

**FACULTAD DE NUTRICIÓN**

**TÍTULO DE LA TESIS**

**“ESTUDIO DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES  
EN ALIMENTOS SUSTENTABLES Y SOSTENIBLES RELACIONADOS A  
VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A DEMENCIA VASCULAR DE LA  
POBLACIÓN MESTIZO-AMERICANA”**

**TESIS PROFESIONAL**

Que para obtener el título de:

**LICENCIADO EN NUTRICIÓN**

PRESENTA:

**LIZET GUADALUPE LEYVA GARCIA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Heriberto Manuel Rivera**

**SINODALES:**

**Dra. Margarita de Lorena Ramos García**

**Mtro. Eden Valfree Saavedra Briones**

**Dra. Blanca Itzelt Taboada Ramírez**

**Dra. Noelia Vázquez Benítez**

**Dra. Leticia Vega Alvarado**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer primeramente a Dios por este gran logro, por ayudarme a ser valiente y esforzada.

También quiero agradecer al Dr. Manuel Rivera, cuya guía, paciencia y conocimiento han sido fundamentales en la realización de este trabajo. Su ejemplo de profesionalismo y pasión por la investigación ha sido una fuente de inspiración constante. Su compromiso y dedicación, así como su apoyo en esta etapa de mi vida académica, me han motivado a no rendirme y me han enseñado que la palabra "NO" nunca debe ser una limitante.

Agradezco profundamente a todo el equipo del laboratorio, Nidia, Monch, Erick, Raz, Armando, Andy, Mariana, Debi, Lesly y Karla, por siempre estar dispuestos a resolver mis dudas y compartir sus conocimientos. Con quienes compartí grandes experiencias que siempre llevaré en mi corazón. Durante este proceso, pude crecer académicamente e hice amistades que se quedarán para toda la vida.

Sin duda este logro no hubiera sido posible sin el apoyo de mi mamá, de quien estoy profundamente agradecida. Sus sacrificios, dedicación y fe inquebrantable en mí han sido la fuerza motriz que me ha llevado a alcanzar este logro. Aunque en la distancia, siempre presente desde el inicio de mi carrera hasta la culminación de todo el proceso. Su gran amor y esfuerzo queda plasmado en estas páginas y por el resto de mi vida.

Gracias a la familia Quintana Díaz por el apoyo que me han brindado en este viaje académico. Su generosidad y comprensión han sido una fuente inagotable de inspiración y fortaleza. Gracias por ser mi segunda familia y por contribuir a la realización de este logro. En especial a Jaaz por estar a mi lado en todo desde el principio. Su amor, paciencia y constante ánimo me han impulsado a superar cada obstáculo y a creer en mí misma. No podría haberlo logrado sin ti.

Este logro no habría sido posible sin la colaboración y el apoyo de cada uno de ustedes. A todos, mi más sincero agradecimiento.

## ÍNDICE GENERAL

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	3
3. Demencia Vascular.....	3
3.1. Barrera hematoencefálica y Unidad neurovascular.....	3
3.2. Fisiopatología.....	5
3.3 Epidemiología.....	6
3.4. Diagnóstico y tratamiento.....	7
3.5. Medicina de precisión .....	8
3.6. Variantes genéticas .....	9
3.7. Población Mestizo americana.....	11
3.8. Nutrición de precisión.....	13
3.9. ENSANUT 2018.....	18
4. Matemáticas discretas.....	19
4.1 Definición de variantes asociadas al DCV.....	20
5. Justificación.....	22

6.Pregunta de Investigación.....	23
7.Hipótesis.....	23
8.Objetivo General.....	24
8.1. Objetivos Específicos.....	24
9.Metodología.....	25
10.Resultados.....	37
11.Discusión.....	59
12.Conclusión.....	73
13.Perspectivas.....	75
14.Bibliografía.....	76

## **LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS**

4-HNE: 4-hidroxi-2-nonenal

ACV: Accidente cerebrovascular

ALDH2: Aldehído deshidrogenasa, mitocondrial

ARE: Elemento de reacción antioxidante

ASGV: Motor de búsqueda avanzada de variantes genéticas

ATP: Adenosín trifosfato

BHE: Barrera Hematoencefálica

BOX PLOT: Diagrama de caja y bigotes

CBs: Compuestos bioactivos

CFCA: Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos

DGA: Guías Dietéticas para los estadounidenses

DC: Deterioro cognitivo

DCV: Deterioro cognitivo vascular

ECD: Enfermedades crónico-degenerativas

ELCSA: Escala Latinoamericana y Caribeña de Seguridad Alimentaria

EO: Estrés oxidativo

FC: Frecuencia de consumo

FCA: Frecuencia de consumo de alimentos

GWAS: Estudios de asociación del genoma completo

HDAC9: Histona desacetilasa 9

HEI: Índice de alimentación saludable

HO-1: Hemo oxigenasa-1

IA: Inseguridad Alimentaria

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

LBSYMT: Laboratorio de Biología de sistemas y Medicina Traslacional

MAF: Frecuencia alélica menor

MAPK: Quinasa activada por mitógeno

MDA: Malondialdehído

ML: Aprendizaje automático

MMSE: Mini Examen del Estado Mental

MOCA: Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal

NCI: Instituto Nacional del Cáncer

NF- $\kappa$ B: Factor nuclear-kappaB

NRF2: Factor nuclear eritroide 2

OMS: Organización Mundial de la Salud

ox-LDL: Lipoproteína oxidada de baja densidad

POLYPHEN2: Polymorphism phenotyping v2

PRPF8: Factor 8 de empalme y procesamiento previo al ARNm

PROVEAN: Protein Variation Effect Analyzer

RM: Resonancia magnética

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SA: Seguridad alimentaria

SCRAD: SNP-Cell Classification and Risk Assessment of Dementia

SIFT: Sorting Intolerant from Tolerant

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

SNP-FS: SNP-Food Search

SMARCA4: SWI/SNF, un complejo asociado con la matriz que actúa como regulador de la cromatina dependiente de la actina

snRNP: Pequeñas ribonucleoproteínas nucleares

TC: Tomografía computarizada

UNV: Unidad neurovascular

USDA: Centro de Política y Promoción de Nutrición del Departamento de Agricultura de EE. UU

VASCOG: Vascular Behavioral and Cognitive Disorders

XGBoost: Extreme Gradient Boosting



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de Nutriplot

Figura 2. Algoritmo de SNP-FS

Figura 3. Diagrama de flujo HEI\_Graph

Figura 4. Naturaleza de variantes

Figura 5. Frecuencia poblacional de polimorfismos

Figura 6. Polimorfismos y tipos celulares

Figura 7. Metabolismo del acetaldehído a través de ALDH2

Figura 8. Participación de BRG1 en la vía metabólica de Nrf2

Figura 9. Proceso de splicing

Figura 10. Vía de señalización I $\kappa$ Ba/NF-KB Y MAPK

Figura 11. Gráfica de bigotes de la frecuencia de consumo por grupo de alimentos de la población mestizo-americana

Figura 12. Clasificación de los alimentos según EAT-Lancet

Figura 13. CB asociados a SNPs relacionados a DCV

Figura 14. Diagrama de puntos de CBs

Figura 15. La taurina en el metabolismo de ALDH2

Figura 16. Papel de la daidzeína y naringenina en la vía metabólica de Nrf2

Figura 17. El resveratrol en el proceso de splicing

Figura 18. La participación de la genisteína en la vía metabólica de I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B

Figura 19. Índice de alimentación saludable

Figura 20. Seguridad alimentaria

Tabla 1: Descripción del papel de los CBs en el DCV

## RESUMEN

La demencia vascular o deterioro cognitivo vascular (DCV), se caracteriza por una neurodegeneración progresiva con pérdida de funciones cognitivas. El interés y la necesidad de explorar el papel y el mecanismo de acción de los nutrientes ha ido en aumento, dado que la alimentación ha sido una pieza clave en el desarrollo y la prevención de enfermedades. El objetivo principal de este proyecto es estudiar el efecto de compuestos bioactivos presentes en alimentos sustentables y sostenibles que consume la población mestizo-americana relacionados a variantes genéticas asociadas al DCV. Para abordar lo anterior, se seleccionaron polimorfismos de un solo nucleótido asociados al DCV. Posteriormente, mediante el uso de bases de datos y herramientas computacionales, se identificó su función en el metabolismo y su relación a nivel celular con la unidad neurovascular, así como el posible papel de compuestos bioactivos presentes en alimentos sustentables y sostenibles consumidos por la población mexicana en la enfermedad. Los resultados destacan la influencia de estos polimorfismos en procesos vitales como la inflamación, el estrés oxidativo, la defensa antioxidante y el metabolismo del etanol. Estos procesos están asociados con un estado alterado que puede conducir a la neurodegeneración. Las posibles interacciones entre compuestos bioactivos (Taurina, daidzeína, naringenina, resveratrol y genisteína) muestra un impacto en el metabolismo celular mediado por variantes genéticas. Este enfoque contribuyó con pistas importantes sobre la compleja red de información entre la genética, la alimentación y la enfermedad, con la intención de contribuir a una mejor comprensión y prevención del DCV en esta población.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud, define a las enfermedades crónico-degenerativas (ECD) como aquellas que resultan de la combinación de factores conductuales, genéticos, ambientales y fisiológicos (1). Una de las principales complicaciones de las enfermedades neurovasculares es la disminución de aporte de oxígeno hacia el sistema nervioso central, lo cual favorece la aparición del DCV. El DCV se caracteriza por un daño en dos o más dominios cognitivos, afectando las funciones ejecutivas, atención, juicio social y lenguaje e interfiriendo en las actividades diarias del individuo (2). Actualmente el concepto del DCV se define como “un síndrome con evidencia de accidente cerebrovascular (ACV) clínico o lesión cerebral vascular subclínica o demencia vascular, este último término sólo tiene relevancia histórica ya que está siendo sustituido por DCV” (3). La causa con mayor frecuencia es la enfermedad cerebral de vasos pequeños, la cual genera daño a la barrera hematoencefálica (BHE) del cerebro (4). Factores de riesgo como la edad avanzada, la alimentación, el estilo de vida sedentario y factores de riesgo cardiovasculares pueden conducir a un ACV que impacta directamente en la estructura del cerebro y causando DCV (5, 6, 7).

