para la prevención de la AT. Imagen de elaboración propia en el programa Biorender.

A continuación, se proporciona una descripción detallada de cada paso con el objetivo de abordar de manera precisa la pregunta de investigación.

#### **d) Desarrollo del proyecto**

##### **1.- Selección y caracterización de variantes genéticas relacionadas con AT**

Loredo Guillén y colaboradores 2024 (4), identificaron, seleccionaron y calcularon valores de riesgo de SNPs relacionados a etapas tempranas de AT. El preprocesamiento de datos incluyó la selección de atributos genéticos, minería de datos y estrategias de aprendizaje de máquina de manera supervisada. Los protocolos de Inteligencia artificial (IA) utilizados fueron mediante redes neuronales artificiales (perceptrón múlticapa). Se realizó una asignación de tipo celular específico mediante el algoritmo XGBOOST de tipo árbol de decisión. Se realizó un análisis de ancestría para subpoblaciones amerindias nativas de México y se comparó con subpoblaciones europeas específicas de la península ibérica. Posteriormente, se estimó el DL con el propósito de evaluar la diversidad generada en los procesos de recombinación de variantes de una población específica y en una región particular del genoma. Es decir, determina el conjunto de variantes que se heredan en conjunto hacia la siguiente generación. Para calcular el DL se desarrolló una paquetería en R denominada SeekerBio. Esta paquetería obtiene información del genoma de bases de datos como Ensembl, Gwas catalog y Reactome. Esta herramienta proporciona datos relevantes como frecuencias

alélicas, DL, contexto del SNP, impacto del SNP y rutas metabólicas asociadas al gen donde se encuentra ubicado el SNP en cuestión (Cuevas-Fernández *et al.* 2022, datos no publicados). SeekerBio obtiene las medidas utilizadas habitualmente para cuantificar DL entre alelos en loci diferentes.  $D'$  que es una medida de DL cuyos valores se encuentran en el intervalo 0 y 1, un valor más cercano a 1 nos indica mayor relación entre las variantes. Se calcula como la diferencia absoluta de un par de alelos y la frecuencia que se esperaría si los alelos fueran independientes, dividida por la diferencia máxima posible como se observa en la ecuación (1) (31)(39).

**Ecuación (1).**

$$D_{AB}' = \begin{cases} \frac{D_{AB}}{\min(p_{AB}(1-p_B)(1-p_A)p_B)} & \text{si } D_{AB} > 0 \\ \frac{D_{AB}}{\max(p_A p_B(1-p_A)(1-p_B))} & \text{si } D_{AB} < 0 \end{cases}$$

$D_{AB}'$  = Diferencia entre los alelos AB en los 2 loci  
 $p_A$  = Frecuencia del Alelo A  
 $p_B$  = Frecuencia del Alelo B

**Ecuación (2).**

$$r^2 = \frac{D^2}{p_A(1-p)p_B(1-p_B)}$$

$D_{AB}^2$  = Coeficiente de disequilibrio de herencia al cuadrado  
 $p_A$  = Frecuencia del Alelo A  
 $p_B$  = Frecuencia del Alelo B  
 $r^2$  = Coeficiente de Correlación

$r^2$ , es una medida de DL que va de 0 a 1, siendo mayor la probabilidad para las variantes de heredarse en conjunto cuando el resultado es cercano a uno, se obtiene como el cuadrado del coeficiente de correlación entre 2 alelos como se observa en la ecuación (2).

DL es una herramienta importante ya que permite identificar y trazar mapas de asociación de genes con rasgos y enfermedades en la población de estudio.

### **Caracterización de los SNPs seleccionados mediante DL**

Posteriormente, se consultó Ensembl para la confirmación de los SNPs localizados con una región específica del genoma, tomando en cuenta la anotación (identificadores, variaciones, regulación, localización) de los genes implicados (55). Se obtuvo información detallada sobre vías metabólicas y otros procesos tales como interacciones moleculares (a través de mapas metabólicos convencionales depositadas en REACTOME) de los SNPs localizados en genes seleccionados por DL (56) (57). Este repositorio ofrece también Genotype-Tissue Expression (Gtex) que es una base de datos de recursos y banco de múltiples tejidos de referencia que estudia la relación entre variantes, su localización (indica el exón donde se encuentran los SNPs de interés) así como su expresión génica u otros fenotipos moleculares (58). Para confirmar la información de la proteína codificada por el gen

blanco, se utilizó la base de datos Uniprot. Que es un compendio de datos de secuencias de proteínas conocidas tanto verificadas experimentalmente como modeladas *in silico*. Entre sus recursos se incluyen la visualización de las interacciones moleculares de las proteínas, y su localización subcelular (59). Por último, se confirmó la posible relación del SNP con la enfermedad, consultando bibliografía en PudMed (base de datos que comprende de más de 33 millones de citas y resúmenes de literatura biomédica) (60).

### **1.1.- Identificación de CB relacionados con AT**

Para la identificación de los CBs relacionados con los SNPs asociados con AT, se empleó el algoritmo de minería de datos SNP-FS (no publicado). Brevemente, este algoritmo utiliza como datos de entrada el número de identificador (rs) del SNP. También Identifica su localización dentro del espacio de secuencia del gen con la base de datos GENCODE (61) . Que tiene como objetivo identificar todas las características de los genes en el genoma humano y realizar un análisis computacional de secuencias, anotación manual y validación experimental. Esta base de datos identifica y clasifica todas las características genéticas en los genomas humanos con precisión mediante un proceso manual. Se basa en pruebas biológicas experimentales aplicadas en la interpretación del genoma y la investigación biomédica (62). El algoritmo aplica protocolos de minería de textos, específicamente el procesamiento de texto basado en el cálculo de la frecuencia de términos (TF) y su inverso, IDF, implica determinar cuántas veces aparece un

término en un documento en relación con el número máximo de ocurrencias de cualquier término en ese mismo documento.

La frecuencia de términos (TF) mide cuántas veces aparece una palabra en un documento en comparación con la palabra más frecuente en ese mismo documento.

Las palabras más comunes reciben una puntuación de TF de 1, y otras palabras tienen valores fraccionarios según su frecuencia.

### **Frecuencia Inversa de Documentos (IDF)**

La frecuencia inversa de documentos (IDF) mide la importancia de una palabra considerando cuántos documentos en un conjunto contienen esa palabra.

### **TF-IDF**

El valor TF-IDF combina ambas medidas (TF e IDF) multiplicándolas. Este valor muestra la importancia de una palabra en un documento específico, ajustada por su aparición en otros documentos.

### **Aplicación en Bases de Datos de Alimentos**

Se aplicó la fórmula TF-IDF en bases de datos de alimentos como FOODB, PUBCHEM y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) para identificar la frecuencia de los términos y las palabras relevantes. Donde FOODB colecciona información de más de 230000 compuestos con actividad biológica presentes en alimentos (63). Posteriormente, realiza una búsqueda en PUBCHEM

de los CBs previamente identificados. La cual es una base de datos de compuestos químicos en los cuales se hace referencia a características fisicoquímicas de alrededor de 293 millones de sustancias, 111 millones de estructuras químicas únicas y 271 millones de datos de bioactividad, así como de 12 millones de ensayos biológicos (64). Además, los alimentos identificados anteriormente fueron analizados en la base de datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA). Esta base de datos recopila estudios sobre patrones de alimentación y contiene información sobre 8,194 alimentos naturales y procesados. Finalmente, como resultado, se genera una matriz que contiene 25 atributos relacionados con los CBs asociados a la AT. Figura (5).



**Figura 5.- SNP-FS.** Utiliza los identificadores "rs" de los SNPs como entrada, el proceso comienza con la identificación del gen correspondiente al SNP a través de GENCODE. Posteriormente, se determinan las rutas metabólicas en las que participa dicho gen mediante Reactome. Luego, se realiza un procesamiento de texto para identificar CBs en bases de datos como PubChem y FoodDB. Además, se lleva a cabo una búsqueda de alimentos que contengan estos CBs utilizando las bases de datos como USDA y FDA. Finalmente, se relacionan los CBs identificados con el fenotipo de la enfermedad utilizando información de PubMed. Como resultado de este proceso, se genera una matriz de 25 atributos que establece asociaciones entre los CBs, los SNPs, los alimentos y su relación con el fenotipo de la enfermedad.

## **2.- Relación de los CB con los grupos de alimentos recomendados y no como patrón de alimentación de la población mexicana**

Es crucial tener información sobre cómo está conformada la alimentación de la población mexicana. Para conocer el patrón de alimentación de la población de las 3 zonas del país que corresponden a norte, sur y centro se empleó el algoritmo NUTRILOT (Ocampo del valle *et al.* 2022, datos y algoritmo no publicados). Este algoritmo fue desarrollado en el Laboratorio de Biología de Sistemas y Medicina Traslacional. Brevemente NUTRILOT v0.3 utiliza como datos de entrada: i) grupo de alimentos, ii) alimentos, iii) etapa de vida, zona, iv) área, v) porciones y vi) kcal de la ENSANUT 2018. En la ENSANUT 2018 se presentan los siguientes datos: incluye datos sobre información dietética de preescolares, escolares, adolescentes y adultos. La encuesta abarca 140 tipos de alimentos, agrupados en 7 grupos recomendados y 6 no recomendados. Fue posible emplear los datos proporcionados por la ENSANUT 2018 ya que su propósito consistía en actualizar la perspectiva sobre la frecuencia, distribución y tendencias de indicadores relevantes en salud y nutrición, junto a sus factores sociales determinantes en el país (65). Se tiene en cuenta el cálculo de la FC reportada por ENSANUT en su base de datos, la cual se deriva de los cuestionarios de frecuencia de consumo aplicados a la población. La FC se define como la medida del número de veces que se repite un fenómeno por unidad de tiempo través de la siguiente función, ecuación (7).

**Ecuación (7)**

$$f = \sum_{i=1}^k n_i$$

donde:

$f$  = frecuencia

$n_i$  = número de veces que se consume un alimento determinado

**Ecuación (8)**

$$FR = \frac{n_i}{f}$$

donde:

$FR$  = frecuencia relativa

$f$  = frecuencia

$n_i$  = número de veces que se consume un alimento determinado

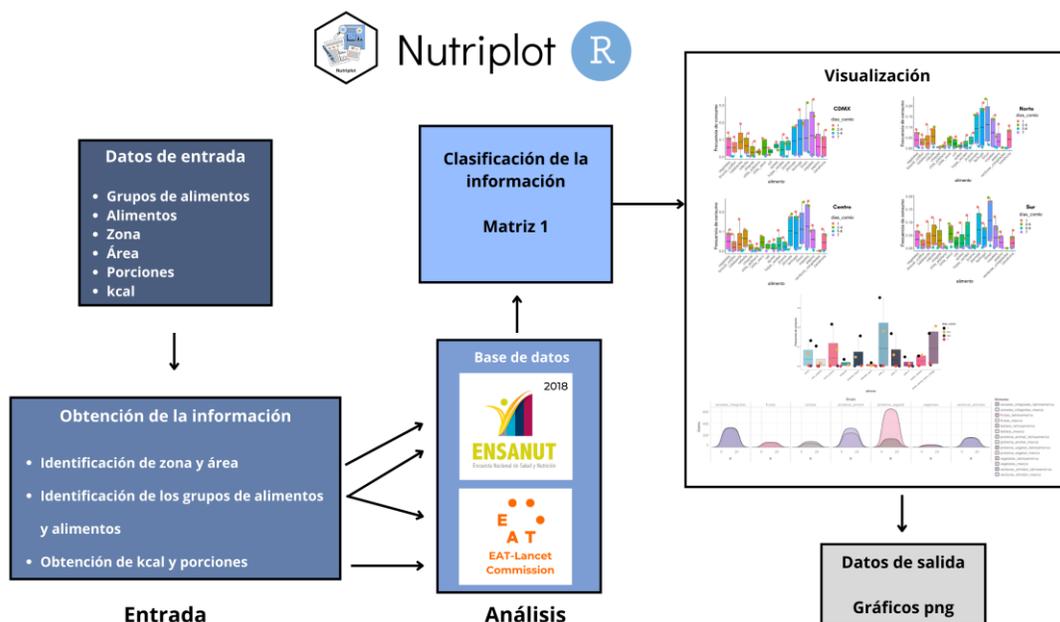
La ecuación (7) está definida como la sumatoria del número de veces que se consume un alimento de un grupo establecido de alimento en un tiempo

determinado, en este caso se establece un periodo de tiempo a 7 días y se estandariza al multiplicarlo por 100, ecuación (9).

### Ecuación (9)

$$FR = \frac{n_i}{f} \cdot 100$$

NUTRILOT clasifica la información con base a las funciones estadísticas descriptivas. La salida del análisis de los conjuntos de datos se visualiza con gráfico Bloxplot (caja de bigotes). Estos gráficos permiten la interpretación de la FC ver ecuaciones (5,6 y 7) (66). Muestra medidas estadísticas tales como: 1) mediana, 2) el primer y el tercer cuartil y 3) las observaciones mínimas y máximas no superadas. En el eje de las **X** se encuentran los alimentos o grupos de alimentos que se desean analizar y en el eje de las **y** se encuentra la FC que va de **0** a **1**. El color de cada Boxplot representa el estado, región o zona de la república mexicana. Otro método empleado es el gráfico de barras. Los gráficos de barras comparten patrones comunes al tener al menos dos ejes rectos y visibles: uno de ellos representa las categorías específicas que se están comparando, y el otro representa un valor discreto. Utilizan barras rectangulares con longitudes proporcionales a los valores que están representando, el color de cada barra representa la FC de cada alimento. Figura (6) (67).

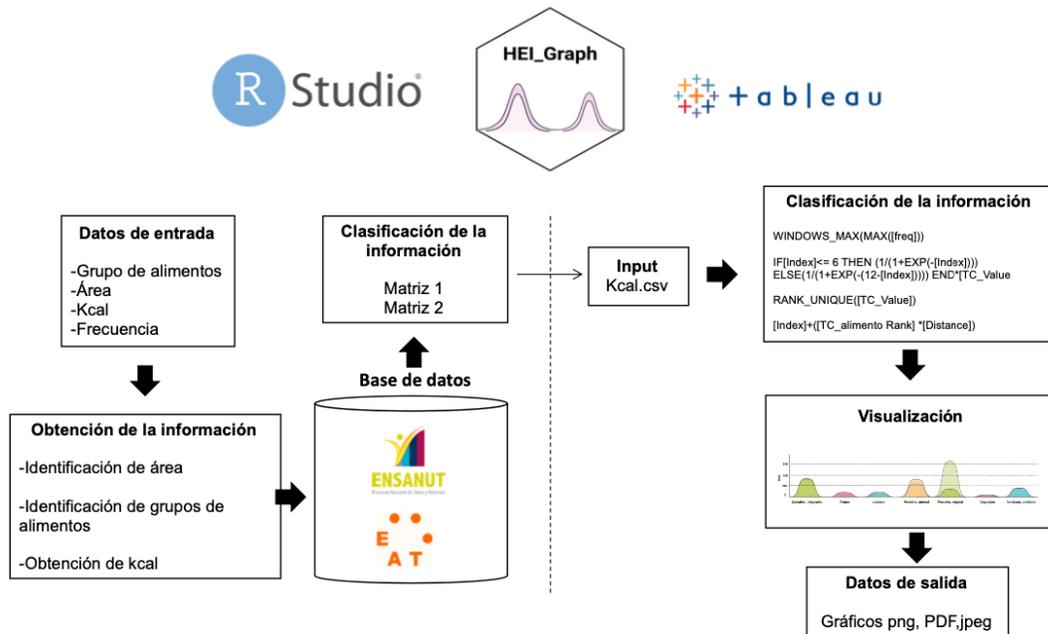


**Figura 6 .- Nutriplot.** Algoritmo de minería de datos NutriPlot. Utiliza como datos de entrada los grupos de alimento, alimentos, zona, área, porciones y kcal. Obtiene estos datos a partir de las bases de datos ENSANUT 2018 y EAT-Lancet, de las cuales recopila información detallada sobre cada variable de entrada. Luego, utiliza esta información para clasificar y generar una matriz de datos. Como salida, proporciona una representación visual de los datos en forma de gráficos, como boxplot o gráficos de barras, en formato PNG.