El ACV se deriva de una oclusión a las arterias, el bloqueo en la micro-circulación del corazón y cerebro disminuyen el flujo sanguíneo provocando daño cerebral (8). El diagnóstico de la DCV requiere de una integración de la información clínica como signos y síntomas cognitivos, antecedentes de ACV, estudios de neuroimagen, entre otros criterios (9). Estas metodologías de diagnóstico al igual que el

tratamiento tienen la limitante de contar con una sensibilidad y especificidad inadecuada, aunado a que el diagnóstico se realiza en etapas tardías (5). Por consiguiente, es importante una evaluación temprana de esta patología y un tratamiento personalizado tomando en cuenta la información genética del individuo y el análisis de la dieta (10). Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) identifican variantes genéticas relacionadas con un fenotipo, siendo los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) los más estudiados (11). Se estima que los SNPs ocurren en al menos el 1% de una población localizados en genes que se pueden utilizar como marcadores genéticos para seguir patrones de herencia y estudiar factores asociados a enfermedades (12, 13). Comprender el efecto biológico de los SNPs permite definir su impacto en la susceptibilidad, la gravedad y la actividad de varias enfermedades multifactoriales humanas tales como las ECD. De la misma manera, se favorece el desarrollo de tratamientos específicos (13). Por otro lado, el análisis de la dieta es de gran importancia ya que puede influir en el desarrollo o prevención de enfermedades. Los alimentos además de aportar energía contienen compuestos bioactivos (CBs) que proporcionan sustratos para generar energía que se encuentran presentes en la naturaleza, pueden tener un efecto en los procesos biológicos actuando como moléculas de señalización afectando la expresión del genoma (14, 15). La evaluación del efecto en salud de los CBs podrá generar recomendaciones dietéticas que permitan prevenir enfermedades complejas (15).

## **ANTECEDENTES**

### **Deterioro cognitivo Vascular**

El deterioro cognitivo (DC) se caracteriza por una neurodegeneración progresiva con pérdida de funciones cognitivas (16). Algunas de las enfermedades asociadas al DC comunes en las personas mayores son: el Alzheimer, la demencia de cuerpos de Lewy, el DCV, la degeneración del lóbulo frontotemporal y el Parkinson (17).

El DCV ocupa el segundo lugar en frecuencia después de la enfermedad de Alzheimer (18). Se caracteriza por el deterioro de diversas funciones cognitivas, como la memoria, la atención, la función ejecutiva y el lenguaje (19). La aparición del DCV puede estar relacionado con múltiples ACV y tanto la predisposición genética como los factores ambientales contribuyen a la manifestación clínica de esta enfermedad (6). El cerebro procesa información compleja de los sentidos, toma de decisiones y regula la conducta (20). Su principal fuente de energía es la glucosa y consume más del 20% del oxígeno del cuerpo. La actividad cerebral, especialmente en el proceso de sinapsis, es la que tiene mayor requerimiento de energía. Incluye la restauración de potenciales de membrana neuronal después de la despolarización y todo esto se altera cuando ocurre un ACV (21).

### **Barrera Hematoencefálica (BHE) y unidad neurovascular (UNV)**

En este contexto, la UNV tiene un papel fundamental en mantener la integridad funcional de la BHE y regular el flujo sanguíneo cerebral. Su función principal es

garantizar un suministro adecuado de oxígeno y nutrientes al tejido cerebral donde se necesitan. La UNV está compuesta por diversas células, incluyendo las vasculares (pericitos, células del músculo liso vascular, células endoteliales), las gliales (astrocitos, microglía, oligodendrocitos) y las neuronas (22). Las interacciones entre los componentes de la UNV son esenciales para mantener la estabilidad del entorno cerebral (23).

La BHE regula el ingreso de moléculas o células al cerebro y elimina proteínas perjudiciales del parénquima cerebral hacia el sistema circulatorio periférico (22). Las células endoteliales son responsables de mantener la integridad de la BHE mediante la neurovascularización y la formación de uniones estrechas y adherentes que restringen la permeabilidad paracelular de la BHE (24). Al igual que las células endoteliales, los pericitos desempeñan un papel crucial en la permeabilidad de la BHE al contribuir a la formación y el mantenimiento de las uniones estrechas entre las células endoteliales (22). Los pericitos cubren y se adhieren a la superficie de las células endoteliales en la microcirculación, regulando así el flujo sanguíneo al controlar el diámetro de los capilares. Esto se debe a su alto contenido de actina y miocina, lo que contribuye a la estabilización y el mantenimiento de la red vascular (25). Además, desempeñan un papel en la formación de nuevos vasos sanguíneos a través del proceso de angiogénesis (26). Las células musculares lisas que rodean los vasos de resistencia se consideran los principales actores en las respuestas vasomotoras y la regulación del flujo sanguíneo. Otra característica fisiológica importante de estas células es su capacidad para contraerse o relajarse en respuesta a cambios en la presión intravascular, lo que se conoce como respuesta

miogénica (8). Estas células también son fundamentales para el funcionamiento cerebral adecuado. Cubren arteriolas y vénulas, contribuye a su rigidez y desempeñan un papel crucial en la vasoconstricción (27). Además, la membrana basal desempeña un papel vital en la integridad vascular al proporcionar apoyo y anclaje a los vasos y células circulantes y el mantenimiento de la BHE (28). Funciona como soporte estructural, es auxiliar en el anclaje de células y facilita la transducción de señales (29).

En términos de fisiopatología, es importante reconocer que el cerebro obtiene sustratos energéticos, principalmente oxígeno y glucosa, a través del suministro sanguíneo. Cualquier obstrucción en este suministro puede tener consecuencias graves; por ejemplo, alteraciones en la UNV pueden resultar en reducciones del flujo sanguíneo cerebral por debajo del umbral necesario para una oxigenación cerebral normal, lo que conduce a la hipoxia.

## **Fisiopatología**

En eventos como un ACV, la obstrucción de las arterias resulta en una disminución del flujo sanguíneo en la microcirculación del corazón y el cerebro, lo que a su vez puede desencadenar disfunción de la BHE (8).

La aterosclerosis, principal causa de formación de trombos, se estima que contribuye al 60% de todos los ACV. Comparte factores de riesgo comunes, como el tabaquismo y la hipertensión (30). Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que transportan lípidos en la sangre, pueden atravesar el endotelio dañado y oxidarse cuando se encuentran en concentraciones elevadas, contribuyendo a la



patogénesis de estos eventos (31). Cuando las células endoteliales sufren daño y no se reparan adecuadamente, se inicia una secuencia de eventos que incluyen la acumulación de monocitos que se transforman en macrófagos, la acumulación de lípidos, la liberación de citoquinas inflamatorias y la activación de metaloproteinasas de matriz extracelular. Estos eventos eventualmente conducen a la formación de placas ateroscleróticas, caracterizadas por la presencia de células espumosas y una cubierta fibrosa en etapas tempranas (32). Cuando la inflamación persiste, la placa fibrosa se debilita, volviéndose propensa a la ruptura. Esto expone el espacio subendotelial al flujo sanguíneo y al mismo tiempo, los componentes protrombóticos en el núcleo lipídico se liberan, activando la cascada de coagulación y generando trombina. Esta molécula, estimula la formación de fibrina, dando lugar a la creación de una estructura estable llamada trombo (33). La disminución del flujo sanguíneo cerebral causa disfunción neuronal y desencadena estrés, incluyendo inflamación. Este daño afecta a las células gliales debido a la isquemia, hipoxia y neuroinflamación, afectando la función cerebral al dañar el endotelio vascular y alterar la permeabilidad de los vasos, lo que dificulta el suministro de oxígeno y nutrientes al cerebro (34).

## **Epidemiología**

El DCV es un problema grave de salud pública, ya que constituye aproximadamente el 20% de los casos de DC (35). Se estima que la frecuencia global del DCV confirmada mediante autopsias, oscila aproximadamente entre el 10% y el 15%. Es importante señalar que estas cifras pueden variar (36). Hasta 2018, había

aproximadamente 50 millones de personas con DC en el mundo. Se prevé que este número se triplique para 2050 considerando el aumento proyectado en la cantidad de personas mayores para ese periodo, el incremento de padecimientos crónicos transmisibles y una mayor esperanza de vida. El costo global anual de la enfermedad es de alrededor de mil millones de dólares, y se espera que se quintuple para 2030 (37). Se estima que el número de personas con DC en los países latinoamericanos aumentará en al menos una orden de magnitud en los próximos 30 a 35 años (38). En México, un estudio basado en el Estudio Mexicano de Salud y Envejecimiento evaluó la prevalencia e incidencia de DCV en adultos mayores mexicanos. Los hallazgos indicaron una prevalencia del 0,6%, con tasas que aumentaron con la edad, llegando al 2,0% entre los mayores de 80 años. Además, se observó una disminución en las tasas de DCV en relación con el nivel educativo (39). En los años 80s y 90s se propusieron los primeros diagnósticos formales para el DCV (40).

### **Diagnóstico y tratamiento**

El diagnóstico del DCV implica registrar el DC a través de la historia clínica del paciente y confirmarlo mediante pruebas neuropsicológicas (41). Dos pruebas comúnmente utilizadas para la evaluación cognitiva son la Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA) y el Mini Examen del Estado Mental (MMSE). Estas pruebas ofrecen una evaluación general del DC y se emplean en una variedad de configuraciones clínicas, de investigación y comunitarias para determinar el estado cognitivo de una persona (42). Los criterios del National Institute of Neurological

Disorders and Stroke-Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) y Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (VASCOG) proporcionan pautas para diagnosticar la demencia vascular, se basan en el evidente DC y excluyen otros trastornos o condiciones concurrentes (9). La resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) son las principales técnicas de imagen para evaluar lesiones cerebrales vasculares. La RM brinda alta resolución y detalle en la visualización cerebral, mientras que la TC, aunque tiene menor resolución, es más rápida y ampliamente accesible en entornos clínicos (43). El DCV se caracteriza por procesos patológicos como estrés oxidativo (EO), inflamación, problemas en el revestimiento de los vasos sanguíneos y daño neuronal. En este contexto, la identificación de biomarcadores en la sangre tiene una gran relevancia clínica desde la perspectiva de la prevención y diagnóstico temprano (44). La atención clínica se ha centrado en la observación de un conjunto de signos y síntomas en un período de tiempo breve, dejando de lado la atención a las diferencias individuales en las causas y efectos del desarrollo de enfermedades (45).

### **Medicina de precisión**

En respuesta a este desafío, la medicina de precisión (MP), recopila y analiza una amplia gama de información sobre cada paciente (46). Utiliza información genómica, ambiental y de estilo de vida individual para orientar al paciente desde una perspectiva de atención multidisciplinaria en salud y no solo médica (47). El conocimiento de la composición genética del paciente es crucial para ofrecer

tratamientos óptimos. Esto permite a los profesionales de la salud mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos (48).