## 2.1 índice Diario Recomendado

Con el objetivo de evaluar el consumo calórico de los alimentos que contienen CBs agrupados según los principios de EAT-Lancet, esta comisión busca armonizar las necesidades de salud humana con la sostenibilidad ambiental. Esto implica fomentar un mayor consumo de alimentos de origen vegetal y reducir significativamente el consumo de alimentos de origen animal. Para llevar a cabo esta evaluación, se creó una herramienta denominada Health Eating Index\_Graph (HEI\_Graph v0.1) (Ocampo del valle *et al.* 2022, datos y algoritmo no publicados),

que, convierte los datos de ENSANUT 2018 en consumo calórico en relación con las pautas establecidas por la comisión EAT-Lancet, figura (7). Se normalizaron los criterios y se establecieron diferentes grupos de alimentos aplicados en el HEI (frutas, verduras, proteína animal, proteína vegetal, granos integrales, lácteos y verduras con almidón) para realizar esta comparación. HEI\_Graph forma parte de la paquetería "irreproducible discovery rate" (IDR) desarrollado en el lenguaje de programación R. Este paquete estima la reproducibilidad de las observaciones. Consta de tres componentes: 1) traza la curva de correspondencia para visualizar la reproducibilidad, 2) cuantifica la reproducibilidad utilizando un modelo de mezcla de cópula y estima la probabilidad posterior de que cada observación sea irreproducible (tasa local de descubrimiento irreproducible), y 3) clasifica y selecciona las observaciones de la reproducibilidad. Posteriormente se utilizó la plataforma Tableau (68) para realizar un análisis visual. Tableau es una plataforma de análisis visual que transforma los datos para resolver en diferentes formatos, lo que permite ser flexible en la explotación de datos en diferentes modelos de análisis y crear visualizaciones diversas de gráficos, mapas, tableros e historias a través de una interfaz sencilla.

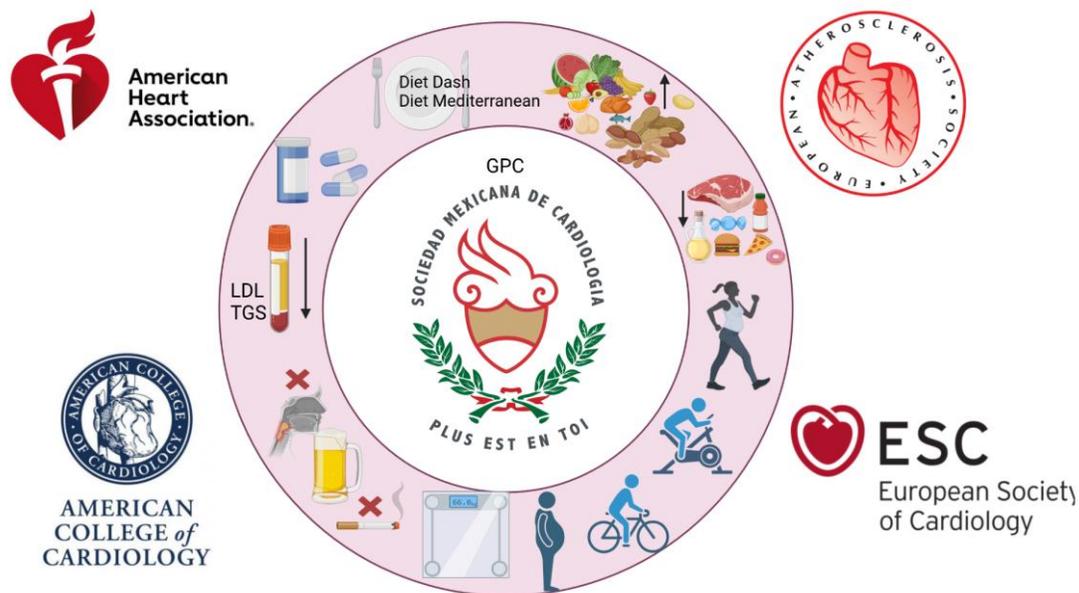


**Figura 7.- IDR.** Gráfica de densidad que presenta en el eje X los grupos de alimentos, incluyendo frutas, lácteos, vegetales y proteína vegetal, y en el eje Y las calorías (Kcal), en un rango que va desde 0 hasta 600. Esta representación visual ilustra el consumo calórico de los grupos de alimentos que contiene CBs. Se destaca que, en tres de estos grupos, el consumo no alcanza los niveles recomendados, mientras que, en el caso de la proteína vegetal, el consumo es excesivo en el contexto de México.

### 3.- Recomendación de alimentos específicos para la población mexicana

Con el conocimiento de los alimentos que conforman la base de consumo es posible establecer una propuesta de alimentos con CBs específicos. La exploración del efecto de los CBs en reacciones metabólicas pone de manifiesto el complemento genético para cada vía metabólica. De esta manera es posible inferir las proteínas que fueron codificadas por dicho gen. Una vez señalado el gen se relacionan las variantes publicadas para la enfermedad involucrada a lo largo del espacio de secuencia, de tal forma que se descartan las variantes presentes en el mismo gen asociadas a otra enfermedad. Más aún la información de variantes asociadas a una

población se puede explotar, por ejemplo, los SNPs representados en la población mexicana o cualquier otra población o subpoblación que contenga estudios genómicos de secuenciación asociados a la enfermedad de interés. Figura (8).



**Figura 8.- Guías de práctica clínica para la prevención de AT y ECV.** Existen diferentes pautas internacionales la prevención de AT como el establecimiento de patrones alimentarios como la dieta DASH y mediterránea, menor consumo de alimentos de origen animal y ultra procesados, mayor consumo de alimentos de origen vegetal, aumento de la actividad física, modificación de la composición corporal y peso, reducción del consumo de alcohol y tabaco, disminución de niveles séricos de LDLs y TGS, así como tratamiento farmacológico para reducción de estos. Imagen de elaboración propia utilizando Biorender

#### e) **Diseño de análisis estadístico**

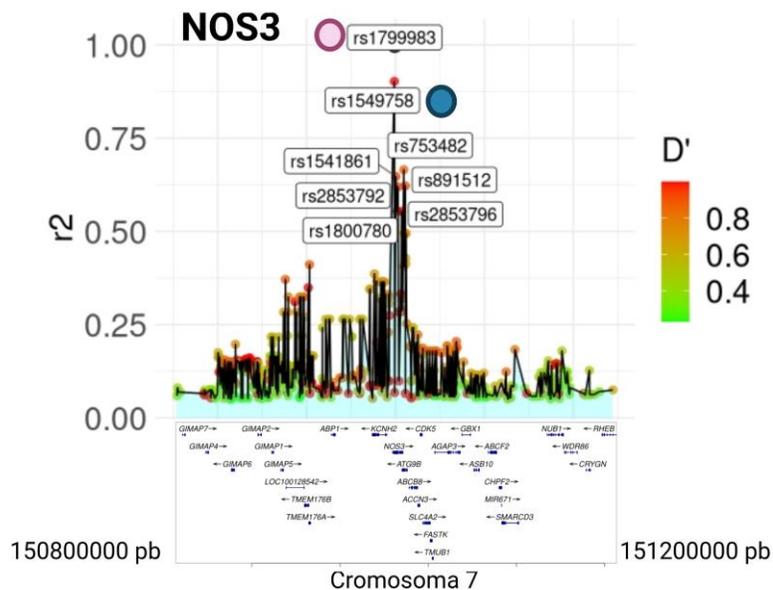
En el Laboratorio de Biología de Sistemas y Medicina Transnacional se ha desarrollado algoritmos que utilizan conceptos de matemáticas discretas para analizar la gran cantidad de datos almacenados en bases de datos. Estas herramientas matemáticas se integran en algoritmos de minería de datos, que llevan a cabo tareas como clasificación, regresión, agrupamiento y asociación. Al combinar

estas técnicas matemáticas con métodos de aprendizaje automático y estadísticas, podemos descubrir información valiosa a partir de conjuntos de datos complejos.

## RESULTADOS

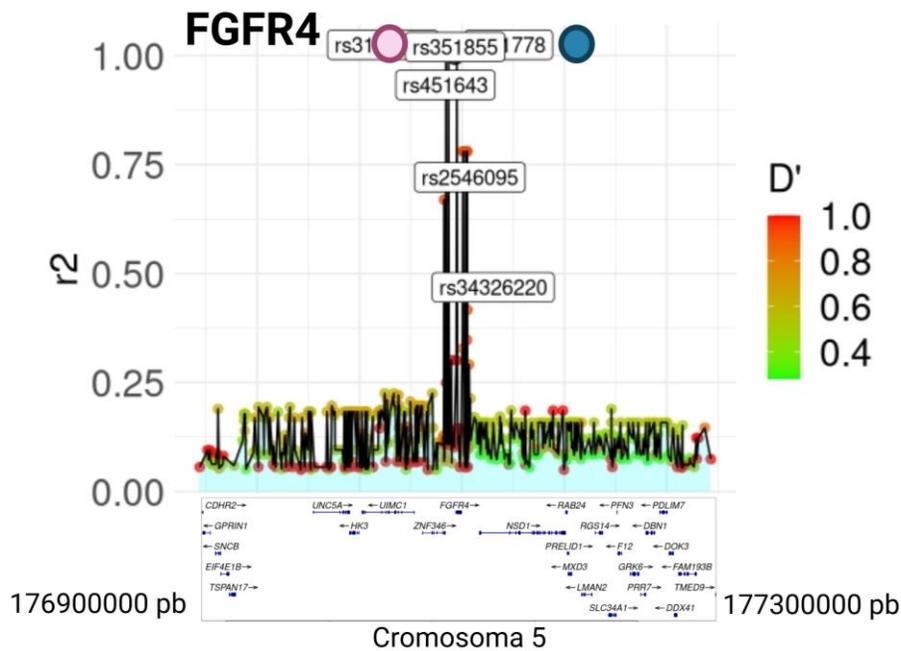
### 1) Selección y caracterización de variantes genéticas relacionadas con AT

Recientemente en el LBSMT se identificaron variantes relacionadas a AT por medio de estrategias de IA (Loredo Guillen *et al.* 2023 datos no publicados) de las cuales 3 de ellas se utilizaron como SNPs de referencia como es el caso de: **rs1799983**, **rs351855**, **rs230456**. Con el propósito de conocer el efecto de la diversidad y el proceso de heredabilidad de algunas de estas variantes se realizaron experimentos de DL o herencia. Se llevó a cabo la búsqueda de variantes en DL de 3 SNPs. La variante rs1549758 presentó un valor de  $D' = 0.99$  y una  $r^2 = 0.99$ . Este SNP se encuentra en DL con la variante de referencia rs1799983. Figura (9).



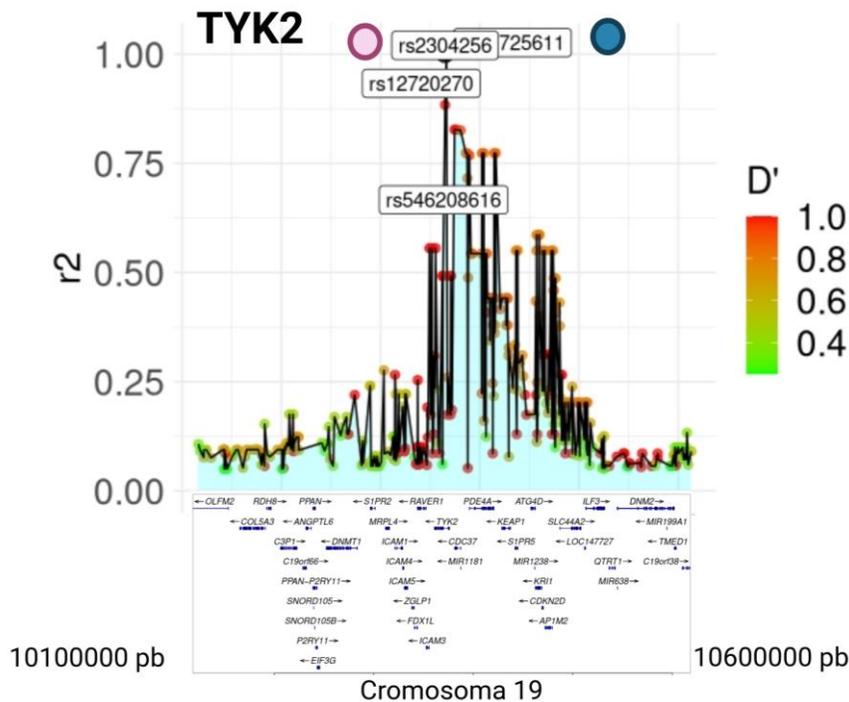
**Figura 9.- DL.** Desequilibrio de Ligamiento del SNP rs1549758 que se hereda en conjunto con el rs1799983 de referencia marcado con un punto rosa y el de estudio con un punto azul. Se muestra en el eje de la X una ventana de 500 Mb, y los genes que se encuentran en ella. En el eje de las Y se encuentra el valor de correlación de  $r^2$  entre las variantes, así como el valor de  $D'$

La variante rs31778 tiene un valor de  $D'=1$  y una  $r^2=1$ , se encuentra en DL con la variante de referencia rs351855. Figura (10)



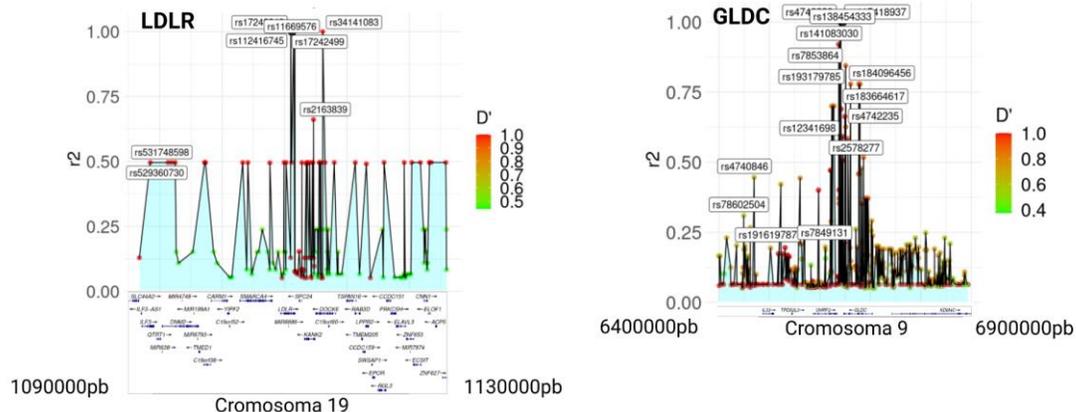
**Figura 10.-DL.** Desequilibrio de Ligamiento del SNP rs31778 que se hereda en conjunto con el rs351855 de referencia marcado con un punto rosa y el de estudio con un punto azul. Se muestra en el eje de la X una ventana de 500 Mb, y los genes que se encuentran en ella. En el eje de las Y se encuentra el valor de correlación de  $r^2$  entre las variantes, así como el valor de  $D'$ .

La variante rs34725611 tiene un valor de  $D'=1$  y una  $r^2=1$ , se encuentra en DL con la variante de referencia rs2304256. Figura (11).



**Figura 11.- DL.** Desequilibrio de Ligamiento del SNP rs34725611 que se hereda en conjunto con el rs2304256 de referencia marcado con un punto rosa y los de estudio con un punto azul. Se muestra en el eje de la X una ventana de 500 Mb, y los genes que se encuentran en ella. En el eje de las Y se encuentra el valor de correlación de  $r^2$  entre las variantes, así como el valor de  $D'$ .

Se evaluó también el control positivo y el negativo. La variante rs11669576 (control positivo) tiene un valor de  $D' = 1$  y una  $r^2 = 1$ , esta se encuentra en DL en la población México-Americana. La variante rs138454333 (control negativo) tiene un valor de  $D' = 1$  y una  $r^2 = 1$  esta se encuentra en DL en la población México-Americana. Figura (12).



**Figura 12.- DL. Desequilibrio de Ligamiento del SNP rs11669576 y rs138454333.** Se muestra en el eje de la X una ventana de 500 Mb, y los genes que se encuentran en ella. En el eje de las Y se encuentra el valor de correlación de  $r^2$  entre las variantes, así como el valor de  $D'$ .

Se muestra en la siguiente tabla los valores de  $D'$  y  $r^2$  de los SNPs seleccionados que se heredan en conjunto con los de referencia, tabla 1.

Gene	SNP	$D'$	$r^2$
FGFR4	rs31778	1	1
TYK2	rs34725611	1	1
NOS3	rs1549758	0.99	0.99
LDLR (control positivo)	rs11669576	1	1

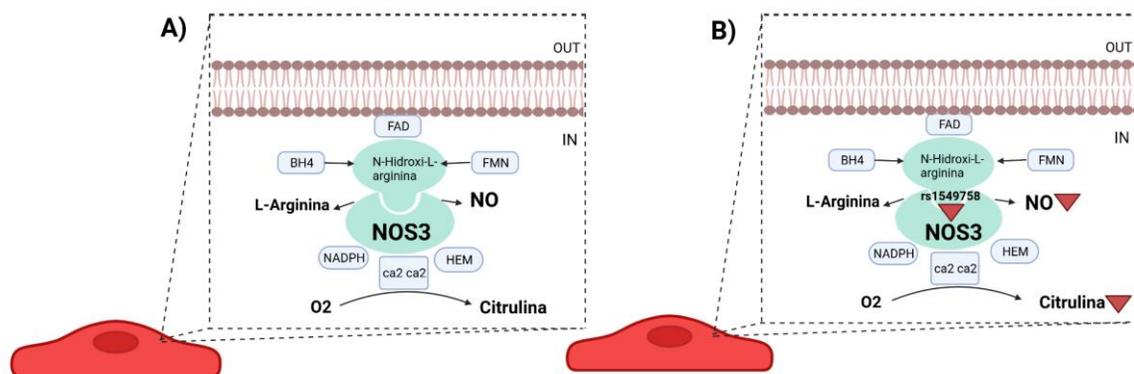
GLCD (control negativo)	rs138454333	1	1
-------------------------	-------------	---	---

La caracterización de cada variante incluyó un análisis detallado de las propiedades y características de los genes que albergan los SNPs. Este proceso se llevó a cabo con el objetivo de comprender la función y naturaleza de estos genes, con la posibilidad de establecer su conexión con la enfermedad.

### 1.1.- SNPs identificados

El SNP **rs1549758** se localiza en el gen NOS3, que codifica para la proteína Óxido nítrico Sintasa 3 (P29474-NOS3 Uniprot ID) la cual participa en la producción de Óxido nítrico (ON) (69). Esta enzima está implicada en la relajación del musculo liso vascular. La NOS3 sintetiza ON a partir de L-arginina mediante un paso de oxidación de 5 electrones por medio del intermediario N6-hidroxi-L-arginina. Los sustratos utilizados por la enzima NOS3 son: L-arginina, oxígeno molecular y nicotianamina adenina dinucleótido (NADPH). Los cofactores requeridos son: tetrahidrobiopterina (BH4), la flavina adenina mono nucleótido y la flavina adenina dinucleótido (FAD) además contiene sitios de unión para el grupo hemo y la calmodulina, ambos son esenciales para su actividad. Tras la interacción de la calmodulina y el calcio con la NOS3 en el dominio reductasa COOH-terminal, los elementos se transfieren posteriormente desde el NAPH al dominio reductasa, mientras que el dominio oxigenasa NH2-terminal de la enzima se mantiene

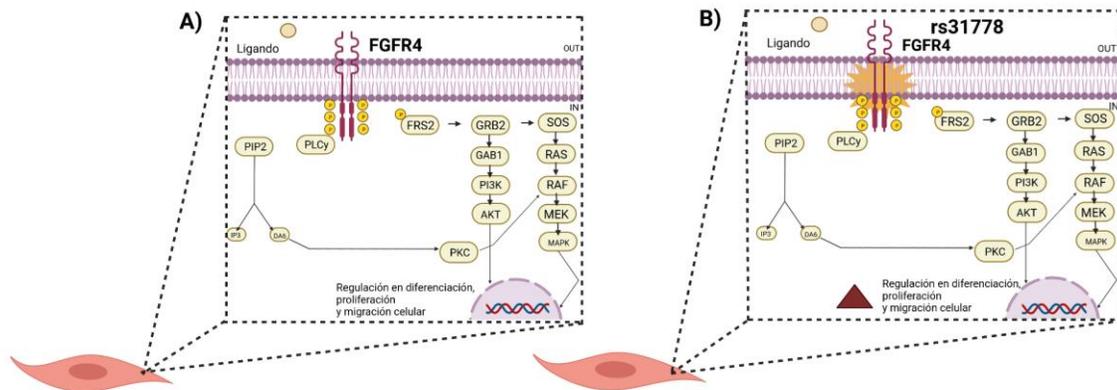
involucrado en este proceso. La variante rs1549758 está localizada en la región exónica por lo que se considera estructural codificante tipo pérdida de sentido. La sustitución de la base (es decir la posición de la base en el codón) promueve el cambio de un Asp (D) por Glu (E). Actualmente, el efecto sobre el mecanismo molecular no se ha descrito, sin embargo, diversos hallazgos sugieren que polimorfismos en el gen NOS3 alteran su actividad y estabilidad por lo que afecta su actividad y disponibilidad de ON(70) (71) .Figura (13)



**Figura 13.- Producción NO a través de NOS3. A)** Se muestra la función canónica en donde, NOS3 cataliza la conversión de L-arginina a L-citrulina y óxido nítrico (ON) en presencia de oxígeno BH4 y NADPH. Durante esta reacción, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno se combinan para formar ON. **B)** Posible participación de la variante rs1549758 la cual podría reducir la actividad enzimática de NOS3 y eventualmente la producción de ON en CE. Imagen de elaboración propia utilizando Biorender.

El SNP **rs31778** se localiza en el gen FGFR4 que codifica para la proteína receptor del factor de fibroblastos 4(P22455-FGFR4 Uniprot ID), la cual participa en la

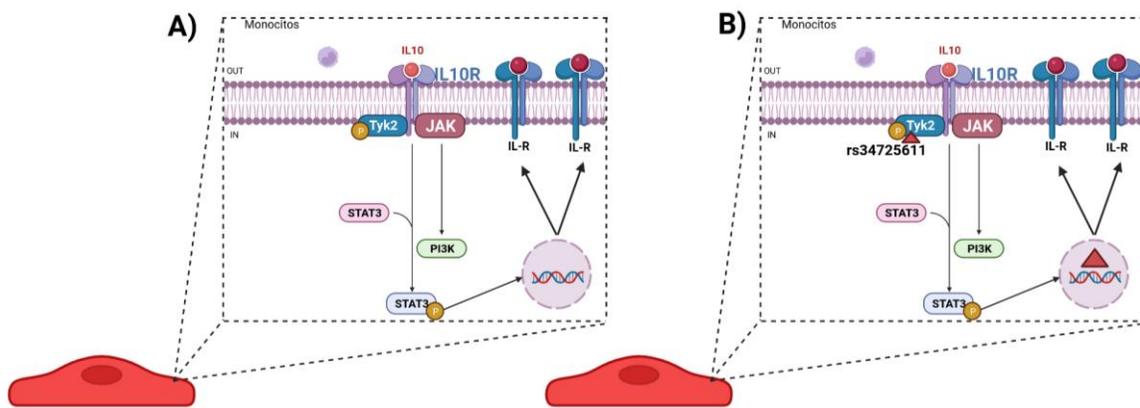
regulación de la proliferación, diferenciación y migración celular. En condiciones normales la activación del receptor esta mediada por la unión de sus ligandos factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) (72). Cuando el ligando se une a FGFR4 se lleva a cabo la dimerización del receptor y la auto fosforilación de los residuos tirosina quinasa en el dominio citoplasmático que eventualmente desencadena una cascada de señalización como: Ras, Raf, MAPK, PI3K, AKT, STAT, PLCY que, va a dar lugar a regulación de la supervivencia celular y proliferación, desarrollo de tejidos, diferenciación, angiogénesis y la transición epitelial a mesenquimatosa (73). La variante de exón de transcripción no codificante rs31778, no se ha relacionado ni se ha descrito el mecanismo molecular del impacto de esta variante en AT. No obstante, se ha reportado que la sobreexpresión del receptor podría tener un papel en la desregularización de la proliferación, migración celular y diferenciación (74). Un posible efecto de lo anterior es la liberación de matriz extracelular de CML y colágeno hacia el núcleo necrótico lipídico. Figura (14).



**Figura 14.- Cascada de señalización de FGFR4. A)** Función canónica, Cuando el ligando se une al FGFR4, se desencadenan una serie de eventos en cascada. Un paso clave es la formación de un dímero receptor, donde dos moléculas de FGFR4 se asocian, seguido de una autofosforilación que activa varias vías de señalización intracelular. Estas vías pueden incluir la activación de proteínas efectoras específicas y la regulación de genes que controlan diversas funciones celulares. **B)** Función alterada donde la variante podría desencadenar una activación desregulada de la cascada de señalización, lo que podría resultar en un aumento de la proliferación y migración de CML. Imagen de elaboración propia utilizando Biorender.

La variante **rs34725611** se localiza en el gen **TYK2** que codifica para la proteína Tirosina cinasa no receptora 2(P29597-TYK2 Uniprot ID). Esta proteína conduce a la activación de los receptores de interleucinas y al reclutamiento y fosforilación de la familia de factores de transcripción, traductores de señales y activadores de transcripción (STATs). La dimerización y translocación nuclear de STATs induce la expresión del gen diana de interleucinas (75) (76). La variante **rs34725611** es de tipo no codificante intrónica y la presencia de este SNP puede producir pérdida de la función por la generación de una proteína truncada o con secuencia alterada. (26)

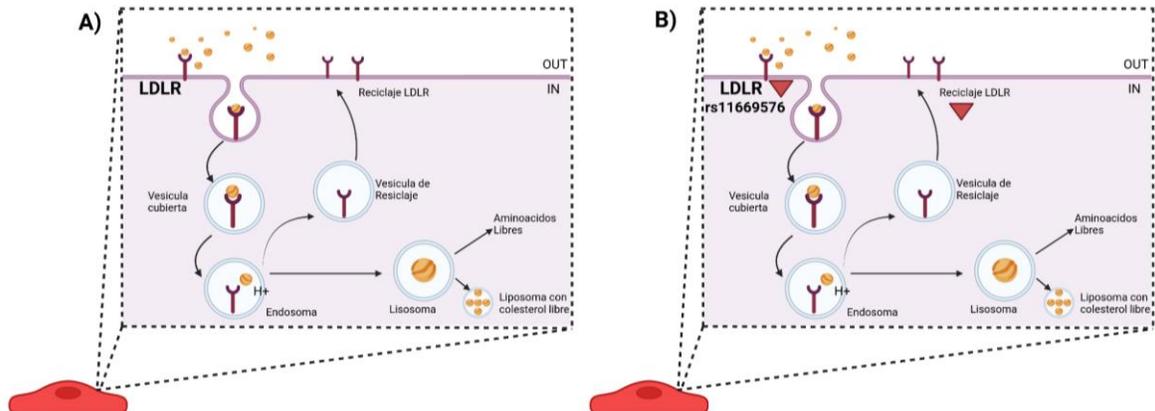
Se ha demostrado que esta modificación postranscripcional está relacionada con un estado inflamatorio alterado. La constante activación de los STAST como consecuencia de la autofosforilación de TYK2 provoca la atracción de monocitos y macrófagos para su internalización en la túnica íntima y un estado inflamatorio inducido (77) (78).Figura (15) .



**Figura 15.-Cascada de señalización de TYK2. A)** Función canónica de la cascada de señalización de TYK2. Cuando determinadas citocinas, como interferones e interleucinas, se unen a sus receptores en la superficie de las células inmunitarias, TYK2 se activa. Una vez activada, TYK2 añade grupos fosfato (fosforila) a proteínas específicas dentro de la célula. Estas proteínas fosforiladas transmiten señales a través de una serie de cascadas de señalización intracelular, lo que resulta en la activación de genes específicos. Esta activación de genes específicos modula la respuesta inmunitaria, influyendo en la producción de proteínas que desempeñan un papel fundamental en la defensa del organismo contra infecciones y en la regulación de la inflamación. **B)** Posible influencia de la variante rs34725611. Esta variante podría alterar la función de la proteína, lo que, consecuentemente, podría estimular su autofosforilación, aumentando así la señalización de transcripción de interleucina en las CE promoviendo así un estado proinflamatorio. Imagen de elaboración propia utilizando Biorender.