La MP utiliza herramientas y enfoques disruptivos para lograr sus objetivos que incluyen: las ómicas, la inteligencia artificial, el análisis de datos masivos, factores ambientales, sociales y de comportamiento, así como la integración con la salud pública y preventiva (49). En un contexto de gran cantidad de datos para comprender la complejidad de las enfermedades, es esencial tener la capacidad de interpretar y dar sentido a los enormes volúmenes de datos que se generan rápidamente (50). El desarrollo de la biología de sistemas ha llevado a un enfoque holístico que estudia sistemas complejos y considera integrarlos (51).

### **Variantes Genéticas o SNPs**

Como se ha mencionado previamente, uno de los puntos que pretende abarcar la MP al aplicarse en el diagnóstico de enfermedades, se basa en la idea de que las pruebas genéticas o moleculares pueden aportar al entendimiento temprano del desarrollo de las condiciones que propician una enfermedad y entonces prevenirla y en su defecto conducir a tratamientos más precisos para las personas afectadas (52). La información obtenida a través del análisis del genoma humano ha permitido comprender la diversidad genética presente en diversas poblaciones. El genoma humano consiste en aproximadamente 3 mil millones de pares de bases, y cualquier alteración en esta secuencia de datos puede estar vinculada a cambios en la susceptibilidad a enfermedades particulares (53). Los GWAS han identificado variantes genéticas principalmente SNPs. La frecuencia general promedio de un

SNP en el genoma es aproximadamente uno por cada 1000 pb (54). Para realizar la genotipificación estos estudios aplican matemáticas discretas y análisis estadísticos para establecer una conexión entre el genotipo y el fenotipo (55). Los datos de cada estudio tiene aplicaciones, como la identificación de variantes causales, la comprensión de mecanismos de la enfermedad, análisis de loci de rasgos cuantitativos de expresión y el establecimiento de objetivos para terapias novedosas (56). La mayoría de las variantes genéticas que se han estudiado a través de GWAS tienen una frecuencia alélica menor (MAF, por sus siglas en inglés) típicamente superior al 1%, mientras que las que presentan una MAF por debajo del 1% representan a variantes raras (57). La variabilidad genética desempeña un papel fundamental en las investigaciones dirigidas a comprender la relación genética y la historia evolutiva de la estructura poblacional (58). Aquellos SNPs ubicados en regiones no traducidas 3'UTR, son importantes debido a su capacidad para influir en las características de la proteína, como la formación de complejos, modificaciones postraduccionales o alteraciones en su conformación (59, 60). Adicionalmente, las variantes intrónicas son relevantes en este contexto, ya que pueden encontrarse en las regiones de las uniones exón-intrón. Estas variantes no solo pueden alterar la expresión de transcritos alternativos, sino también influir en la expresión de genes distantes, en lugar de afectar directamente la expresión de los genes que las albergan (61). Otro tipo de variante a considerar son las que presentan cambio de sentido (missense), las cuales pueden tener un impacto en la función de la proteína y conducir a un fenotipo patológico. Este tipo de variantes amplían aún más el panorama de la influencia genética en las características y

funciones celulares (62). La sustitución de un solo aminoácido puede causar cambios estructurales significativos que afectan la estabilidad de la proteína o incluso inducir alteraciones cruciales en su estructura (63).

El Proyecto 1000 Genomas representa un esfuerzo integral para catalogar de manera exhaustiva la variación genética humana entre diversas poblaciones, estableciendo así un recurso genómico público invaluable. La muestra abarca más de 2,500 individuos pertenecientes a 26 poblaciones distintas distribuidas en América (incluyendo población con ancestros mexicanos de Los Ángeles, EEUU; población colombiana de Medellín; y población de Puerto Rico), África (contemplando población con ancestros africanos del sudoeste de EEUU; población de Luhya en Webuye, Kenya; y población Yoruba en Ibadan, Nigeria), Asia Oriental (con población japonesa de Tokio; población "Han" de Pekín; y población "Han" del sur de China) y Europa (englobando población de la Toscana, Italia; población de Utah, EEUU, con ancestros del norte y oeste de Europa; población española peninsular; población finlandesa y población británica de Inglaterra y Escocia) (64).

### **Población mestizo-americana**

La ascendencia de la gran mayoría de las poblaciones nativas americanas, que se extienden desde Canadá hasta el extremo sur de Chile, se origina en una población ancestral homogénea conocida como los 'primeros americanos'. Se presume que esta población fue la que cruzó el estrecho de Bering hace más de 15.000 años. Las migraciones de nuestros ancestros desde África hacia el norte de Europa, Asia y América resultaron en adaptaciones genéticas a los nuevos entornos (65). Investigaciones genómicas recientes han proporcionado descripciones exhaustivas

de la diversidad genética y la estructura poblacional de diversas comunidades humanas. Estos estudios han abarcado tanto un enfoque global como análisis específicos de regiones geográficas particulares, como Asia Oriental, Europa e India (66).

El mapeo de mezclas es un método eficiente y poderoso para identificar genes relacionados con enfermedades en poblaciones recientemente mezcladas, donde las poblaciones ancestrales tienen distintos riesgos genéticos. Los latinos definidos de esta manera tienen una mezcla de ascendencia europea, nativa americana y de África occidental debido a la historia de mestizaje iniciada durante el dominio colonial europeo entre los siglos XV y XIX. En poblaciones como los latinos de Los Ángeles y los mexicanos, la ascendencia nativa americana representa aproximadamente el 50% de su herencia genética (67).

México se caracteriza por su marcado mestizaje, un término que describe tanto un proceso biocultural como su resultado: la fusión de distintos linajes, principalmente entre poblaciones indígenas y europeas. En la actualidad, alrededor del 10% de la población mexicana pertenece a algún grupo indígena, mientras que el restante 90% se considera mestizo. El proceso y el resultado del mestizaje en México han sido fundamentales para la formación de la identidad nacional, especialmente la identidad del mexicano. Durante el siglo XX, el término "mestizo" ha llegado a representar, en gran medida, al ciudadano mexicano en su totalidad (68).

Durante la migración los antepasados humanos, enfrentaron cambios en el clima y alimentos. Estos desafíos provocaron adaptaciones en la piel, metabolismo y sistema inmunológico de estas tribus, dando lugar a diferencias leves entre grupos

humanos. Tras la publicación del genoma humano, los avances en la secuenciación genómica y el análisis estadístico han proporcionado un mayor entendimiento sobre la relación entre las migraciones humanas antiguas y la diversidad actual en las diferencias genéticas que influyen en la resistencia a enfermedades y la capacidad de metabolizar diversos nutrientes. Se considera que esta aproximación será más beneficiosa para el estudio de enfermedades humanas que intentar establecer categorías basadas en razas o etnias (67).

Estas adaptaciones genéticas que surgieron durante las migraciones humanas antiguas han dejado una marca en la variabilidad genética actual. A medida que avanzamos en la comprensión de estas diferencias genéticas y su impacto en la salud, surge la necesidad de enfoques más personalizados.

### **Nutrición de precisión**

La nutrición de precisión (NP) se presenta como una respuesta clave, utiliza información sobre las características de un individuo, incluidos marcadores, epigenómicos, metabolómicos, transcriptómicos y metagenómicos para hacer recomendaciones personalizadas que contribuyan a prevenir o tratar una enfermedad (69). Se busca desarrollar recomendaciones integrales basadas en las interacciones en el entorno interno y externo del individuo. Por lo que, los enfoques de NP incluyen, factores como hábitos alimentarios, la actividad física, el microbiota y la metabolómica (70).

La NP se puede dividir en tres niveles: la nutrición convencional basada en pautas generales, la nutrición individualizada que considera datos fenotípicos del estado



nutricional actual del individuo y la nutrición basada en el genotipo, que tiene en cuenta la variación genética que influye en las respuestas a planos nutricionales específicos (71). El uso de información genética en el asesoramiento dietético personalizado ha sido un objetivo importante en la nutrigenómica (72). La nutrigenómica tiene como objetivo comprender la correlación entre la composición genética individual y la ingesta dietética. Esta rama de la nutrición emplea técnicas moleculares para explorar las respuestas fisiológicas de poblaciones o individuos a dietas específicas y cómo los componentes de la dieta influyen en la expresión génica en la regulación transcripcional, lo que puede resultar en cambios en la función de proteínas específicas, ya sea ganando o perdiendo funcionalidad (73, 74). Los datos actuales respaldan la posibilidad de que las intervenciones en la dieta y el estilo de vida tengan un efecto en la modificación de eventos epigenéticos, particularmente en la metilación del ADN y los diferentes tipos de ARNs (rRNA, tRNA, snRNA, snoRNA, TERC, tRF, tiRNA, miARN, ARNip, piRNA, eRNA, lncRNA, circRNA y YRNA) (75, 76).

En este contexto, la dieta se revela como un factor clave que influye en la expresión genética, y la relación entre los CBs presentes en los alimentos y la modulación epigenética destaca la importancia de estos compuestos en la salud (14). Entender la base genética de la variabilidad individual en la respuesta a los CBs de los alimentos proporcionará una manera más precisa de evaluar cómo estos compuestos y sus productos metabólicos afectan a los tejidos específicos. Además, esto permite una mejor comprensión de cómo influyen en la salud humana o en el riesgo de enfermedades (77). Los CBs tienen la capacidad de modificar la expresión

de la información genética a través de varios mecanismos, incluida la regulación genética, la transducción de señales y la alteración de la estructura de la cromatina y la función de las proteínas. Pueden influir en los niveles de expresión de los genes al afectar a factores de transcripción o inducir cambios epigenéticos, como la metilación del ADN (78). Investigaciones, como la de Lapuente et al (79), han encontrado que un aumento en la ingesta de CBs presentes en frutas, verduras y cereales integrales reducen el riesgo de diversas enfermedades asociadas al síndrome metabólico, así como enfermedades neurodegenerativas y las ECV. Entre los ejemplos de CBs se encuentra el licopeno, el carotenoide más abundante en los tomates con propiedades antioxidantes. Se ha reportado el licopeno como un contribuyente importante a los efectos cardioprotectores asociados con un mayor consumo de tomate (80). Por otro lado, el ajo, conocido por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes, contiene principalmente alicina. Las investigaciones recientes sugieren que el ajo puede tener efectos beneficiosos contra la aterosclerosis, planteando la posibilidad de su utilidad como terapia complementaria para enfermedades vasculares (79). Se ha demostrado que la exposición a la curcumina reduce el estrés oxidativo y mejora la expresión de glutatión, enzima antioxidante y hemo oxigenasa en pacientes con DC y Alzheimer (81, 82). Esta evidencia reconoce y sugiere que es fundamental adquirir conocimiento en profundidad sobre los efectos moleculares de los CBs para comprender verdaderamente el impacto de la nutrición en la salud y enfermedad (72).