La variante **rs11669576** se usó como control positivo ya que se ha reportado su efecto en la AT. Esta variante se localiza en el gen LDLR que codifica para la

proteína receptor de lipoproteínas de baja densidad (P01130-LDLR Uniprot ID). La presencia de este SNP ocasiona la sustitución del aminoácido Ala por una Thr en la posición 476 de la proteína. LDLR es una glicoproteína de superficie celular que se une e internaliza moléculas LDL en células endoteliales vasculares. La endocitosis mediada por LDLR es esencial para la homeostasis y metabolismo de lipoproteínas y lípidos (79). Las moléculas de LDL llevan a cabo tres pasos posteriores a la internalización: 1) reducción de la expresión génica de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCR) para suprimir la biosíntesis de colesterol; 2) aumentar la actividad de la acil-CoA colesterol acil transferasa (ACAT) para reducir el colesterol libre tóxico y 3) suprimir la síntesis de LDLR para reducir la captación de LDL a través de proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP.) Se ha descrito que este SNP está relacionado con el riesgo de hipercolesterolemia. El receptor con este SNP está asociado a la pérdida de función cuya consecuencia es la acumulación de LDLs en el lumen de las arterias en células endoteliales vasculares, que a su vez desencadena un proceso inflamatorio (80).Figura (16).



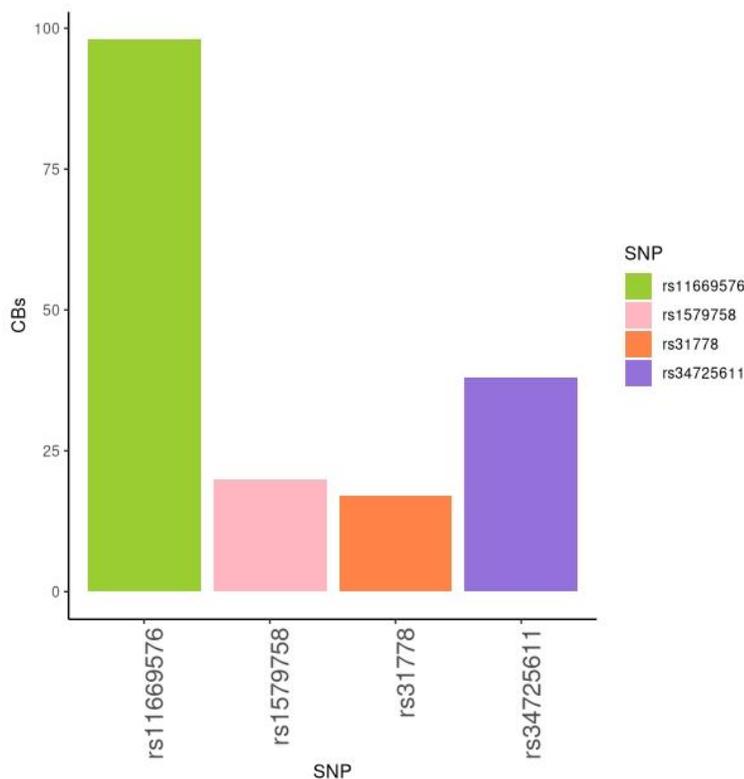
**Figura 16.- Homeostasis de colesterol mediado por el LDLR. A)** Función canónica donde una vez que el LDLR se une a las LDL en la superficie de la célula, se forma una vesícula que engloba a la LDL y al receptor (endocitosis). Esto permite la captura de las LDL circulantes y su entrada en la célula. Dentro de la célula, las LDL son degradadas y procesadas. El colesterol contenido en las LDL se libera y se utiliza para diversas funciones celulares, como la síntesis de membranas celulares y la producción de hormonas. **B)** Posible pérdida de función provocada por la variante rs11669576 cuya consecuencia es la acumulación de LDLs en el lumen de las arterias en CE. Imagen de elaboración propia utilizando Biorender

### 1.3.- Identificación de CB relacionados con AT

Los identificadores “rs” de los SNPs previamente descritos se utilizaron como entrada al algoritmo SNP-FS (v0.5). Se identificaron 20 CBs para la variante **rs1549758**: 2-undecanona, acetona, adenina, betaína, capsaicina, colesterol, cumestrol, daidzeína, ergotioneína, eritritol, glicina, indol, l-homocisteína, ornitina, pectina, punicalagina, sacarosa, taurina, xantotoxina y xilitol. En tanto que para el SNP **rs31778** se identificaron 16: acetona, adenina, atropina, capsaicina, colesterol, cumestrol, ergotioneína, eritritol, genisteína, glicina, hidroquinona, l-homocisteína, ornitina, taurina, xantotoxina, xilitol. Para la variante **rs34725611** se identificaron 38:

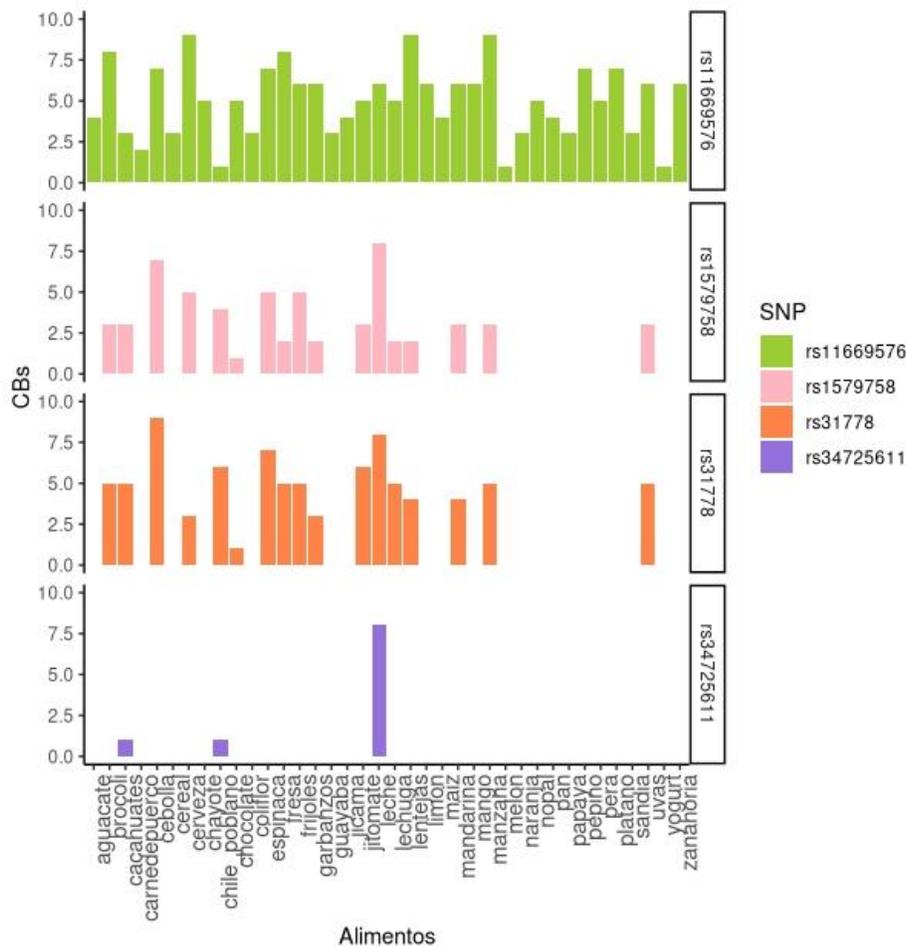
n6-acetil-l-lisina, n-acetilneuramínico, sustancia p, acetilcolina(1+), biocanina A, capsaicina, trifosfato de adenosina, 2-hidroxiestradiol, angiotensina II, leucotrieno b4, leucotrieno c4, prostaglandina e2, prostaglandina i2, oxígeno, prostaglandina h2, 19-hidroxi-pge2, n-oleoiletanolamina, prostaglandina f3a, ácido cis-8,11,14, 17-eicosatetraenoico, 14,15-dihetre, leucotrieno e3, prostaglandina a1, 13,14-dihidro pge1, prostaglandina j2, 13,14-dihidro-15-ceto-pge2, prostaglandina d3, leucotrieno d4, 15-ceto-prostaglandina e2, prostaglandina g2, 20-hidroxi-pge2 ,13,14-dihidro-15-ceto pgf2a, 8-isoprostaglandina e1, rosiglitazona, 15-deoxi-delta-12,14-prostaglandina j2, 8-isoprostaglandina e2, lisopc(16: 0), lisopc(18:0), lisopc(20:0).Figura

17.



**Figura 17.- CBs relacionados a SNPs asociados a AT.** Gráfica de barras donde en el eje X se muestran etiquetados las barras de cada SNP y en el eje Y el número de CB obtenidos por el algoritmo SNP-FS.

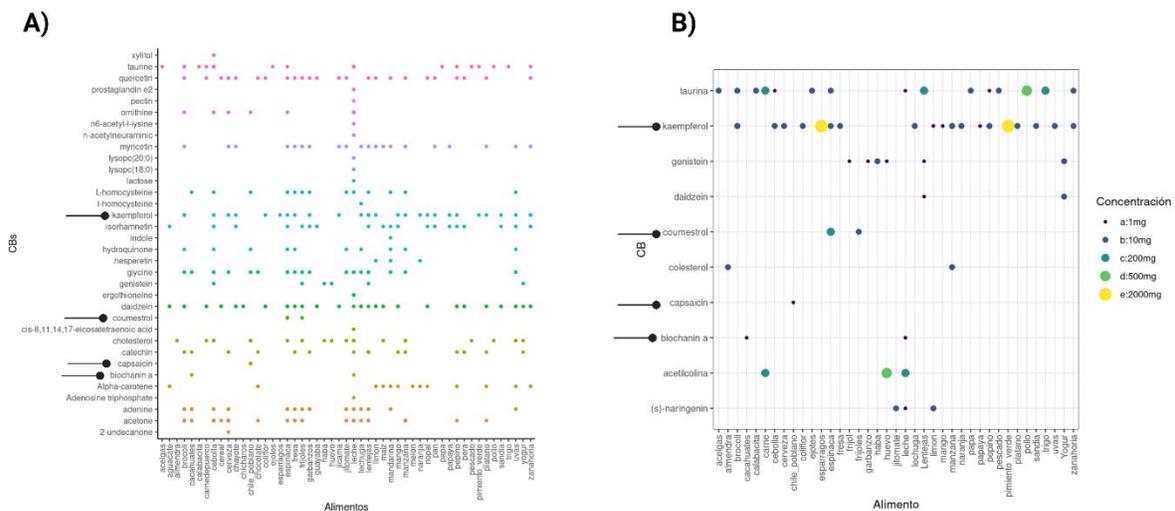
Dado que la matriz de salida incluye una variable que muestra los alimentos en donde se encuentran presentes los CBs, seleccionamos estos alimentos y creamos gráficos para representar la cantidad de CBs presentes en cada uno de ellos para cada SNP. Figura (18).



**Figura 18.- CBs Identificados por SNPs.** Gráfica de barras que representa en el eje X los alimentos que contienen los CBs previamente identificados y en el eje Y la cantidad por cada SNP.

### 1.3.- CBs/variantes /FOODB

La base de datos FOODB es relevante debido a que muestra un compendio de más de  $1 \times 10^5$  CBs presentes en 700 alimentos que tiene registrados. En contraste ENSANUT por su parte estudia 140 alimentos que se consumen en México. Una vez identificados los CBs relacionados a las variantes genéticas se agrupo esta información con la base de datos de FOODB respectivamente. Figura (19).

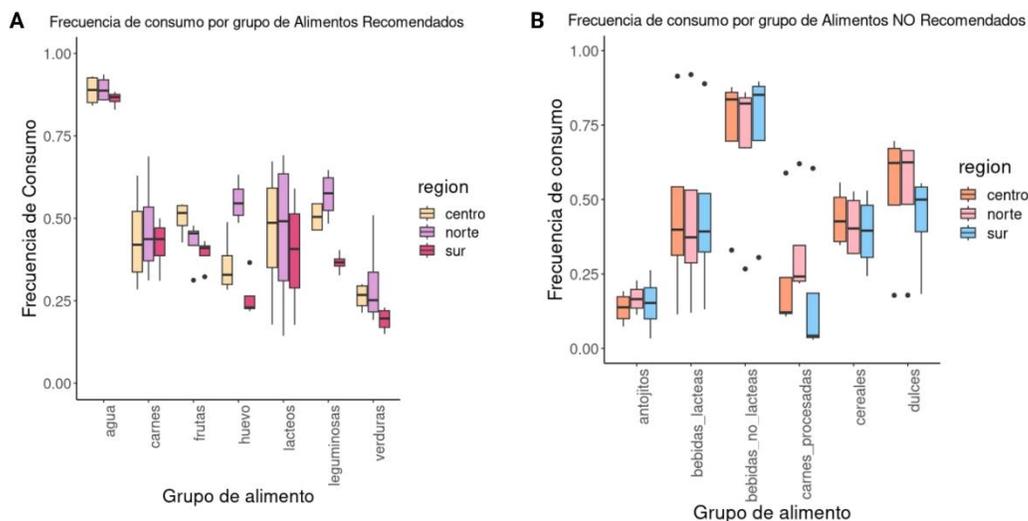


**Figura 19.- Alimentos que contiene los CBs previamente identificados.A)** Gráfica de puntos donde en el eje de las Y se muestran los CBs asociados a las variantes genéticas. En el eje de las X los alimentos donde se encuentran, señalados con puntos de diferente color. Con una flecha color negro están señalados los CBs tomados en cuenta en este estudio relacionados a los SNPs asociados a AT.**B)** Gráfico de puntos en el que el eje X muestra los alimentos que contienen los CBs (eje Y), y el tamaño de cada punto representa la concentración de cada compuesto en el alimento.

Ahora con la identificación de los CBs en diversos alimentos seleccionamos los que intervienen en procesos metabólicos relacionados con los SNPs previamente descritos, para el caso del SNP rs1549758/*capsaicina*, rs31778/*coumestrol*, rs34725611/*biochanin-a* y para el rs11669575/*kaempferol*.

## **2.- Relación de los CB con los grupos de alimentos recomendados y no**

NUTRILOT v0.1 analizó la diversidad dietética clasificando alimentos en 13 grupos (7 recomendados y 6 no recomendados), con el objetivo de estimar indirectamente la calidad de la dieta. Para ello, se evaluaron los alimentos consumidos durante al menos siete días por la población mexicana. Para comprender la diversidad alimentaria en México, se consideraron los grupos de alimentos consumidos en todo el país. Figura (20).

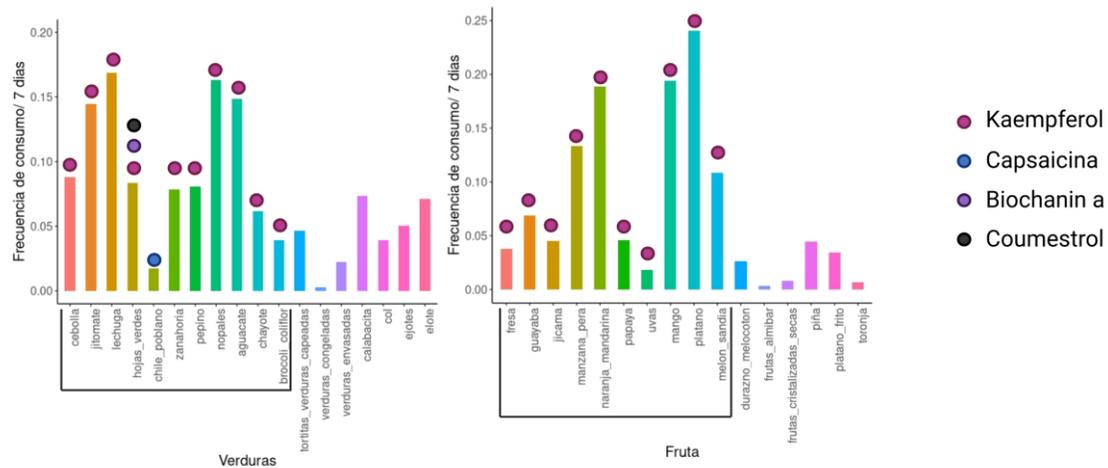


**Figura 20.- FC de los 13 grupos de alimentos que consume la población mexicana. A)** Gráfico de caja (boxplot) representa la FC de los grupos de alimentos clasificados como recomendados, **B)** se muestran los grupos que pertenecen a la categoría de no recomendados.

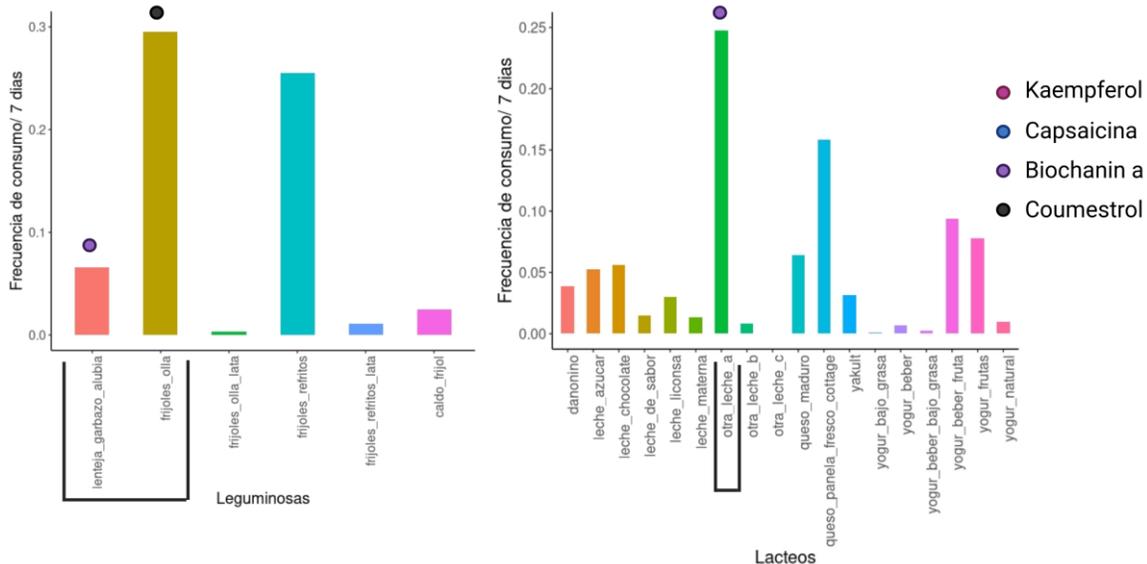
## 2.1.- ENSANUT 2018 y 100K

El contraste de ENSANUT 2018, radica en que se focaliza en la estimación del porcentaje de consumidores de grupos de alimentos recomendados y no, en una muestra que es representativa de la población mexicana. Contiene un listado aproximado de 140 alimentos, mismos que están clasificados en 13 grupos de alimentos. Por su parte ENSANUT 100K brinda información sobre la FC de cada uno de los alimentos agrupados en recomendables y no en la población, con mayores vulnerabilidades en localidades con menos de 100,000 habitantes (81) (82). Una vez definido el panorama general por grupos de alimentos que se

consumen en México, Se llevó a cabo un análisis de la FC de alimentos pertenecientes a estos grupos, ya que previamente se identificaron CBs presentes en una amplia variedad de alimentos. El objetivo era determinar si la población mexicana consumía estos alimentos. A continuación, se presenta la FC de los alimentos que forman parte de la categoría de alimentos recomendados en las tres regiones del país: norte, centro y sur. Previo al análisis, se identificaron los alimentos que contenían estos CBs, y se encontraron principalmente en cuatro grupos alimenticios: verduras, frutas, leguminosas y lácteos. Estos alimentos, que contienen los CBs identificados, se resaltan en un recuadro y se marcan con puntos de diferentes colores para indicar qué CBs están presentes en cada uno de ellos. Figura (21)(22).



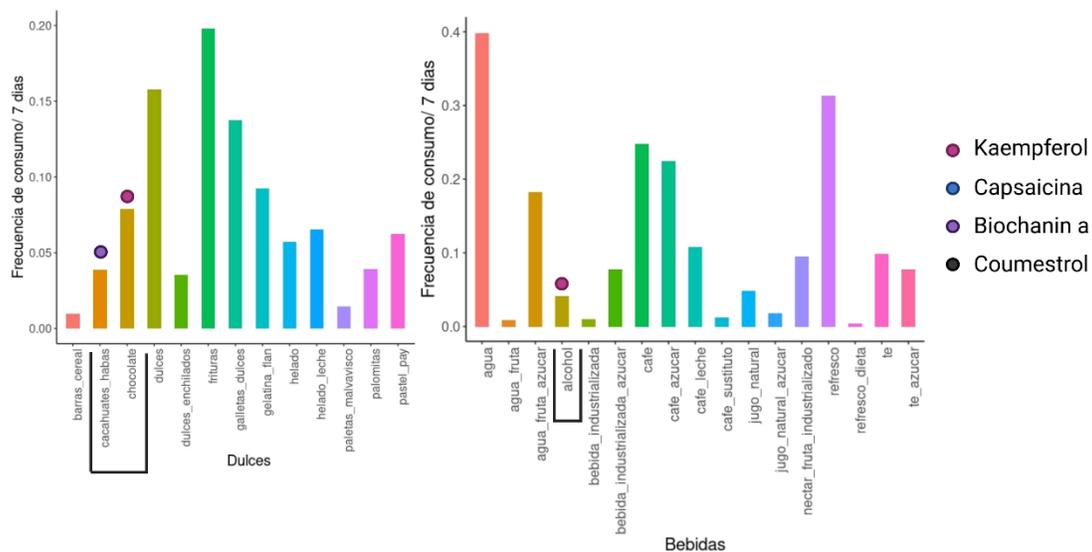
**Figura 21.- FC de los alimentos que contienen CBs.** En la gráfica izquierda, se presenta una gráfica de barras que muestra la FC de los alimentos que pertenecen al grupo de verduras. En el eje de las X se encuentran los alimentos, y en el eje de las Y se muestra la FC, que varía de 0 a 1. En la gráfica derecha, se muestra la FC del grupo de frutas. Los alimentos que contienen CBs están marcados con puntos de colores, y se han enmarcado para resaltar aquellos que los contienen.



**Figura 22.- FC de los alimentos que contienen CBs.** En la gráfica izquierda, se presenta una gráfica de barras que muestra la FC de los alimentos que pertenecen al grupo de leguminosas. En el eje de las X se encuentran los alimentos, y en el eje de las Y se muestra la FC, que varía de 0 a 1. En la gráfica derecha, se muestra la

FC del grupo de lácteos. Los alimentos que contienen CBs están marcados con puntos de colores, y se han enmarcado para resaltar aquellos que los contienen.

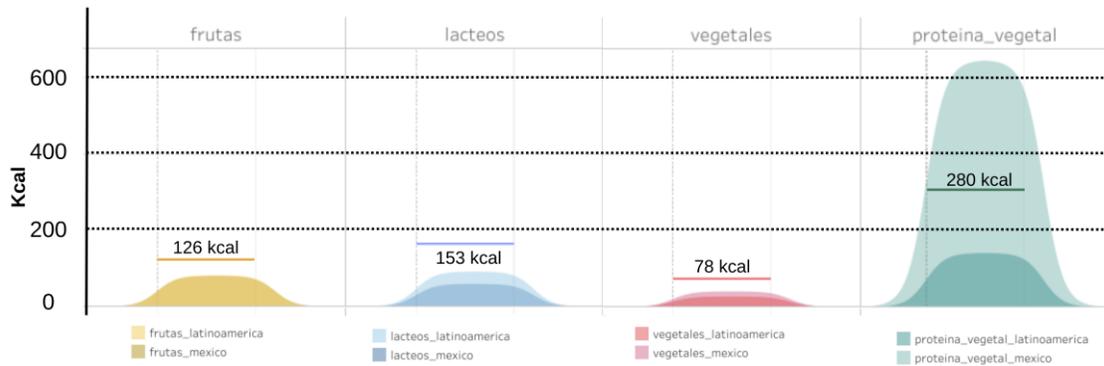
Es importante mencionar que los CBs también se identificaron en alimentos categorizados como no recomendables, por ello, se analizó la FC de estos en las distintas subpoblaciones del país, norte y sur, figura (21). Es interesante observar la relación que existe entre el consumo de alimentos no recomendables y el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas. Algunos alimentos, como el cacahuate y chocolate, contienen CBs relacionados con los SNPs asociados a AT que pudieran modular procesos metabólicos asociados a los SNPs. Figura (23).



**Figura 23.- FC de los alimentos que contienen CBs.** En la gráfica izquierda, se presenta una gráfica de barras que muestra la FC de los alimentos que pertenecen al grupo de dulces. En el eje de las X se encuentran los alimentos, y en el eje de las Y se muestra la FC, que varía de 0 a 1. En la gráfica derecha, se muestra la FC del grupo de bebidas. Los alimentos que contienen CBs están marcados con puntos de colores, y se han enmarcado para resaltar aquellos que los contienen.

### **2.3 Índice de Alimentación Saludable**

El Índice de Alimentación Saludable (IAS) muestra la ingesta de energía recomendada de ciertos alimentos en una población dada. EAT Lancet es una iniciativa internacional originada en Suecia, Noruega y Reino Unido cuyo objetivo es abordar los desafíos de la alimentación saludable y sostenible a nivel mundial, por lo que involucra a expertos de diversas partes del mundo. Siendo antecedente para implementar estos desafíos en la población mexicana. Se pretende proporcionar pautas y recomendaciones basadas en la ciencia para lograr sistemas alimentarios que sean beneficiosos tanto para la salud de las personas como para el planeta. El análisis del IAS a partir de los datos publicados por EAT-Lancet (83). muestra que el contraste del consumo de los grupos de alimentos de acuerdo con EAT-Lancet, no alcanza el valor mínimo de ingesta de energía recomendada de los CBs seleccionados tanto en frutas, lácteos y vegetales. Mientras que la recomendación de consumo de CBs presentes en proteína vegetal es superada al doble. Figura (24).



**Figura 24.- Índice de Alimentación Saludable.** Gráfica de densidad en la que el eje X representa los grupos de alimentos: frutas, lácteos, vegetales y proteína vegetal, mientras que el eje Y representa las calorías (Kcal) en un rango de 0 a 600. Esta gráfica muestra el consumo calórico de los grupos de alimentos que contienen los CBs, destacando que en tres de estos grupos no se alcanza el consumo establecido por la comisión Eat-Lancet, mientras que, en el caso de la proteína vegetal, el consumo es excesivo en el contexto de México.

#### 4.- Propuesta de alimentos recomendados específicos para mexicanos.

Con la información obtenida anteriormente, se planteó una recomendación de alimentos que vaya de acuerdo con los patrones alimentarios descrita por la FC de acuerdo con ENSANUT 2018. Se tomó en cuenta el criterio de regionalización correspondiente a las 3 zonas del territorio nacional. Se consideró al mismo tiempo los CBs de alimentos específicos que conforman el grupo de alimentos recomendados y no. También se plantea la participación de las variantes genéticas heredadas en conjunto relacionadas con AT presentes en subpoblaciones de las regiones descritas, así como el proceso metabólico donde participan y su posible efecto sobre en la enfermedad, tabla 2.

Tabla (2). Propuesta de alimentos específica para la AT en población mexicana

ID- CB	CB	SNP/Ge ne	Metabo lismo	Efecto posible	Alimentos que contienen CB	Reg ión	Sub- pobla ción	Núm ero de refer enci a
1548 943	Capsaic ina	rs154975 8/NOS3	Producc ión de ON	Contribuye a la producción de ON en CE a través de la fosforilación de PKA a NOS3	Chile poblano	Nort e  Cen tro  Sur	Pobla ción nativa amerin dia de México	(84)  (85)
5280 373	Biochan ina	rs347256 11/TYK2	Transcri pción de citoquin as proinflam atorias	Inhibe la fosforilación de TYK2 a los receptores de IL así como la activación de factores de transcripción de genes de citoquinas proinflamatorias	Cacahuates  Leche	Nort e  Cen tro  Sur	Pobla ción nativa amerin dia de México	(86)
5281 707	Coumes trol	rs31778/ FGFR4	Regulac ión de la diferenc iación y prolifera ción celular	Regulación de cascada de señalización de Akt, PKA, PI3K, MAPK	Espinaca  Frijoles	Nort e  Cen tro  Sur	Pobla ción nativa amerin dia de México	(87)  (88)
5280 863	Kaempferol	rs116695 76/LDLR	Homeos tasis del colester ol	Remoción de las LDLs circulantes en el lumen de las arterias.	Cebolla, lechuga, espinaca nopal, zanahoria, pepino, coliflor, chayote, jícama, limón, mango, naranja, papaya, plátano, manzana, fresa, uvas, lentejas, garbanzo, yogurt, cerveza	Nort e  Cen tro  Sur	Pobla ción nativa amerin dia de México	(89)  (90)  (91)

## DISCUSIÓN

En este proyecto se analizaron SNPs que se heredan en conjunto a partir de variantes seleccionadas del trabajo de (Loredo-Guillen et al artículo sometido 2023). La evaluación de la probabilidad de herencia de los SNPs a la siguiente generación destaca la importancia debido a su papel en el desarrollo de la enfermedad. Este trabajo representa el primer reporte de polimorfismos tales como: **rs31778**, **rs34725611**, y **rs1549758** que relaciona y establece el mecanismo molecular fisiopatológico con AT. Se contrastó la función canónica de los genes y las proteínas con los del estado de la enfermedad. Hasta el momento, no se ha documentado ninguna asociación entre el rs31778 y AT. Sin embargo, en el año 2014 se realizó un GWAS en pacientes con concentraciones elevadas de sales biliares o litiasis vesicular, donde se encontró que el SNP rs31778 está vinculado a en la desregulación metabólica de niveles de lípidos (92) . En un estudio de Ge Hongfei (93) y colaboradores, se replicaron hallazgos previos que vinculaban la falta del receptor FGFR4 con un aumento en la producción de ácidos biliares y un aumento en su almacenamiento, lo que a su vez mejoraba el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en ratones. Sin embargo, el mecanismo específico propuesto en este proyecto aún no se ha descrito. Por lo tanto, en este contexto, se planteó la posible implicación del SNP en el gen FGFR4 en CML, teniendo en cuenta su función y expresión (94).