Dentro de este marco, es esencial examinar las dietas actuales, caracterizadas por un elevado consumo de grasas, carne, azúcar y sal, junto con los cambios en el estilo de vida. Estas pautas dietéticas y hábitos de vida no sólo han sido vinculados a diversas condiciones de salud, sino también tienen implicaciones significativas en términos de sostenibilidad ambiental. Son responsables del 60% de la pérdida de biodiversidad en las tierras, del 70% del uso de agua dulce a nivel global y de aproximadamente entre el 19 y 29% de las emisiones de gases de efecto invernadero de origen humano (83).

El entendimiento integral de estos aspectos es esencial para abordar no solo las preocupaciones de salud pública, sino también los desafíos medioambientales asociados con los patrones alimenticios y de vida actuales. En relación a esto, la comisión EAT-Lancet sobre "Dietas Saludables a partir de Sistemas Alimentarios Sostenibles" propuso un modelo para reducir a menos de la mitad las pérdidas y el desperdicio de alimentos, además de mejorar sus sistemas de producción y proponer límites planetarios de una nutrición humana saludable y sostenible (84). Este enfoque integral refleja la necesidad de abordar tanto la salud humana como la sostenibilidad ambiental.

La sostenibilidad es el equilibrio de una especie y los recursos de su entorno, se basa en beneficios simultáneos en relación con factores económicos, sociales y ambientales (85). Las dietas saludables propuestas por la comisión EAT-Lancet establecen intervalos de consumo de nueve grupos de alimentos, los cuales pueden ser adaptados a diferentes países y regiones, tomando en cuenta su cultura y patrones alimentarios. La dieta saludable de referencia, de 2,500 Kcal, propone el

consumo diario promedio de todo tipo de verduras, frutas, cereales de grano entero, leche entera o el equivalente de sus derivados, carnes rojas, blancas, pescados y huevo como fuentes de proteína de origen animal, leguminosas y oleaginosas como fuentes de proteína vegetal, grasas añadidas, tubérculos o vegetales altos en almidón y cantidades muy pequeñas de azúcares (86).

En paralelo, en el ámbito de la evaluación nutricional, se utilizan herramientas efectivas para evaluar el grado en que una población cumple con diversos estándares nutricionales y de salud (87). El índice de alimentación saludable (HEI) es una medida para evaluar si un conjunto de alimentos se alinea con las Guías Dietéticas para la población estadounidense (DGA). Se basa en la densidad en lugar de cantidades absolutas y utiliza un sistema de puntuación para evaluar un conjunto de alimentos (88). También se ha utilizado para evaluar la calidad de la dieta en la población Mexicoamericana, lo que ayuda a comprender cómo la alimentación puede contribuir a la prevención o desarrollo de ciertas enfermedades. Asimismo, proporciona información valiosa para implementar intervenciones dietéticas a nivel comunitario y políticas a nivel nacional destinadas a reducir los problemas de salud relacionados entre los mexicano-estadounidenses (89). Esta evaluación nutricional no solo se vincula con la salud individual, sino también tiene implicaciones en la seguridad alimentaria (SA) al garantizar la disponibilidad de diferentes nutrientes esenciales.

La SA involucra la disponibilidad, la producción, la estabilidad temporal, la utilización y la inocuidad de los alimentos. En México, los instrumentos de evaluación de la seguridad alimentaria son la Escala Latinoamericana y Caribeña de Seguridad

Alimentaria (ELCSA), que define tres niveles de inseguridad alimentaria (IA): leve, moderada o severa (90). En el 2020, 22.5% de la población no tenía acceso a una alimentación nutritiva y de calidad, mientras que 8.5% se encontraba en situación de pobreza extrema (91).

La evaluación conjunta de la calidad de la dieta y la seguridad alimentaria permite un enfoque integral para abordar tanto la salud como la disponibilidad de alimentos en una población.

### **Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018**

En el contexto de México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) desempeña un papel fundamental, orientado a la actualización del panorama en relación con la frecuencia, distribución y tendencias de indicadores relevantes sobre condiciones de salud y nutrición. Esta encuesta se realiza mediante un diseño transversal y probabilístico, que garantiza la representatividad regional (norte, centro, ciudad de México y sur), así como en localidades urbanas y rurales. En 2018 ENSANUT recopiló información de 50,654 hogares distribuidos en las 32 entidades federativas del país. En cuanto a la selección de individuos, se llevaron a cabo 33,131 entrevistas (92).

Para analizar el patrón de alimentación de la población, se aplicó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) que abarcó los siete días previos a la entrevista. Este cuestionario incluyó 140 alimentos y bebidas. Se recopiló información dietética de distintos grupos poblaciones, incluyendo

preescolares (1-4 años, n=3,327), escolares (5-11 años, n=6,340), adolescentes (12-19 años, n=5,941) y adultos ( $\geq 20$  años, n=17,523).

Los CFCA se han utilizado comúnmente como un método práctico y eficiente para evaluar la dieta habitual durante períodos de tiempo en las encuestas dietéticas. Clasifica los alimentos en siete grupos, dividiéndolos en 2 categorías: alimentos recomendables y no recomendables, los alimentos recomendables son aquellos que se consideran beneficiosos para la salud, mientras que los que no son recomendables son aquellos que se sugiere limitar en la dieta debido a su impacto menos saludable y asociación a enfermedades crónico-degenerativas. Los grupos recomendables fueron: 1) Frutas, 2) Verduras, 3) Leguminosas, 4) Huevo y lácteos. Los grupos no recomendables fueron: 1) Carnes procesadas, 2) Botanas, dulces y postres, 3) Bebidas endulzadas (93).

Los resultados de la encuesta muestran que, en la región sur del país, el consumo de frutas es elevado, pero el de leguminosas, huevo y lácteos es menor en comparación. Por otro lado, en la región norte se consumen más carnes procesadas, lácteos y huevos, mientras que en zonas urbanas hay mayor ingesta de botanas, dulces y postres (94).

## **Matemáticas Discretas**

Las matemáticas discretas son un campo de las matemáticas dedicado al análisis de las cantidades discretas y sus relaciones. Esta área se divide en cuatro áreas principales: lógica matemática, teoría de conjuntos, estructura algebraica y teoría de grafos. En particular, la lógica matemática se enfoca en los métodos de

razonamiento y formalización de elementos discretos. El fundamento de la informática reside en el tratamiento de entidades discretas, y la disciplina que se encarga de estudiar estas entidades es la matemática discreta. Por consiguiente, los investigadores que se dedican al estudio de la informática y participan en el desarrollo de aplicaciones computacionales deben no solo adquirir un sólido conocimiento de matemática discreta, sino también ser capaces de aplicar estos conocimientos para resolver problemas prácticos de manera efectiva (95).

### **Definición de variantes asociadas al DCV**

Trabajos previos en el Laboratorio de biología de sistemas y medicina traslacional (LBSyMT) adscrito a la Facultad de nutrición de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, permitieron el desarrollo de un protocolo de minería de SNPs o motor de búsqueda de SNPs asociados a patologías y minería de textos en bases de datos especializadas y curadas, tales como OMIM, Uniprot, Pubmed, Clinvar, Ensemble y Reactome. Esta herramienta bioinformática se denomina búsqueda avanzada de variantes genéticas (ASGV v0.11) (Datos no publicados y sin acceso público). La cual utiliza como datos de entrada palabras claves o “keywords” asociadas con el fenotipo de interés. Una vez plasmadas todas las keywords se procede a ejecutar el algoritmo. El motor selecciona de distintas bases de datos especializadas la información correspondiente a las palabras clave: inicia con la identificación de la relación entre el genotipo y el fenotipo mediante el acceso de la base de datos de OMIM en el cual está depositada la información de genes, trastornos y rasgos genéticos. Posteriormente busca las proteínas asociadas a los genes en la base de datos Uniprot. El valor de cada elemento será confirmado con artículos publicados

en PubMed, a través de minería de datos. Así también, relaciona las variantes genéticas asociadas a un fenotipo con su importancia clínica en la enfermedad utilizando Clinvar. A través de la información recabada en GWAS catalog el motor identifica el impacto que tienen las variantes genéticas en la enfermedad a través de su validación en este tipo de estudios. Por último, relaciona los genes asociados a las variantes genéticas y su función a nivel metabólico mediante la base de datos Reactome. El motor permite también la visualización de las asociaciones a través de diferentes gráficos y los resultados de las búsquedas los organiza en tablas formato csv y txt para la manipulación y el análisis de datos. Este algoritmo, está basado en el lenguaje informático R de código abierto (96).

Es crucial resaltar la importancia del trabajo de tesis de maestría realizado por Ocampo del Valle et al. 2022 (97) en el marco de esta investigación. Este estudio se centró en explorar la relación entre las variantes genéticas asociadas con la aterosclerosis y el desarrollo de DCV, específicamente en el contexto celular de la UNV. Para alcanzar este objetivo, se llevó a cabo una búsqueda de SNPs utilizando el algoritmo avanzado ASGV. Los resultados de este trabajo revelaron la identificación de 42 SNPs estructurales asociados a DCV. Más allá de esta identificación, el estudio profundizó en el tipo de variante genética, sus ubicaciones en el genoma, su función en el metabolismo, su relación con las células de la UNV y las variantes con las que tiende a heredarse en bloque. La identificación de los SNPs asociados al DCV por parte de este trabajo representa un punto de partida fundamental para este proyecto.



## JUSTIFICACIÓN

La incidencia global de enfermedades crónicas degenerativas (ECD) se ha convertido en un desafío significativo para la salud pública, afectando aproximadamente al 30% de la población mundial. Esta cifra se traduce en un consumo desproporcionado de recursos financieros y humanos en salud que se estima alrededor de mil millones de dólares, destinados al tratamiento y manejo de estas enfermedades. Entre estas afecciones, se destaca el DC con una prevalencia del 5% al 8% en la población general de 60 años o más en cierto punto de sus vidas (98). En México, se presenta una prevalencia del 0,6% de DC, con tasas que aumentaron con la edad, llegando al 2,0% entre los mayores de 80 años (39). Este dato subraya la importancia de investigar los factores subyacentes, especialmente dada la complejidad genética y étnica de la población mexicana, caracterizada por su marcado mestizaje y diversidad genética única (67, 99). El estudio de la interacción entre genética, alimentación y el desarrollo de ECD ha cobrado relevancia, evidenciando que algunos CBs presentes en alimentos, como la genisteína, la curcumina o las antocianinas, entre otros, desempeñan un papel fundamental en la modulación de procesos inflamatorios y la protección neuronal (100, 101, 102). A pesar de estos avances, los tratamientos existentes carecen de la especificidad necesaria para abordar eficazmente las ECD, incluido el DCV. Esta falta de enfoque ha aumentado la importancia de identificar la relación entre los SNPs y el desarrollo del DCV. Más aún, se requiere la orientación de intervenciones específicas relacionadas con la alimentación, adaptadas a componentes

metabólicos únicos para individuos pertenecientes a la población mestizo-americana (101).

Además, proponer e incentivar el consumo de alimentos sustentables y sostenibles presentes en la dieta mexicana, como frutas (naranjas, uvas, limones, tomates), verduras, leguminosas (lentejas, frijoles, habas) y cereales integrales, no solo promueve la salud, sino que también contribuye a abordar el cambio climático y la seguridad alimentaria global (103). Esta necesidad imperante de comprender la interacción entre la genética, la alimentación y el desarrollo del DCV no solo permitirá un enfoque más preciso en la prevención y tratamiento, sino que también abrirá puertas hacia intervenciones personalizadas y efectivas.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe un efecto de los compuestos bioactivos presentes en alimentos sustentables y sostenibles consumidos por la población mestizo-americana sobre las variantes genéticas asociadas al deterioro cognitivo vascular?

## **HIPÓTESIS**

Los compuestos bioactivos presentes en alimentos sustentables y sostenibles consumidos por la población mestizo-americana podrían reducir el riesgo de desarrollar DCV al tener un efecto sobre las variantes genéticas asociadas con esta enfermedad.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Estudiar el efecto de compuestos bioactivos presentes en alimentos sustentables y sostenibles que consume la población mestizo-americana relacionados a variantes genéticas asociadas al deterioro cognitivo vascular.

### **Específicos**

- 1) Seleccionar polimorfismos de un solo nucleótido asociados con el deterioro cognitivo vascular de naturaleza intrónica.
- 2) Identificar y seleccionar compuestos bioactivos presentes en alimentos que consume la población mestizo-americana relacionados con las variantes genéticas asociadas con el deterioro cognitivo vascular.
- 3) Describir el papel de compuestos bioactivos presentes en los alimentos sustentables y sostenibles y su posible interacción con las variantes genéticas relacionadas al deterioro cognitivo vascular.
- 4) Describir la información en términos de seguridad alimentaria derivada de la ENSANUT 2018, así como el índice de alimentación saludable tomando los criterios de la comisión EAT- Lancet sobre los compuestos bioactivos presentes en los alimentos consumidos por la población mestizo-americana.

## METODOLOGÍA

### 1. Selección de SNPs asociados a DCV

Se utilizó un estudio observacional y exploratorio para estudiar la relación entre SNPs asociados con el DCV y los CBs presentes en la dieta de la población mestizo-americana. Se partió de un universo de 42 SNPs relacionados a DCV previamente identificados (Ocampo del Valle, 2022).

Los 42 SNPs fueron los datos de entrada para el algoritmo SNP-FS (figura2), que asocia SNPs con CBs. Basados en la información anterior, para los propósitos específicos de este proyecto, se seleccionaron variantes intrónicas relacionadas al DCV, considerando su relevancia en los procesos de corte y empalme (splicing) y su capacidad para influir en la expresión de genes.

Se utilizaron dos SNPs controles en el estudio: un control positivo (rs429358) variante missense previamente asociada con la enfermedad de estudio, seleccionada en base a la literatura científica relevante; y un control negativo (rs55933544), también missense, pero seleccionado por no tener ninguna asociación conocida con la enfermedad en cuestión.

#### 1.1 Identificación de la distribución de frecuencias alélicas de la población mestizo-americana.

Se analizó la distribución de las frecuencias alélicas menores (MAFs) de las variantes seleccionadas. Se consideraron las MAFs de 5 poblaciones del proyecto

de 1000 genomas fase 3: AFR (Africana), MXL (ancestros mexicanos en Los Ángeles, Estados Unidos de América), EAS (Asia Oriental), EUR (Europea) y SAS (Asia del Sur) (104). Para llevar a cabo este análisis, se utilizó la paquetería SeekerBio, desarrollada en el lenguaje de programación R (<https://github.com/Erickcufe/seekerBio/>). Esta herramienta permite obtener información a partir de bases de datos especializadas tales como el proyecto 1000 genomas fase 3 descrito anteriormente y Ensembl. Este último, identifica anotaciones de genes, cálculos de alineaciones múltiples, predicciones de funciones reguladoras y recopilación de datos relacionados con enfermedades (105).

## 1.2 Relación de los SNPs con las células de la UNV

Una vez realizada la selección de los SNPs, se procedió a evaluar su posible relación con las células que componen la UNV. Para ello, se utilizó una herramienta de minería de textos desarrollada en el LBSyMT llamada SNP-Cell, Classification and Risk Assessment of Dementia (SCRAD) (106). Esta herramienta permite establecer la relación entre los SNPs y los tipos celulares a través de la minería de textos y la creación de un modelo predictivo utilizando el algoritmo XGBoost (Extreme Gradient Boosting) (107). Este modelo de análisis de texto se basa en la búsqueda de artículos científicos en PubMed para cada tipo celular dentro de la UNV. Para lograr esta asociación, se someten los textos asociados al gen donde se localiza el SNP al modelo generado. De esta manera, se obtiene un contexto celular

utilizando la información contenida en los artículos científicos publicados en PubMed.

### 1.3 Caracterización de la Relación SNP/metabolismo

La función del SNP con relación al DCV, se llevó a cabo mediante la confirmación de la ubicación de cada uno en el gen con base a la versión del genoma 38.p14. Para este propósito, se utilizó la base de datos Ensembl (105). Se estableció la relación entre los genes vinculados a las variantes genéticas y sus funciones metabólicas utilizando la base de datos Reactome, la cual permite analizar, interpretar y visualizar los mecanismos y moléculas involucradas en las vías biológicas (105, 108). Adicionalmente, la información obtenida se confirmó con artículos publicados en Pubmed, una plataforma de búsqueda y literatura en el dominio biomédico que cuenta con más de 27 millones de publicaciones actualizadas (109).

2.- Análisis de la frecuencia de consumo de alimentos y clasificación de alimentos sustentables y sostenibles.

Para conocer la frecuencia de consumo (FC) de alimentos de la población mestizo-americana se utilizó la ENSANUT 2018 y 100K 2018 como fuente de datos. Se empleó el algoritmo Nutriplot v0.3 (Datos no publicados y sin acceso público), que procesa los conjuntos de datos de los cuestionarios de frecuencia de alimentos.

Para el análisis de la información se utilizan los archivos en formato csv y el catálogo de la página oficial de ENSANUT del componente de nutrición, posteriormente se

realiza un preprocesamiento de los datos, eliminando valores nulos. Para las funciones se dividió por categorías, preescolar, escolar, adolescente y adultos. Se consideraron variables como: I) grupo de alimentos, II) alimentos, III) etapa de vida, zona, IV) área, V) porciones y VI) kcal. Se tomaron en cuenta tres regiones geográficas: 1) norte, 2) centro-CDMX, y 3) sur. 140 alimentos, agrupados en 7 grupos recomendados y 6 no recomendados. Entre los grupos recomendados se encuentran: Frutas, Verduras, Legumbres, Huevos y Lácteos, mientras que los no recomendados comprenden: Carnes procesadas, Snacks, Golosinas y Postres, y Bebidas azucaradas.

Se empleó la métrica de FCA para determinar la sumatoria del número de veces que una persona consume un determinado alimento. Esta medida está definida por la siguiente función:

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

Donde: ( $n_i$  es el número de veces que una persona consume un determinado alimento) y  $k$  representa los diferentes alimentos.

La frecuencia relativa (FR) representa el cálculo de una proporción o fracción relativa entre un valor específico. Por último, para conocer el dato en porcentaje se multiplica por 100, ecuación (2)

$$FR = \frac{n_i}{f} \cdot 100 \quad (2)$$

Donde:  $FR$  es la proporción relativa.

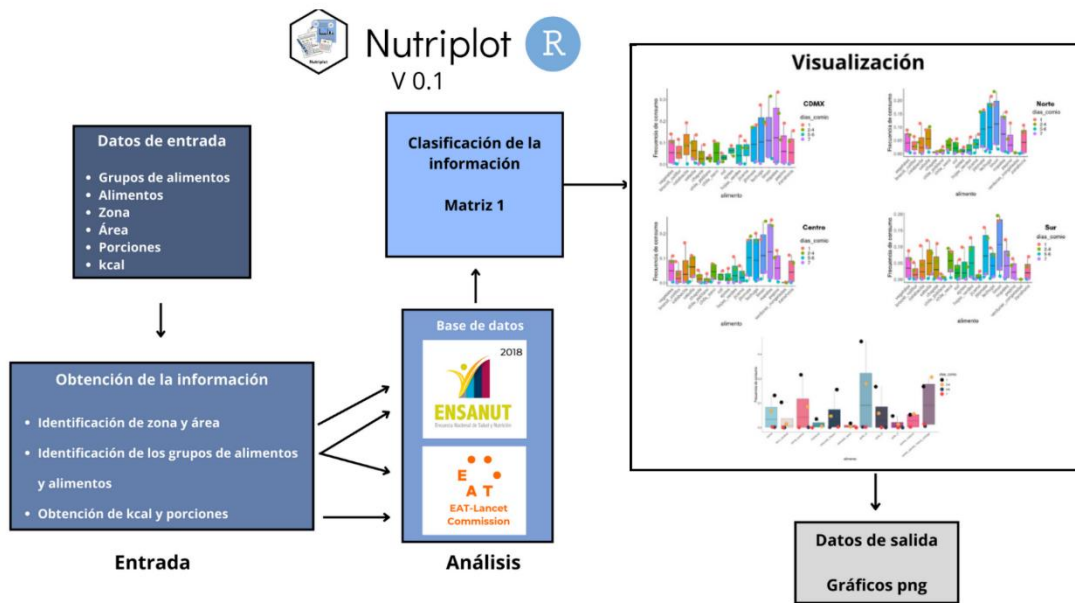
- $n_i$  Número de veces que una persona consume un alimento determinado.
- $f$  Es el total general de la suma de todos los valores, como se define en la ecuación anterior.