Por otra parte, hasta el momento no se ha descrito el mecanismo molecular específico para el SNP rs1549758 y su implicación con AT. Algunas pistas al

respecto las proporcionó Levinsson Anna (95) (96) y colaboradores, en un estudio de casos y controles, donde el rs1549758 se relacionó con la hipertensión arterial. Pautz Andrea *et al*, evaluaron la expresión de NOS3 en CE lo que respalda su posible asociación con AT(97) (98) (99).El mecanismo molecular propuesto para el SNP rs1549758 en este trabajo se fundamenta en los datos de expresión y la función del gen en el que se encuentra ubicada la variante.

Un hallazgo interesante de este trabajo fue la asociación del SNP rs34725611 con la AT ya que hasta la fecha no existe una descripción clara del mecanismo molecular. Wallace Chris *et al* (100), llevaron a cabo un estudio donde analizaron genes que se encuentran en un loci susceptible a Diabetes Mellitus 2 (DM2), donde a través del DL, se ha demostrado que el SNP rs34725611 se hereda en conjunto con otros SNPs que han sido previamente asociados con el desarrollo de DM2. Es importante mencionar que la DM2 es un factor de riesgo para el desarrollo de AT. Por lo que su posible papel podría resultar de manera sinérgica. Actualmente existen 3 GWAS donde se asocia el SNP rs34725611 con otras enfermedades como: psoriasis y lupus eritematoso sistémico (101) (102). Dado que estas enfermedades no comparten una relación conocida con la AT, surgió la interrogante acerca de la posible implicación de este SNP y se planteó mecanismo putativo molecular asociado a AT, teniendo en cuenta la función y expresión del gen en un sistema celular donde se encuentra ubicado.

Se analizó la posible interacción de al menos 4 CBs seleccionados con las variantes genéticas identificadas: *capsaicina/rs1549758*, *coumestrol/rs31778*, *biochanin*

*a/rs34725611* y *kaempferol/rs11669576*. Estos CBs se encuentran en los alimentos recomendados y no que se consumen con frecuencia en la población mexicana de acuerdo con ENSANUT 2018 y 100k 2018. Conocer el efecto de los polimorfismos sobre el metabolismo generó información sobre los mecanismos moleculares relacionados con AT. Así mismo se puso de manifiesto el potencial del papel de los CBs y sus posibles blancos moleculares para el desarrollo de nuevos fármacos basados en la alimentación. Una comprensión profunda de la modulación de la expresión génica dada por los componentes de la dieta es prometedora ya que caracteriza vías metabólicas y la modulación de estas para nuevas estrategias terapéuticas. Massaro M *et al*, analizaron un gran número de estudios *in vitro* e *in vivo* donde se demostró que ácidos grasos insaturados y polifenoles afectan los niveles de expresión de genes relacionados con el sistema vascular de manera protectora. Lo anterior podría explicar los beneficios asociados a los alimentos que contienen estos componentes (103).

La *capsaicina* es un vainilloide y es el principal componente de los chiles. El uso del chile como alimento se extendió a prácticamente todos los continentes con mucho éxito con el intercambio de plantas y procesos culturales globales ocurridos inclusive mucho antes de 500 años que fue cuando se extendió por América. Hoy en día, en muchos países asiáticos, africanos, europeos y americanos, el chile forma parte de la dieta diaria e incluso es ingrediente esencial de platos emblemáticos(104). El uso del chile en la alimentación es común en todo el territorio mexicano aportando nutrientes a los mexicanos que los consumen. Se ha reportado

que tiene efecto antihipertensivo ya que puede dilatar los vasos sanguíneos, lo que conlleva al incremento en su diámetro y, por ende, al aumento del flujo sanguíneo. Este mecanismo promueve que la circulación se efectúe con menor resistencia, lo que a su vez contribuye a la disminución de la presión arterial (105). Brevemente, Segawa Y, *et al* (106)., exploraron el mecanismo del efecto de la fosforilación sobre la presión arterial por la ingesta de *capsaicina*. Este efecto antihipertensivo se demostró al tratar a ratas 2K1C y SHAM con 0.006% de *capsaicina* durante 6 semanas, a partir de un análisis de inmuno-precipitación por la técnica de Western Blot se detectó su efecto en neuroceptores, canales y proteínas solubles tales como la fosforilación de NOS3, proteína quinasa A (PKA) y B (AKT). El mecanismo mediante el cual se disminuye la presión arterial se debió a la fosforilación de NOS3 que a su vez promueve un incremento de su actividad. El efecto de la *capsaicina*, sobre la activación del receptor potencial del vaniloide 1 TRPV1 y la entrada de  $Ca^{2+}$  quedó demostrado en células endoteliales de aortas aisladas de ratones silvestres por Fareed M *et al en 2010* (107) esta acción está relacionada con la fosforilación de NOS3 mediada por PKA. Wang Y *et al* (84), evidenciaron que la fosforilación de la S1177 de NOS3 induce la producción de ON en células endoteliales humanas de la vena umbilical (HUVEC) cuando son tratadas con 1ug/mL de *capsaicina*. El efecto se debe a la activación del receptor TRPV1 que provoca un incremento de la  $[iCa^{2+}]$ . La consecuencia de este incremento de  $Ca^{2+}$  intracelular es la activación de la vía de señalización PI3K y AKT. El consumo de *capsaicina* estimula la actividad de la enzima NOS3, la cual es afectada por la variante rs1549758, que favorece un

incremento en la función que da como resultado un incremento en la producción de óxido nítrico (ON).

Se ha reportado que la *Biochanin a*, es una isoflavona que presenta propiedad antiinflamatoria. Se demostró en el trabajo de Sarfraz A *et al* (86), que puede inhibir la fosforilación de tirosina cinasa dos (TYK2). La fosforilación de esta proteína interrumpe la vía de señalización del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3). Esta acción evita la transcripción de los receptores de citoquinas proinflamatorias. Los procesos inflamatorios no crónicos son importantes, debido a que estos pueden atraer células inmunitarias como los monolitos patrulla, los cuales su función es vigilar el sistema vascular cuando se presenta un daño (108). El consumo de *biochanin-a* evita la activación a través de la fosforilación de TYK2 y a su vez los receptores de interleucinas, por lo que se ve interrumpida la vía de señalización de STAT3 cuya consecuencia es la desregulación del control de su transcripción.

El CB *coumestrol* es un fitoestrógeno conocido por su efecto anticancerígeno. Se ha demostrado la actividad anti proliferativa a través de la regulación de la cascada de señalización de la vía PI3K-AKT-MAPK, específicamente la reducción de la fosforilación (87). Kuang W, *et al* (88), demostraron que la modulación de la vía de señalización PI3K-AKT inhibe la capacidad de migración e invasión de células de cáncer de piel. El consumo de *coumestrol* regula la cascada de señalización al inhibir la vía de señalización de PI3K, AKT, PKA y MAPK. Lo anterior sucede debido

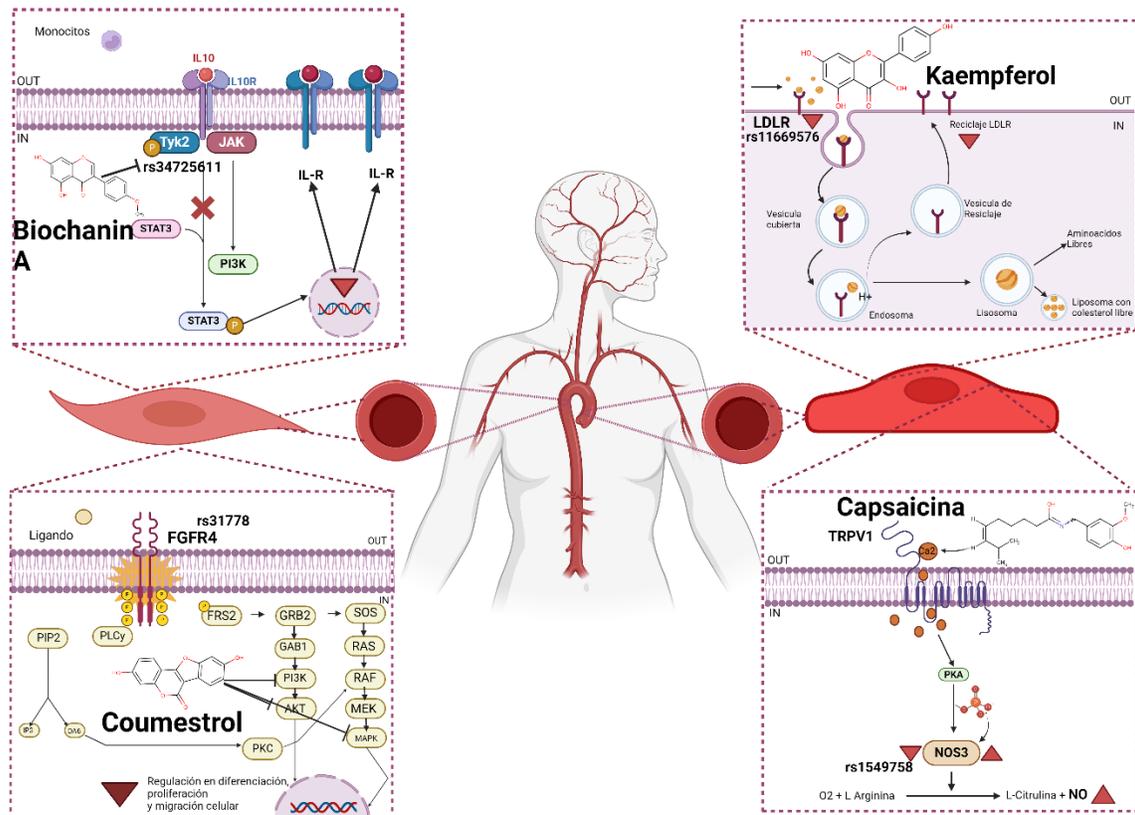
a la constante de activación receptora FGFR4, lo que evita la proliferación de las CML y el engrosamiento de la túnica íntima.

El CB *Kaempferol* es un flavonoide que previene la AT. Kong L *et al* (90) , demostraron en el conejo blanco de Nueva Zelanda que el tratamiento con *kaempferol* previene la AT inducida por el colesterol alto. El tratamiento con *Kaempferol* consistió en una dosis de 30mg/kg y 150mg/kg durante seis y diez semanas, respectivamente. Esta dosis redujo significativamente los niveles de CT, TG Y LDL (90). En otro estudio Oc hiai A *et al*, se demostró que la administración de *Kaempferol* en ratones TSOD disminuyó la concentración de CT, LDL y aumento de HDL (91). Otro estudio Chang CJ *et al*, se analizó la administración de *Kaempferol* en ratas Wistar con obesidad inducida. Se observó que redujo significativamente los niveles plasmáticos de CT, TG Y LDL (89). El *kaempferol* ayuda a eliminar las LDL circulantes, lo cual resulta especialmente relevante debido a la pérdida de función del LDLR, influenciada por la variante rs11669576. Este mecanismo previene la infiltración de las LDLs en la túnica íntima y su acumulación en el lumen de las arterias. En la figura (23) se encuentra representada la posible función de cada CBs relacionado a el SNP y el tipo celular donde es llevado cada proceso. Es importante mencionar que los CBs previamente señalados se encuentran en alimentos que consume la población mexicana. Se debe evaluar la disponibilidad en el cuerpo humano ya que difiere la dosis utilizada en el modelo animal de estudios *in vitro*.

Los CBs relacionados con los SNPs asociados a la AT se encuentran en alimentos específicos que forman parte de la alimentación de la población mexicana, según los datos de ENSANUT 2018. La *capsaicina* se encuentra en el chile poblano, y la recomendación de este alimento se basa en que es el único tipo de chile reportado. Sin embargo, es esencial tener en cuenta que México cuenta con una amplia variedad de chiles, y la capsaicina está presente en muchos de ellos. En México, la diversidad de chiles es amplia y variada, sin embargo, ENSANUT, una herramienta que proporciona información sobre la alimentación de la población, no refleja completamente esta diversidad. La limitación de nuestro enfoque radica en que la recomendación se centra en un solo tipo de chile, ya que utilizamos ENSANUT como base para establecer nuestras recomendaciones, lo que impide tener en cuenta la diversidad de chiles existentes. La *Biochanin A* se encuentra presente en la leche y en los cacahuates, según FOODB. El *coumestrol* se puede hallar en alimentos como la espinaca y los frijoles. El *kaempferol* se encuentra en una amplia variedad de alimentos, incluyendo cebolla, lechuga, espinaca, nopal, zanahoria, pepino, coliflor, chayote, jícama, limón, mango, naranja, papaya, plátano, manzana, fresa, uvas, lentejas, garbanzos, y cerveza. Parte de estos alimentos se encuentran en el grupo de alimentos de verduras, frutas, leguminosas y lácteos, estos grupos de alimentos recomienda la comisión EAT-Lancet ya que siguiere que confieren una buena salud y beneficios ambientales (109). Este hallazgo plantea interrogantes sobre los hábitos alimenticios de la población en relación con a grupos de alimentos que forman parte de una dieta saludable y sostenible. Es importante mencionar que *biochanin a* y *kaempferol* se encuentran en alimentos que ENSANUT clasifica como

no recomendados en el caso específico del cacahuate y cerveza. Si se toma en cuenta la información previa para obtener datos confiables que demuestren que un determinado CB de la dieta actúa en los procesos donde actúan los SNPs asociados a AT, se pueden aplicar procedimientos estandarizados y seguir directrices metodológicas bien establecidas.

También realizar estudios de biodisponibilidad de dicho CB teniendo en cuenta la variabilidad poblacional de los grupos de prueba y de referencia para lograr resultados más fiables en futuras investigaciones (110).Figura (25).



**Figura 25.- CBs seleccionados que ejercen su función sobre las vías metabólicas involucradas con cada SNP asociado a AT.** El CB kaempferol podría ejercer acción en la remoción de las LDLs en el lumen de las arterias cuando el LDLR no es capaz de captarlos, evitando así su acumulación. El CB capsaicina activa a los TRPV1 y provoca la entrada de Ca ya que cambia su conformación y permite la apertura de un canal iónico en la membrana celular. Esto provoca que el Ca active a PKA y esta añade un grupo fosfato a NOS3 posiblemente aumentando su actividad ya que esta se ve reducida. El CB biochanin podría potencialmente prevenir una autofosforilación desregulada en la proteína tirosina quinasa 2 (TYK2), lo que disminuiría la activación de los factores de transcripción relacionados con las interleucinas (ILR). Por último, el CB coumestrol podría estar involucrado en la regulación de la cascada de señalización desregulada por el receptor FGFR4, lo que posiblemente conduciría a la reducción de la proliferación y migración de CML. Imagen de elaboración propia utilizando Biorender.