Nutriplot toma en cuenta la preponderancia o pesos de los datos crudos y organiza la información utilizando funciones estadísticas descriptivas como base para generar una matriz de salida. El algoritmo permite la visualización de los datos mediante gráfico de barras y diagramas de cajas y bigotes (Boxplot), que proporciona una representación visual clara y concisa de la distribución de los datos. Este gráfico utiliza estadísticas descriptivas como la mediana, representada por una línea horizontal dentro del cuadro, y los cuartiles, que definen los límites del mismo. Además, el rango intercuartílico, que es la distancia entre el primer y tercer cuartil, está representado por la longitud del cuadro. Los 'bigotes' del boxplot muestran los valores mínimos y máximos dentro de un cierto rango, lo que permite identificar posibles valores atípicos. Esta combinación de estadísticas descriptivas facilita la interpretación de los datos de la FCA, proporcionando una comprensión de su distribución y comportamiento (110).

Posteriormente se clasificaron los alimentos en sustentables y sostenibles y se recopilaron los datos alimentarios de la ENSANUT-100K 2018 tomando en cuenta los criterios de la comisión EAT-Lancet. Los criterios aplicados son: 1) origen de producción, 2) sostenibilidad, para asignar cada alimento a una categoría específica y 3) los alimentos se agruparon en siete categorías: 1) Proteína Animal, 2)



Vegetales, 3) Verduras con almidón, 4) Cereales integrales, 5) Frutas, 6) Proteína vegetal y 7) Lácteos, figura 1.



**Figura 1: Descripción del Algoritmo Nutri\_plot.** El algoritmo se fundamenta en los datos obtenidos de los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos de la ENSANUT 2018 y 100K 2018, así como en información de la comisión EAT-Lancet. Utiliza como variables de entrada los grupos de alimentos, la zona geográfica, el área, las proporciones y las kcal. Luego, organiza esta información en una matriz y genera como resultados gráficos de barras y boxplot.

## 2.1 Selección de CBs asociados a los SNPs

La identificación y selección de CBs presentes en alimentos sustentable y sostenibles relacionados con el DCV, se basó en la asociación de SNPs y CBs utilizando SNP-Food Search (SNP-FS) (Datos no publicados y sin acceso público).

Como datos de entrada este algoritmo utiliza el identificador de SNP (rs). Posteriormente, realiza un mapeo del gen donde se encuentra el SNP, utilizando la base de datos GENCODE, que proporciona anotaciones genómicas de referencia

basadas en la anotación manual y la validación experimental (111). Se identifican las vías metabólicas asociadas al gen mediante la base de datos Reactome. Una vez completado este proceso, se lleva a cabo un procesamiento de texto y la búsqueda de palabras clave en bases de datos de alimentos y CBs como FooDB y PubChem.

El procesamiento de texto se realizó con el fin de evaluar la influencia de palabras y se tiene en cuenta la importancia local de las palabras dentro de los documentos así como la especificidad global en el conjunto de datos. Calcular la frecuencia de términos (TF) y su inverso IDF implica determinar qué tan importante es una palabra en un documento y en el conjunto total de documentos (112, 113).

Para calcular la frecuencia de una palabra "i" en un documento "j", se divide el número de veces que aparece esa palabra entre el número máximo de veces que cualquier palabra aparece en ese documento. Esto nos permite comparar las frecuencias de palabras en documentos de diferentes longitudes. Como resultado, las palabras más comunes en un documento tienen un valor de frecuencia de términos de 1, mientras que otras palabras tienen valores más bajos dependiendo de su frecuencia, lo que refleja su importancia relativa.

Una vez realizado este procesamiento, se obtiene información sobre los CBs y los alimentos donde se encuentran, así como su posible asociación a los genes donde están localizados los SNPs. Como dato de salida, se genera una matriz en formato csv y txt con 25 atributos de los CBs, figura 2.



**Figura 2: Algoritmo de SNP-FS.** Se representa el esquema del funcionamiento de SNP-FS, este algoritmo requiere el identificador del SNP (rs) como dato de entrada. Utiliza bases de datos como GENCODE y Reactome para el mapeo del gen y la identificación de las rutas metabólicas respectivamente. La asociación de los SNPs con los CBs se lleva a cabo mediante procesamiento de textos, utilizando bases de datos como PubChem y FoodDB. Como datos de salida, genera tablas en formatos csv y txt.

La base de datos de PubChem almacena información química relacionada con más de 157 millones de sustancias, proveniente de más de 800 fuentes de datos diferentes. Además de los datos químicos, también integra información sobre la

actividad biológica de estas sustancias, la cual se obtiene a través de experimentos de ensayo. En esta información se incluyen las estructuras químicas y las descripciones de los ensayos biológicos asociados a los compuestos químicos (114, 115).

3. Descripción del papel de los CBs seleccionados y las posibles interacciones con las variantes genéticas asociadas al DCV.

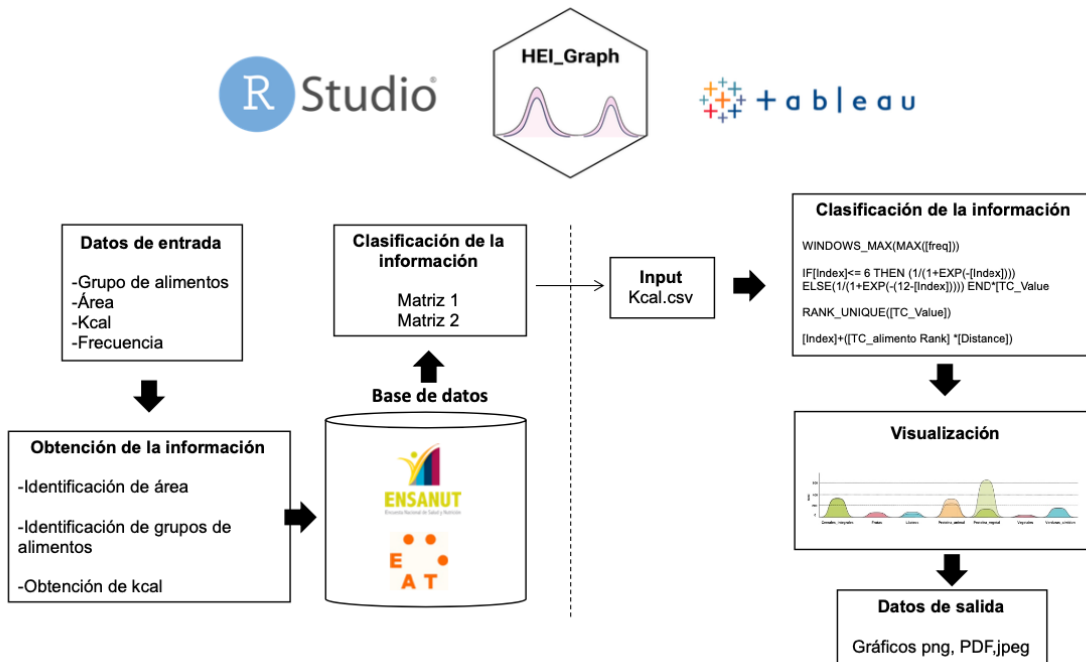
Para llevar a cabo el análisis de la relación entre los CBs seleccionados y el DCV se utilizó la información obtenida de SNP-FS que nos arroja la posible asociación del CB con el SNP, utilizando bases de datos clave: "FooDB", "PubChem" y "Pubmed". Estas bases de datos tienen un amplio alcance y disponibilidad de información relevante sobre CBs presentes en los alimentos. Se extrajo información sobre su estructura química, propiedades y fuentes alimenticias. La plataforma FooDB es reconocida por su amplitud y diversidad, ya que alberga información sobre más de 23,000 compuestos presentes en alimentos. A través de esta base de datos, se pudo analizar las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos (116). Además, se recurrió a la plataforma de PubChem para complementar la búsqueda y obtener información adicional sobre los compuestos.

Se realizó un análisis del impacto de los CBs en las proteínas y vías metabólicas específicas en las que participan utilizando la plataforma PubMed. Para llevar a cabo este análisis, se realizó una exhaustiva investigación en textos científicos que exploraban el papel de los CB en enfermedades como el DCV.

4. Descripción de la información en términos de seguridad alimentaria derivada de la ENSANUT 2018, así como el índice de alimentación saludable.

Se evaluó mediante el índice de Alimentación Saludable (HEI por sus siglas en inglés) la dieta de la población mestizo-americana y se alineó con los patrones dietéticos de la población latinoamericana dadas las pautas establecidas por la comisión EAT-Lancet. Para llevar a cabo esta comparación, se desarrolló una herramienta llamada Health Eating Index\_Graph (HEI\_Graph v0.1) (Datos no publicados y sin acceso público), que transforma los datos empleados de ENSANUT 2018 a kcal de consumo *versus* las establecidas por la comisión EAT-Lancet. Normalizado los criterios y estableciendo los diferentes grupos de alimentos aplicados en el HEI (frutas, vegetales, proteína animal, proteína vegetal, granos integrales, lácteos y verduras con almidón). Como salida, se genera un conjunto de datos que muestra la distribución de kcal de los alimentos que pertenecen a un grupo específico.

El análisis comparativo del consumo calórico tanto en la población mexicana como en latinoamericana se realiza a través de gráficos de densidad usando Tableau (<https://www.tableau.com/es-mx>). Esta herramienta ha encontrado su principal aplicación en el sector privado y progresivamente, ha extendido su base de usuarios hacia el ámbito académico y público (117, 118), figura 3.



**Figura 3: Diagrama de flujo HEI\_Graph.** El algoritmo se basa en los grupos de alimentos, área geográfica, kcal y FCA obtenidos de los cuestionarios de frecuencia de consumo de la ENSANUT 2018, 100K 2018 y los lineamientos de la comisión EAT-Lancet. Utiliza estos datos para crear dos matrices de información. Como datos de salida genera un archivo en formato csv que contiene los datos de kcal. Estos datos se visualizan utilizando la plataforma de Tableau para analizar el consumo calórico de los grupos de alimentos según el HEI.

#### 4.1 Seguridad alimentaria

Es de suma importancia considerar de manera integral las diversas dimensiones de la SA a nivel poblacional, como el acceso y el consumo de una dieta saludable. Esto fortalece su medición y permite identificar a las poblaciones más vulnerables a este problema, con el fin de mejorar la gobernanza de la SA en México.

Para analizar la seguridad alimentaria en la población mestizo-americana, se empleó el algoritmo Nutriplot v0.3, el cual utiliza como parte de sus funciones los cuestionarios de seguridad alimentaria reportados por la ENSANUT 2018.