## CONCLUSIÓN

Esta investigación denota la identificación de variantes genéticas asociadas a AT relacionadas con 4 CBs que se encuentran en los alimentos que consume la población mexicana. Los polimorfismos identificados en este estudio se encuentran en DL dado los valores cercanos a 1 tanto de  $r^2$  y  $D'$  en la población México-americana, lo que sugiere que se hereden conjuntamente y posiblemente están relacionados con el desarrollo de la AT. Se ha discutido la posible implicación de estos SNPs en el contexto de la AT y cómo los CBs podrían influir de manera indirecta en los procesos metabólicos en los que están involucrados estos SNPs. Asimismo, estos hallazgos sugieren que los alimentos habitualmente consumidos en México contienen CBs que pueden afectar procesos metabólicos vinculados a los SNPs previamente mencionados. Al combinar esta información con los criterios de una dieta saludable y sostenible propuesta por la EAT-Lancet, se ha desarrollado una lista de alimentos que contienen CBs asociados a la prevención de la AT. Esta propuesta se ha formulado considerando la disponibilidad de los alimentos en todo el país que contienen los CBs identificados. Es importante destacar que, hasta la fecha, esta es la única propuesta de alimentos específica para la AT que tiene en cuenta la genética del individuo y la disponibilidad de alimentos, dirigida a una población particular.

## **PERSPECTIVAS**

Es importante promover el consumo de alimentos que contengan CBs asociados a variantes genéticas, ya que se ha sugerido que estos pueden ayudar a prevenir el desarrollo de enfermedades. Este trabajo plantea una serie de experimentos dirigidos a confirmar estos hallazgos en modelos biológicos más complejos. Extender la validación de estos hallazgos a nivel internacional sería esencial para evaluar si las relaciones entre las variantes genéticas, los compuestos CBs y la AT son consistentes en la población mexicana y en diferentes contextos alimenticios. Explorando la aplicabilidad de los resultados de esta investigación en programas de salud pública, se busca implementar asesoramiento nutricional personalizado a una escala amplia. Este enfoque integraría factores genéticos y tendría en cuenta la diversidad en la disponibilidad de alimentos en distintas regiones, con el objetivo de adaptar las recomendaciones nutricionales de manera específica y efectiva para un gran número de personas. Este enfoque no solo se centraría en la singularidad genética, sino que también consideraría las particularidades alimentarias de cada región, asegurando así una estrategia más completa y contextualizada para mejorar la salud a nivel poblacional. Abogar por políticas de salud que integren la nutrición personalizada en las recomendaciones alimentarias nacionales, lo que podría tener un impacto significativo en la prevención de ECV. Estos aspectos son cruciales para obtener una comprensión completa de los efectos de los CBs y respaldar adecuadamente la relación entre estos y las variantes genéticas bajo estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rotllan N. The Underlying Pathology of Atherosclerosis: Different Players. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):2–4.
2. OMS. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. [cited 2022 Mar 24]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. INEGI. ESTADÍSTICAS DE DEFUNCIONES REGISTRADAS (EDR) 2022. 2023;1–90.
4. Loredó Montserrat, Cuevas Erick, Hermosillo Jorge RM. Polygenic Risk Assessment of SNPs related to Atherosclerosis. 2024;
5. Wei T, Liu J, Zhang D, Wang X, Li G, Ma R, et al. The Relationship Between Nutrition and Atherosclerosis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9(April):1–10.
6. Di Renzo L, Gualtieri P, Romano L, Marrone G, Noce A, Pujia A, et al. Role of personalized nutrition in chronic-degenerative diseases. *Nutrients.* 2019;11(8):1–24.
7. Becerra-Tomás N, Blanco Mejía S, Vigiouk E, Khan T, Kendall CWC, Kahleova H, et al. Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;60(7):1207–27. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1565281>
8. Oz HS. Nutrients, infectious and inflammatory diseases. *Nutrients.* 2017;9(10).
9. Carlberg C. Nutrigenomics of vitamin D. *Nutrients.* 2019;11(3).
10. OMS. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [cited 2022 Mar 24]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
11. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1).
12. Hassan MS, Shaalan AA, Dessouky MI, Abdelnaim AE, ElHefnawi M. A review study: Computational techniques for expecting the impact of non-synonymous single nucleotide variants in human diseases. *Gene* [Internet]. 2019;680(September 2018):20–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.028>
13. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial dysfunction,

- inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8).
14. Thijssen DHJ, Carter SE, Green DJ. Arterial structure and function in vascular ageing: Are you as old as your arteries? *J Physiol.* 2016;594(8):2275–84.
  15. Sharif H, Akash MSH, Rehman K, Irshad K, Imran I. Pathophysiology of atherosclerosis: Association of risk factors and treatment strategies using plant-based bioactive compounds. *J Food Biochem.* 2020;44(11):1–29.
  16. Mushenkova N V., Summerhill VI, Zhang D, Romanenko EB, Grechko A V., Orekhov AN. Current advances in the diagnostic imaging of atherosclerosis: Insights into the pathophysiology of vulnerable plaque. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):1–26.
  17. Eikendal ALM, Groenewegen KA, Bots ML, Peters SAE, Uiterwaal CSPM, den Ruijter HM. Relation Between Adolescent Cardiovascular Risk Factors and Carotid Intima-Media Echogenicity in Healthy Young Adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5).
  18. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biochem.* 2016;81(11):1358–70.
  19. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019(Ldl).
  20. Head T, Daunert S, Goldschmidt-Clermont PJ. The aging risk and atherosclerosis: A fresh look at arterial homeostasis. Vol. 8, *Frontiers in Genetics.* 2017.
  21. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, Lam L, Yeates L, Sarina T, et al. Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(2):1–11.
  22. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Roopa-Mehta, Díaz-Aragón FA, et al. Mexican clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92:1–62.
  23. Adam CA, Şalaru DL, Prisacariu C, Marcu DTM, Sascău RA, Stătescu C. Novel Biomarkers of Atherosclerotic Vascular Disease—Latest Insights in the Research Field. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9).
  24. Tibaut M, Caprnda M, Kubatka P, Sinkovič A, Valentova V, Filipova S, et al. Markers of Atherosclerosis: Part 2 – Genetic and Imaging Markers. *Hear Lung Circ.* 2019;28(5):678–89.
  25. Tibaut M, Caprnda M, Kubatka P, Sinkovič A, Valentova V, Filipova S, et al.

- Markers of Atherosclerosis: Part 1 – Serological Markers. *Hear Lung Circ.* 2019;28(5):667–77.
26. Vaz-Drago R, Custódio N, Carmo-Fonseca M. Deep intronic mutations and human disease. *Hum Genet.* 2017;136(9):1093–111.
  27. Rashighi M, Harris JE. Genetic basis of common human disease: Insight into the role of Missense SNPs from Genome Wide Association Studies. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
  28. Zhang F, Lupski JR. Non-coding genetic variants in human disease. *Hum Mol Genet.* 2015;24(R1):R102–10.
  29. Ramírez-Bello J, Vargas-Alarcón G, Tovilla-Zárate C, Fragoso JM. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): Implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gac Med Mex.* 2013;149(2):220–8.
  30. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016;9(1):12–27.
  31. Debette S. How to interpret a genome-wide association study (GWAS)? *Sang Thromb Vaiss.* 2019;24(5):240–7.
  32. Wray NR, Wijmenga C, Sullivan PF, Yang J, Visscher PM. Common Disease Is More Complex Than Implied by the Core Gene Omnigenic Model. *Cell.* 2018;173(7):1573–80.
  33. Defagó MD, Eynard AR. Potenciales de la nutrigenética en el abordaje y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados. *Rev Fac Cienc Med Cordoba.* 2022;79(2):168–80.
  34. Fareed M, Afzal M. Single nucleotide polymorphism in genome-wide association of human population: A tool for broad spectrum service. *Egypt J Med Hum Genet.* 2013;14(2):123–34.
  35. Lu Y, Dimitrov L, Chen SH, Bielak LF, Bis JC, Feitosa MF, et al. Multiethnic Genome-Wide Association Study of Subclinical Atherosclerosis in Individuals With Type 2 Diabetes. *Circ Genomic Precis Med.* 2021;14(4):E003258.
  36. Slatkin M. and Mapping the Medical Future. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2016;9(6):477–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124487/pdf/nihms-831771.pdf>
  37. Theodoris C, Low TM, Pavlidis P, Alachiotis N. quickLD: An efficient software for linkage disequilibrium analyses. *Mol Ecol Resour.* 2021;21(7):2580–7.

38. Sved JA, Hill WG. One hundred years of linkage disequilibrium. *Genetics*. 2018;209(3):629–36.
39. Terwilliger JD, Hiekkalinna T. An utter refutation of the “Fundamental Theorem of the HapMap.” *Eur J Hum Genet [Internet]*. 2006;14:426–37. Available from: [www.nature.com/ejhg](http://www.nature.com/ejhg)
40. Qi L. Nutrition for precision health: The time is now. *Obesity*. 2022 Jul 1;30(7):1335–44.
41. Zeisel SH. Precision (Personalized) Nutrition: Understanding Metabolic Heterogeneity. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032519->
42. Holscher HD. Let’s do the math: embracing mathematical modeling to advance nutrition research. *Am J Clin Nutr*. 2023 Feb 1;117(2):220–1.
43. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3):1–11.
44. Yu’E L. Discussion on Propositional Logic Incorporating Set Thought into Discrete Mathematics. *J Phys Conf Ser*. 2020;1634(1).
45. Massaro M, Scoditti E, Calabriso N, Carluccio MA, Hugenholtz P, De Caterina R. Nutrients and gene expression in cardiovascular disease [Internet]. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*. Elsevier Inc.; 2019. 469–481 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00062-8>
46. Barati S, Fabrizio C, Strafella C, Cascella R, Caputo V, Megalizzi D, et al. Relationship between Nutrition, Lifestyle, and Neurodegenerative Disease: Lessons from ADH1B, CYP1A2 and MTHFR. 2022; Available from: <https://doi.org/10.3390/genes13081498>
47. Mierziak J, Kostyn K, Boba A, Czemplik M, Kulma A, Wojtasik W. Influence of the bioactive diet components on the gene expression regulation. *Nutrients*. 2021;13(11):1–33.
48. Zeisel SH. Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: Insights from studies on dietary requirements for choline. *Am J Clin Nutr [Internet]*. 2007;86(3):542–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.3.542>
49. Biesalski HK, Dragsted LO, Elmadfa I, Grossklaus R, Müller M, Schrenk D, et al. Bioactive compounds: Definition and assessment of activity. *Nutrition*. 2009;25(11–12):1202–5.
50. Gaona-Pineda EB, Martínez-Tapia B, Arango-Angarita A, Valenzuela-Bravo D, Gómez-Acosta LM, Shamah-Levy T, et al. Consumo de grupos de

alimentos y factores sociodemográficos en población mexicana. *Salud Publica Mex.* 2018;60(3, may-jun):272.

51. Arnett DK, Roger Blumenthal C-CS, Michelle Albert C-CA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019;140:563–95. Available from: <http://ahajournals.org>
52. Visseren F. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Konstantinos P Tsioufis [Internet]. 5. Available from: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)
53. Wang DD, Hu FB. Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018;6(5):416–26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30037-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30037-8)
54. Gasca-Pineda R, Osorio-Hernández M, Mehta R, Escobedo-De-la-peña J, Narváez-Oriani CA. Economic burden of hypercholesterolemia in high risk of cardiovascular disease population in Mexico. *Arch Cardiol Mex.* 2023;93(3):328–35.
55. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D988–95.
56. Gillespie M, Jassal B, Stephan R, Milacic M, Rothfels K, Senff-Ribeiro A, et al. The reactome pathway knowledgebase 2022. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D687–92.
57. Jassal B, Matthews L, Viteri G, Gong C, Lorente P, Fabregat A, et al. The reactome pathway knowledgebase. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2020;48. Available from: <https://orcid.org>
58. Lonsdale J, Thomas J, Salvatore M, Phillips R, Lo E, Shad S, et al. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nature Publishing Group.* 2013.
59. Bateman A, Martin MJ, Orchard S, Magrane M, Agivetova R, Ahmad S, et al. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D480–9.
60. Sayers EW, Agarwala R, Bolton EE, Brister JR, Canese K, Clark K, et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D23–8.
61. Frankish A, Diekhans M, Jungreis I, Lagarde J, Loveland JE, Mudge JM, et al. GENCODE 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D916–23.
62. Harrow J, Frankish A, Gonzalez JM, Tapanari E, Diekhans M, Kokocinski F, et al. GENCODE: The reference human genome annotation for the ENCODE project. *Genome Res.* 2012;22(9):1760–74.

63. Medina-Franco JL, Naveja JJ, Rico-Hidalgo MP. Analysis of a large food chemical database: Chemical space, diversity, and complexity. *F1000Research*. 2018;7(0):1–15.
64. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D1388–95.
65. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022 [Internet]. [cited 2023 Aug 8]. Available from: [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2022/documentos\\_analiticos.php](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2022/documentos_analiticos.php)
66. Sun Y, Genton MG. Functional boxplots. *J Comput Graph Stat*. 2011;20(2):316–34.
67. He Y, Yu X, Gan Y, Zhu T, Xiong S, Peng J, et al. Bar charts detection and analysis in biomedical literature of PubMed Central. *AMIA . Annu Symp proceedings AMIA Symp*. 2017;2017:859–65.
68. Ko I, Chang H. Interactive visualization of healthcare data using Tableau. *Healthc Inform Res*. 2017;23(4):349–54.
69. Fattakhov N, Smirnova L, Atochin D, Parshukova D, Skuratovskaia D, Painter Q, et al. Haplotype analysis of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) genetic variants and metabolic syndrome in healthy subjects and schizophrenia patients. *Int J Obes*. 2018;42(12):2036–46.
70. Chen Y, Chen L, Zhou Q. Genetic association between eNOS gene polymorphisms and risk of carotid atherosclerosis: A meta-analysis. *Herz*. 2021;46(January 2019):253–64.
71. Yao HX, Ma FZ, Tan YY, Liu LY. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of erectile dysfunction: An updated meta-analysis of genetic association studies. *Int J Surg*. 2018;54:141–8.
72. Rashighi M, Harris JE. FGFR4: A promising therapeutic target for breast cancer and other solid tumors. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
73. Liu Y, Wang C, Li J, Zhu J, Zhao C, Xu H. Novel Regulatory Factors and Small-Molecule Inhibitors of FGFR4 in Cancer. *Front Pharmacol*. 2021;12(April):1–10.
74. Quintanal Villalonga Á. Determinación del papel de FGFR1 y FGFR4 en cáncer de pulmón. 2017;
75. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Janus kinase signaling as risk factor and therapeutic target for severe SARS-CoV-2 infection. *Eur J Immunol*. 2021;51(5):1071–5.