El cuestionario aborda cuestiones relacionadas con las experiencias alimentarias, como la carencia de alimentos (IA severa), la disminución en la cantidad (IA moderada) y calidad (IA leve) de los alimentos consumidos. Consta de 15 preguntas dicotómicas y se enfoca en los tres meses anteriores a la entrevista. A través de la suma de respuestas afirmativas, se generan distintas categorías, teniendo en cuenta si el hogar incluye menores de 18 años (0 SA, 1 a 5 IA leve, 6 a 10 IA moderada, 11 a 15 IA severa) o no (0 SA, 1 a 3 IA leve, 4 a 6 IA moderada, 7 a 8 IA severa). De esta manera, se establece una medida de la SA en función de las respuestas recopiladas (119).

El algoritmo utiliza como datos de entrada I) Las 15 preguntas del cuestionario, II) sexo y III) localidad, IV) región, y V) zona. Se consideraron tres regiones geográficas: 1) norte, 2) centro y Ciudad de México (centro-CDMX), y 3) sur.

El algoritmo permite la visualización de los datos mediante un gráfico de barras, que proporciona una representación visual clara y concisa de la distribución de los datos.

### **Procesamiento de datos y software**

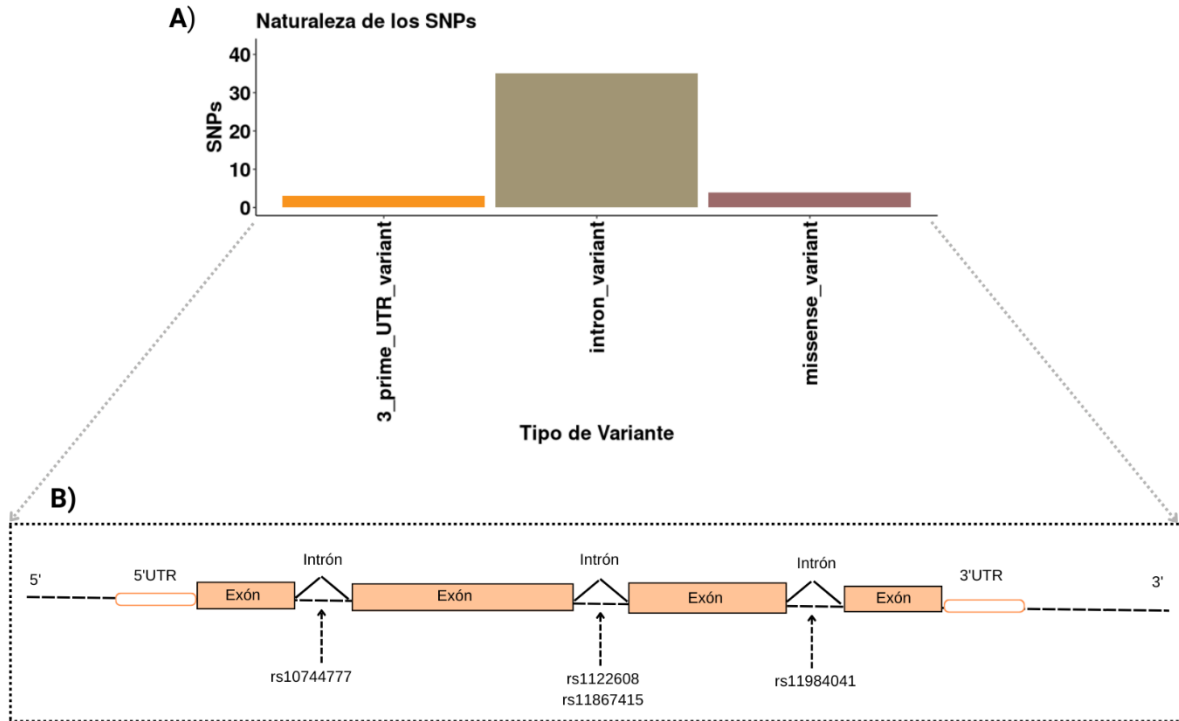
El análisis, procesamiento y visualización de datos se realizarán utilizando el lenguaje de programación R y el entorno de trabajo RStudio. Las herramientas que contribuyeron al desarrollo del proyecto se encuentran dentro de tidyverse v1.3.1, el cual es un conjunto de paquetes de R que incluye ggplot2, dplyr, tidyr, readr, purrr, tibble, stringr y forcats. En el desarrollo de este proyecto, se empleó la versión 4.1.2 de R en el sistema operativo Linux (plataforma x86\_64-redhat-linux-gnu).

## RESULTADOS

### 5. Selección de SNPs de riesgo asociados al desarrollo de DCV

Se ilustra la naturaleza de las 42 variantes genéticas identificadas, 3 de ellas están ubicadas en regiones no traducidas 3'UTR, 35 variantes intrónicas y 4 variantes con cambio de sentido (missense), figura 4A. Una vez identificada su naturaleza estos fueron utilizados como datos de entrada en el algoritmo SNP-FS, se identificaron 10 SNPs que presentaron asociación con CBs, sin embargo, para términos de este proyecto se seleccionaron cuatro variantes específicamente de naturaleza regulatoria o intrónica de regiones no codificantes, (rs10744777, rs11867415, rs1122608 y rs11984041), figura 4B.



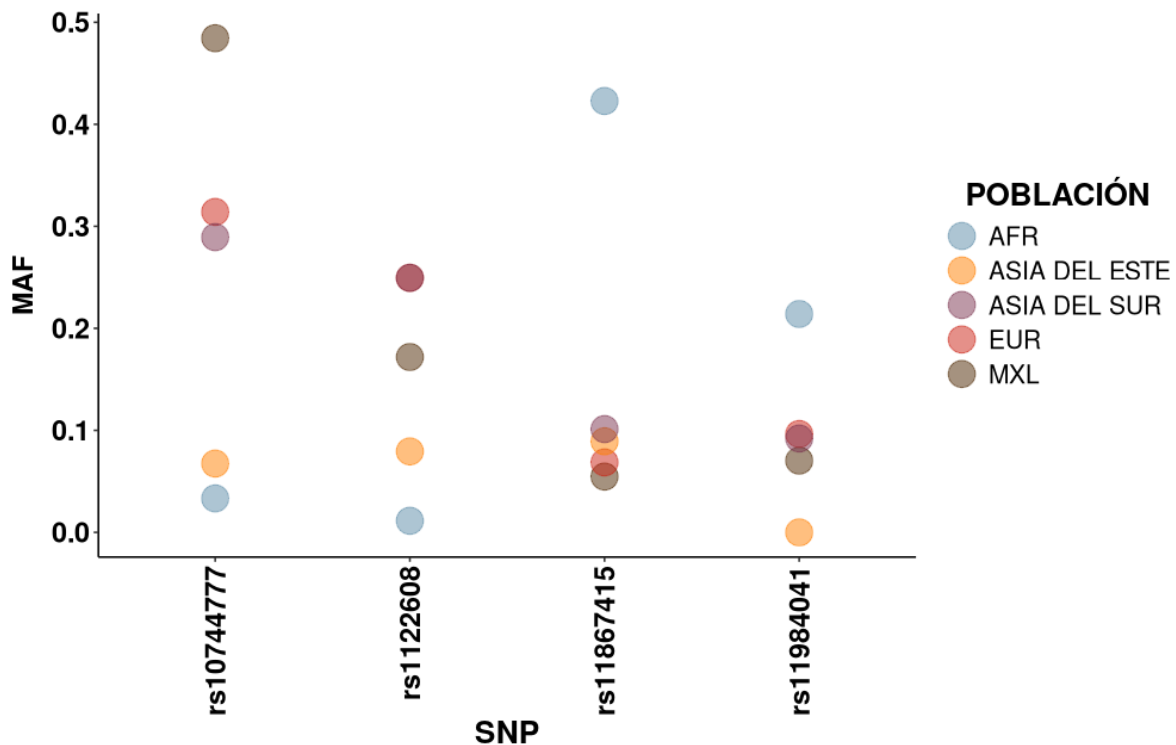


**Figura 4: Naturaleza de variantes.** **A)** Recuento de variantes genéticas asociadas a DCV, clasificadas según su naturaleza específica. **B)** Las 4 variantes seleccionadas se encuentran localizadas en los intrones.

### 5.1 Frecuencia alélica menor

Con la intención de poner de manifiesto la diversidad contenida en el genoma de individuos que pertenecen a una población se hizo un análisis de la MAF a partir de proyectos de genotipificación contenidos en la base de datos de 1000 genomas fase 3 de los SNPs seleccionados. La variabilidad de las MAFs de las 4 variantes seleccionadas. Destaca que el SNP rs10744777 tiene una MAF de 0.5 en la población MXL, indicando su mayor prevalencia en comparación con otras poblaciones. Además, el SNP rs1122608 muestra una MAF >0.2 en las poblaciones MXL y ASIA DEL SUR, poniendo de manifiesto su ancestría entre estas

poblaciones. Los SNPs rs11984041 y rs11867415 tienen frecuencias inferiores a 0.1 en MXL, pero una MAF >0.4 en la población AFR, figura 5.

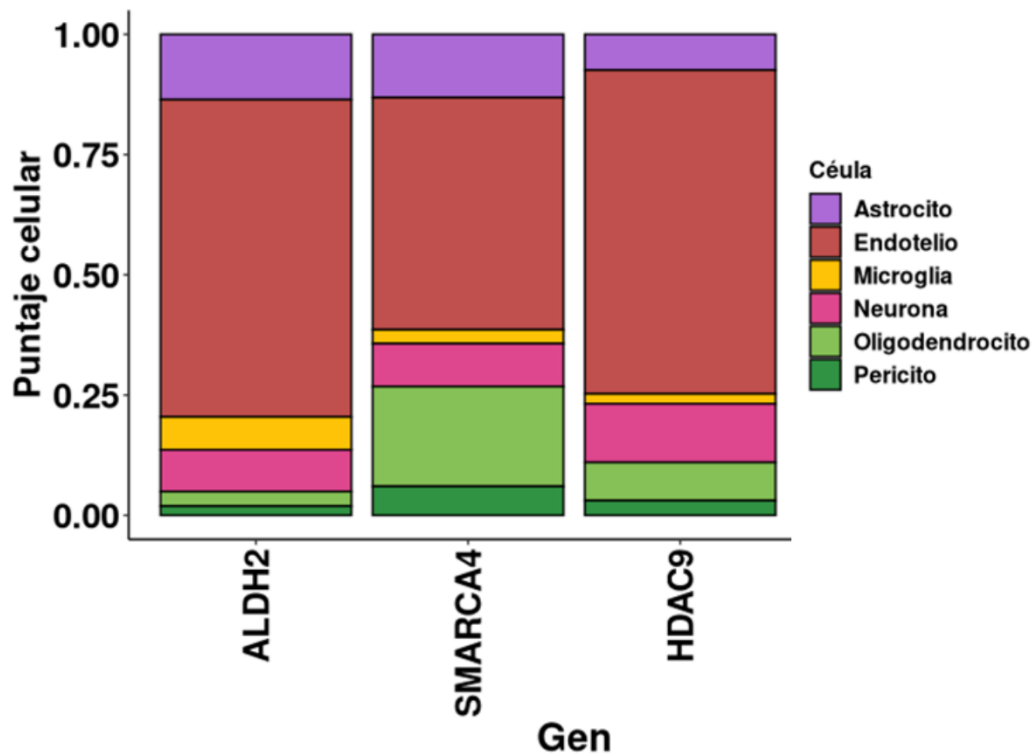


**Figura 5: Frecuencia poblacional de polimorfismos.** En esta representación gráfica, el eje x muestra los SNPs seleccionados, mientras que en el eje y se indica la Frecuencia Alélica Menor (MAF). Cada punto en el gráfico corresponde a una población específica, incluyendo AFR (africanos), EAS (Asia del este), SAS (Asia del sur), EUR (europeos) y MXL (ancestros mexicanos en Los Ángeles, Estados Unidos de América).