76. Wöss K, Simonović N, Strobl B, Macho-Maschler S, Müller M. Tyk2: An upstream kinase of stats in cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1–18.
77. Goncharov N V., Nadeev AD, Jenkins RO, Avdonin P V. Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
78. Tian K, Xu Y, Sahebkar A, Xu S. CD36 in Atherosclerosis: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(10).
79. Go GW, Mani A. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale J Biol Med*. 2012;85(1):19–28.
80. Zhang Y, Ma KL, Ruan XZ, Liu BC. Dysregulation of the low-density lipoprotein receptor pathway is involved in lipid disorder-mediated organ injury. *Int J Biol Sci*. 2016;12(5):569–79.
81. Shamah LT, Cuevas NL, Romero MM, Gaona PEB, Gómez ALM, Mendoza AL, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública. 2020. 268 p. Available from: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>
82. Romero-Martínez M, Shamah-Levy, Teresa Cuevas-Nasu L, Gaona Pineda E, Gómez Acosta L, Méndez-Humaran I, Rivera J. Metodología de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT- 100K), para localidades con menos de 100 mil habitantes (Methodology of the National Health and Nutrition Survey (ENSANUT-100K), for localities with less than 100,000 inhabitants). *Salud Publica Mex*. 2019;en prensa(5):678–84.
83. Royall D. Healthy diets for people and the planet. *Can J Diet Pract Res*. 2019;80(4):163.
84. Wang Y, Cui L, Xu H, Liu S, Zhu F, Yan F, et al. TRPV1 agonism inhibits endothelial cell inflammation via activation of eNOS/NO pathway. *Atherosclerosis* [Internet]. 2017;260:13–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.016>
85. Wang F, Xue Y, Fu L, Wang Y, He M, Zhao L, et al. Extraction, purification, bioactivity and pharmacological effects of capsaicin: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022;62(19):5322–48. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1884840>
86. Sarfraz A, Javeed M, Shah MA, Hussain G, Shafiq N, Sarfraz I, et al. Biochanin A: A novel bioactive multifunctional compound from nature. *Sci Total Environ*. 2020;722.
87. Medicine N. Coumestrol Suppresses Proliferation of ES2 Human Epithelial Ovarian Cancer Cells 2. 2016;(December):1–29.

88. Kuang W, Hu W, Ren H, Shao Y, Liu B. Plant derived coumestrol phytochemical targets human skin carcinoma cells by inducing mitochondrial-mediated apoptosis, cell cycle arrest, inhibition of cell migration and invasion and modulation of m-TOR/PI3K/AKT signalling pathway. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2021;28(5):2739–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.03.043>
89. Chang CJ, Tzeng TF, Liou SS, Chang YS, Liu IM. Kaempferol regulates the lipid-profile in high-fat diet-fed rats through an increase in hepatic PPAR levels. *Planta Med*. 2011;77(17):1876–82.
90. Kong L, Luo C, Li X, Zhou Y, He H. The anti-inflammatory effect of kaempferol on early atherosclerosis in high cholesterol fed rabbits. *Lipids Health Dis*. 2013;12(1):1–12.
91. Ochiai A, Othman M Ben, Sakamoto K. Kaempferol ameliorates symptoms of metabolic syndrome by improving blood lipid profile and glucose tolerance. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Oct 3];85(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34279554/>
92. E GS. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids A. *Physiol Behav*. 2022;176(5):139–48.
93. Ge H, Zhang J, Gong Y, Gupte J, Ye J, Weiszmann J, et al. Fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) deficiency improves insulin resistance and glucose metabolism under diet-induced obesity conditions. *J Biol Chem*. 2014;289(44):33470–80.
94. Digre A, Lindskog C. The human protein atlas—Integrated omics for single cell mapping of the human proteome. *Protein Sci*. 2023;32(2):1–11.
95. Levinsson A, Olin AC, Björck L, Rosengren A, Nyberg F. Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study. *Nitric Oxide - Biol Chem* [Internet]. 2014;39(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2014.03.164>
96. Król M, Kepinska M. Human nitric oxide synthase—its functions, polymorphisms, and inhibitors in the context of inflammation, diabetes and cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):1–18.
97. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo - A specific vascular action of insulin. *Circulation*. 2000;101(6):676–81.
98. Hu Z, Wang H, Fan G, Zhang H, Wang X, Mao J, et al. Danhong injection mobilizes endothelial progenitor cells to repair vascular endothelium injury via upregulating the expression of Akt, eNOS and MMP-9. *Phytomedicine*.

2019;61(February 2018).

99. Man AWC, Zhou Y, Xia N, Li H. Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Perivascular Adipose Tissue. *Biomedicines*. 2022;10(7).
100. Wallace C, Smyth DJ, Maisuria-Armer M, Walker NM, Todd JA, Clayton DG. The imprinted DLK1-MEG3 gene region on chromosome 14q32.2 alters susceptibility to type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2010;42(1):68–71.
101. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet*. 2015;97(6):816–36.
102. Langefeld CD. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus OPEN. *Nat Commun [Internet]*. 2017;8. Available from: [www.nature.com/naturecommunications](http://www.nature.com/naturecommunications)
103. Massaro M, Scoditti E, Calabriso N, Carluccio MA, Hugenholtz P, De Caterina R. Nutrients and gene expression in cardiovascular disease. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*. Elsevier Inc.; 2019. 469–481 p.
104. Aguilar-Meléndez A, Vásquez-Dávila MA, Manzanero-Medina GI, Katz E. Chile (*Capsicum* spp.) as food-medicine continuum in multiethnic Mexico. *Foods*. 2021;10(10):1–15.
105. Angiolillo L, Del Nobile MA, Conte A. The extraction of bioactive compounds from food residues using microwaves. *Curr Opin Food Sci [Internet]*. 2015;5:93–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cofs.2015.10.001>
106. Segawa Y, Hashimoto H, Maruyama S, Shintani M, Ohno H, Nakai Y, et al. Dietary capsaicin-mediated attenuation of hypertension in a rat model of renovascular hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(4):352–9.
107. Yang D, Luo Z, Ma S, Wong WT, Ma L, Zhong J, et al. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension. *Cell Metab [Internet]*. 2010;12(2):130–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2010.05.015>
108. Chávez-Sánchez L, Chávez-Rueda AK, Espinosa-Pacheco C, González-González U, Vázquez-González WG. El papel de los monocitos y los macrófagos en la respuesta inmune innata. *Ra Rió Guendaruyubi*. 2022;5(15):104–22.
109. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393(10170):447–92.
110. Pokimica B, García-Conesa MT. Critical evaluation of gene expression

changes in human tissues in response to supplementation with dietary bioactive compounds: Moving towards better-quality studies. Vol. 10, *Nutrients*. 2018.



**Cuernavaca, Morelos, a 25 de enero del 2024.**

Asunto: Voto aprobatorio.

**MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN.  
DIRECTORA INTERINA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN,  
UAEM P R E S E N T E**

Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición **Debora Jimenez Diaz**, he leído y revisado la tesis titulada **ANÁLISIS DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN ALIMENTOS RECOMENDADOS Y NO DE LA DIETA DE LOS MEXICANOS Y SU RELACIÓN CON SNPS ASOCIADOS CON ATEROSCLEROSIS**, y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, la estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

**Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.**

ATENTAMENTE

FIRMA ELECTRÓNICA

Mtra. Ana Lucia Rodríguez Ríos





Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

ANA LUCIA RODRIGUEZ RIOS | Fecha:2024-01-30 12:07:14 | Firmante

IDV39AqYPrPKIKwMWdgzHIO3pZKbiel/egSk7DR8bx8RZMWdd8kPP323PtxnpjhWf5ngNLvKY8KiaEhYYGRTLf7cmAg2LyHsVR3q34wcV0ik7+LkBe7ekz0G+0UMKwyGHvP4tuhCw4ppvfxnboFBIFWMO7ZQw3yVJZUbsQQD5KC66Yr6M7IFptocXpeqnuMwh0Cf7A/Bb991KmRs8ZyRREXmAs624LRt8hWSBuMJ6r2s/nPFbR/Mdt1GVsG3clkBsShX9jwtl//KyqqSqx80GvVPPcjkJ3w7iou4tP4rBR983GZ007ei3BfgaF7VuKRHREOyEINY3ygzWf9iIDvQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[kMQf3aDnS](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/LrXvjPGZP5MTM3qNPxiYiV68u90jGnzH>





Cuernavaca, Morelos. Mayo 09 del 2024

Asunto: VOTO APROBATORIO.

**MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN.**  
**DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM**  
**P R E S E N T E**

Por este conducto me permito comunicarle que, en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición, **DEBORA JIMENEZ DIAZ**, toda vez que he leído y revisado la tesis titulada: **ANÁLISIS DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN ALIMENTOS RECOMENDADOS Y NO DE LA DIETA DE LOS MEXICANOS Y SU RELACIÓN CON SNPS ASOCIADOS CON ATEROSCLEROSIS**, considero que ésta cumple con los requisitos señalados en el Reglamento de Titulación Profesional de la Universidad, por la modalidad de tesis, por lo que me permito otorgar mi **voto aprobatorio** para que la estudiante puede continuar con los trámites correspondientes.

Sin más por el momento, me despido enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE

---

LN. MARIELA LÓPEZ MARTÍNEZ  
Catedrático de la Facultad de Nutrición  
de la UAEM





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**MARIELA LOPEZ MARTINEZ | Fecha:2024-06-03 13:58:59 | FIRMANTE**

NJLA2fJMPSbbzR+yFHHycQc486e0od7/eGc4OEW/WIsRKB86rWRRQWJiVhpnVizHEPyYLzRp8P5tp+mXoXmQRU5yCmVe3SgoEhJSiKrpZMw+bOHpgKWpovj8Z2hUe1dGm2HihS6z4B7HWd+hzfg+xCh9vFFtLaMu3bmQBmtAD6KRHHGvdnPlSgU8IHLbZklj09z5wvQ+KHbEvUzxghRpPqm+22FM6nz7cbLE2oUfAYyTP8qpQdnyzmQJ+Ch+FtE0i397g4mosHeR2h5fXBcvRQw+pPQsVYDwXQ5ONo+PXEBxKHSxlm0NIDIsLAHQodqDe8WomMXF0vit18xDm7pw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[vho2DsxSA](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/l86obC5JtIImfawmC5P1S9T9VxuWI3Ga>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029



**Asunto: VOTO APROBATORIO.**

**MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN.**  
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM  
PRESENTE.

Por medio de la presente quiero informar que, en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición **C. DEBORA JIMENEZ DIAZ**. He leído y revisado la tesis titulada *ANÁLISIS DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN ALIMENTOS RECOMENDADOS Y NO DE LA DIETA DE LOS MEXICANOS Y SU RELACIÓN CON SNPS ASOCIADOS CON ATEROSCLEROSIS*. Tras revisar detenidamente el documento, considero que cumple con los requisitos necesarios para un trabajo de investigación, tanto en su forma como en su contenido. He notificado a la alumna sobre los cambios sugeridos que podrían mejorar el contenido del trabajo.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 13 de mayo de 2024

**DRA. LETICIA VEGA ALVARADO**  
**TÉCNICO ACADÉMICO TIT. C**  
**INSTITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y TECNOLOGÍA**  
**UNAM**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

LETICIA VEGA ALVARADO | Fecha:2024-06-04 09:38:49 | FIRMANTE

lb2hNSN0wdlwC4BBllSt9PG4BmYchsz8wjjEyt9k/+QyNCP461z61VHl8tHPzL8ZdjpXx5lrMzFe7zea714lqxl6HsclXylimkrUk2BNb31IROuTS1sx5f7zGAjmdioXMLF7+sJYr5ytXXyQknW+C1oBikrulTldPKzy9qpy2wva6sJcbKr8jzZ+mOnltDbXD6fEHe5JCuyeKi9uYhmh50byd5u4PKwzzHsCCBWRnu7OGhEa5JkM2zRJ54LEC5sK+rXw/dlFw3bNu7dqzgzSjw4EZUv3oiADLet7pro1iCMTLJTT1oRMqDtWKRd6bp+pHrF3LUkV80sQWoG0ueIUJA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[x4uOnL19N](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/eARBHbYEZyGTUXV5sPfvQiw9KJOawdq>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN

Secretaría Académica  
Jefatura de Programa Educativo de la Licenciatura



Cuernavaca, Morelos, a 05 de junio del 2024.

Asunto: Voto aprobatorio.

**MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN.**  
**DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN**  
**P R E S E N T E**

Por este conducto me permito comunicarle que, en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición **Debora Jimenez Diaz**, he leído y revisado la tesis titulada **ANÁLISIS DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN ALIMENTOS RECOMENDADOS Y NO DE LA DIETA DE LOS MEXICANOS Y SU RELACIÓN CON SNPS ASOCIADOS CON ATEROSCLEROSIS.** y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, la estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

**Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.**

ATENTAMENTE

FIRMA ELECTRÓNICA

Mtra. Gabriela Añorve Valdez

C.i.p. – Archivo. EFJ/JLBF/rmea\*



**UAEM**  
RECTORÍA  
2023 - 2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**GABRIELA AÑORVE VALDEZ | Fecha:2024-06-05 11:46:21 | FIRMANTE**

mkxsNQ7PKC7SV87xKmLaKCJ94zacCHMRIO4K+evX2/7wfZq+Qji7DudfP4bIEjkR5b05gyMXcqcZvG5T9qZJkzc1AcVdtJbwxWCEWEKkhw1qdxP04cSur5gqL7yWoH1gkkJjRsN4jNuzEijtaHP/nfC6ij865cm0NUBJXkH4xxlvzceVCMczXZ106f2vwzfOWP+0DxN8X29tIB07PICJMSuHnmv3Ze/ufOn0ISHW0hfw80CQ+PZaKvCEICgSmglhhA8LsyuwkLons3EIUIkFqAu4v6M5+voH8DBP3N6Q7JjM4DbPxs0ES+gm/puF2GyvEZviA9V7uG1LsaPJMDZLZA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[I9SZMVqHv](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/V2Omjo61xy6nHPuTqder0j2Bu8DHog18>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029

**Cuernavaca, Morelos, a 16 de mayo del 2024**

**Asunto: VOTO APROBATORIO**

**MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN  
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICION  
Universidad Autónoma del Estado de Morelos  
P R E S E N T E**

Por este conducto me permito comunicarle que, en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición **DEBORA JIMENEZ DIAZ**. He leído y revisado la tesis titulada **ANÁLISIS DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN ALIMENTOS RECOMENDADOS Y NO DE LA DIETA DE LOS MEXICANOS Y SU RELACIÓN CON SNPS ASOCIADOS CON ATROSCLEROSIS** y considero que la tesis reúne los requisitos establecidos y por ello emito mi **VOTO APROBATORIO** para que realice la réplica oral.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dra. Leonor Pérez Martínez  
Investigadora Titular "C" T.C.  
Instituto de Biotecnología, UNAM



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

LEONOR PÉREZ MARTÍNEZ | Fecha:2024-06-05 14:51:50 | FIRMANTE

At4SYqvHX0Oqkqh+eJ7yyJlnWdDb2Dv2Fzu5RgE3mDN63xTpATB+Rul5vyfgTxN4c3qIXhs76e0M643eZ1Cs4Ax2M8zIFi7BRpOEBXH1NLTTBtevZKHkt2zEOkNnVgi5XSzIbMXja1BbOciLS/sPtpplfJlJbkiqN8GQs7+I9DyULJw9kygYkBdOEeHnw3bWQqN3TPoZYsCT9A8QKsskAeMfWgEXP7sZWSiWjcztgM70nf2Y8EzMXSabmZ/0rsFdLIF0HbYHSoOTrgV Pd/U7pWh2tdLEG4H1Rkw7GKSU3XmdH4mW9u5dJMj8Gw0DW+hAMhqkgw38fkNrhqcDz+iwwA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[T6Cw8ILm0](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/qfwoHir6sbAQm0vzIWdl8wbY0iG35NL6>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029