## 5.2 Asociación de polimorfismos con los tipos celulares de la UNV

El análisis de probabilidad de SNPs de pertenecer a un tipo celular de la UNV utilizando SCRAD v0.9 reveló que los SNPs, rs10744777, rs1122608, rs11867415, y rs11984041 localizados en los genes ALDH2, SMARCA4, HDAC9 y PFPF8 respectivamente, se relacionan predominantemente con células endoteliales, mientras que el último no presentó asociación con ningún tipo celular de la UNV. Adicionalmente, están representados de manera específica astrocitos y neuronas,

para el gen ALDH2, oligodendrocitos y astrocitos, para SMARCA4 y finalmente oligodendrocitos, astrocitos y neuronas para HDAC9, figura 6.



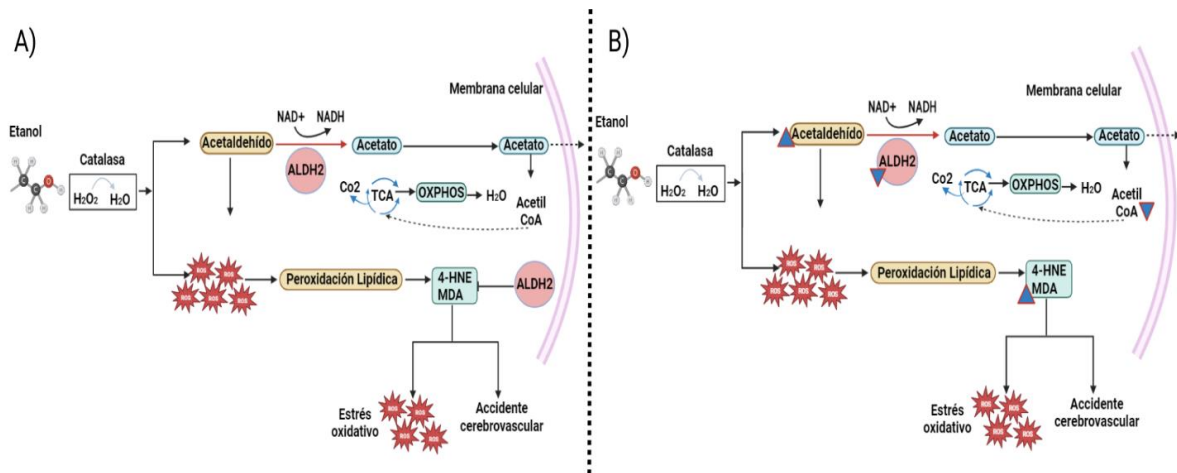
**Figura 6: Polimorfismos y tipos celulares.** Se muestra la probabilidad de asociación de cada variante con un tipo celular de la unidad neurovascular. Los SNPs tienden a relacionarse con células endoteliales (vino) y oligodendrocitos (verde). Existe una menor probabilidad de presentarse en pericitos (verde oscuro).

### 5.3 Caracterización de la Relación SNP/metabolismo

Como ya se mencionó, el SNP rs10744777 se localiza en el gen ALDH2, el cual codifica para la proteína aldehído deshidrogenasa, mitocondrial (P05091-ALDH2 Uniprot ID). Esta proteína es una enzima clave involucrada en el metabolismo del etanol. Se expresa ampliamente en órganos que requieren un alto contenido mitocondrial, como el corazón y el cerebro (120) Su síntesis se realiza en el retículo endoplásmico y se importa a la matriz mitocondrial (121). Esta proteína metaboliza

el acetaldehído en acetato, el cual es utilizado principalmente por los astrocitos (122). El acetato puede ser liberado al exterior de la célula y actuar como sustrato para la formación de acetil-CoA, un compuesto crucial en diversos procesos fisiológicos y catabólicos que generan energía (123). Además, está implicada en la desintoxicación de aldehídos reactivos como el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) (121) y el malondialdehído (MDA), que son derivados de la peroxidación lipídica. Esto resulta en una mayor generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las mitocondrias y el consiguiente agravamiento del daño tisular, aumentando así el EO (124), figura 7A.

La deficiencia de la actividad enzimática de ALDH2 en su vía metabólica podría tener un papel importante en el desarrollo de ACV (125). Cuando la función de esta enzima se encuentra disminuida, se produce una acumulación elevada de acetaldehído, lo que resulta en un incremento en la generación de radicales libres. (126). La acumulación de 4-HNE Y MDA desencadena una producción excesiva de ROS, lo que conlleva al daño celular y mutaciones en el ADN (124). Además, la 4-HNE impacta la capacidad de las mitocondrias para generar adenosín trifosfato (ATP). Estudios tanto *in vivo* como *in vitro* de individuos con niveles elevados de este aldehído tienen una mayor probabilidad de sufrir un ACV (127), figura 7B.



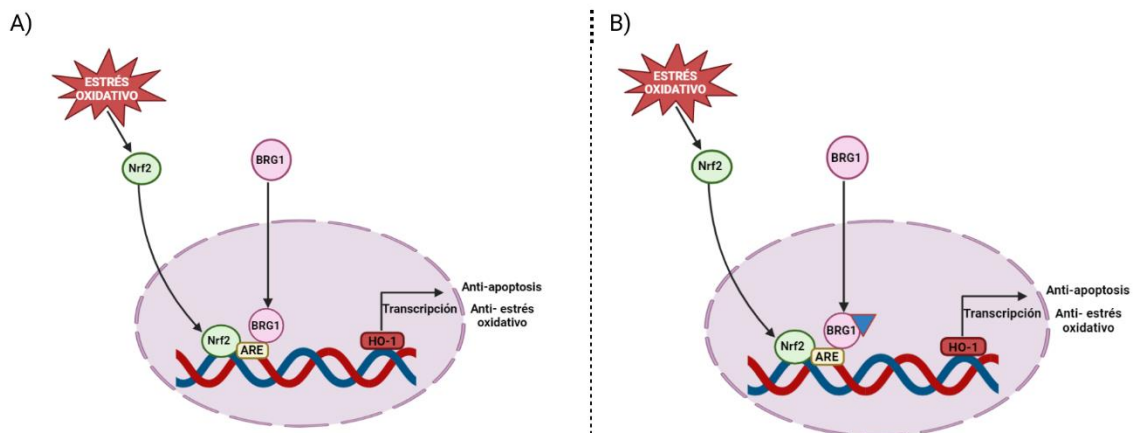
**Figura 7: Metabolismo del acetaldehído a través de ALDH2. A)** Representación esquemática del proceso metabólico del etanol y el acetaldehído en donde se encuentra involucrada el ALDH2; esta proteína metaboliza el acetaldehído en acetato, este puede ser liberado de la célula y actuar como sustrato para la formación de acetil CoA, un compuesto crucial en diversos procesos fisiológicos y catabólicos que generan energía. Además, está implicada en la desintoxicación de aldehídos reactivos como el 4-HNE y el MDA, que son derivados de la peroxidación lipídica. **B)** Se muestra la función de la enzima en presencia del SNP, hay una menor expresión (triángulo azul). Esta disminución en la actividad enzimática conduce a una acumulación elevada de acetaldehído, provocando un aumento en la generación de radicales libres.

Por otro lado, el SNP rs1122608 se localiza en el gen SMARCA4, está relacionado con SWI/SNF, un complejo de proteínas asociado con la matriz que actúa como regulador de la cromatina dependiente de la actina. El gen SMARCA4 codifica para la proteína activador de transcripción BRG1 (P51532-SMCA4, Uniprot ID). BRG1 desempeña un papel importante en la regulación de la expresión génica, ya que interfiere con la arquitectura de la cromatina de promotores blanco (128).

En un ACV, se desencadenan procesos fisiopatológicos como la excitotoxicidad, el EO, la inflamación y la apoptosis (129). La reanudación del flujo sanguíneo genera un desequilibrio entre la producción de ROS y la capacidad de defensa antioxidante, lo que lleva a daño y muerte celular. La vía del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), se expresa ampliamente en órganos con alta demanda de oxígeno como el cerebro y

es considerado un regulador clave para contrarrestar el EO. Como factor de transcripción, juega un papel fundamental en mantener la estabilidad redox al inducir la expresión de genes involucrados con la defensa antioxidante, entre ellos, la hemo oxigenasa-1 (HO-1) (130). En situaciones de EO, Nrf2 se estabiliza y se transloca al núcleo, donde se une al elemento de reacción antioxidante (ARE), activando la transcripción de HO-1 (128, 131). Esta interacción de Nrf2 con ARE requiere la participación de BRG1. Además, la hiperfosforilación de BRG1 evita el daño oxidativo inducido por HO-1 (131), figura 8A.

La disminución en la función de BRG1 podría agravar la viabilidad celular y promover la apoptosis, lo que conduce a una mayor generación de ROS (128), figura 8B.



**Figura 8: Participación de BRG1 en la vía metabólica de Nrf2.** A) La vía del factor Nrf2 contrarresta el estrés oxidativo al inducir genes antioxidantes como HO-1. Nrf2 se activa durante el estrés oxidativo, translocándose al núcleo para unirse al elemento ARE y activar la transcripción de HO-1. Esta interacción requiere de BRG1, cuya hiperfosforilación protege contra el daño oxidativo inducido por HO-1 B) La presencia del SNP disminuye la función de BRG1 agravando la viabilidad celular y acelerando la apoptosis (triángulo azul).

En cuanto al SNP rs11867415, este se localiza en el gen PRPF8 que codifica para la proteína del Factor 8 de empalme y procesamiento previo al ARNm (Q6P2Q9-

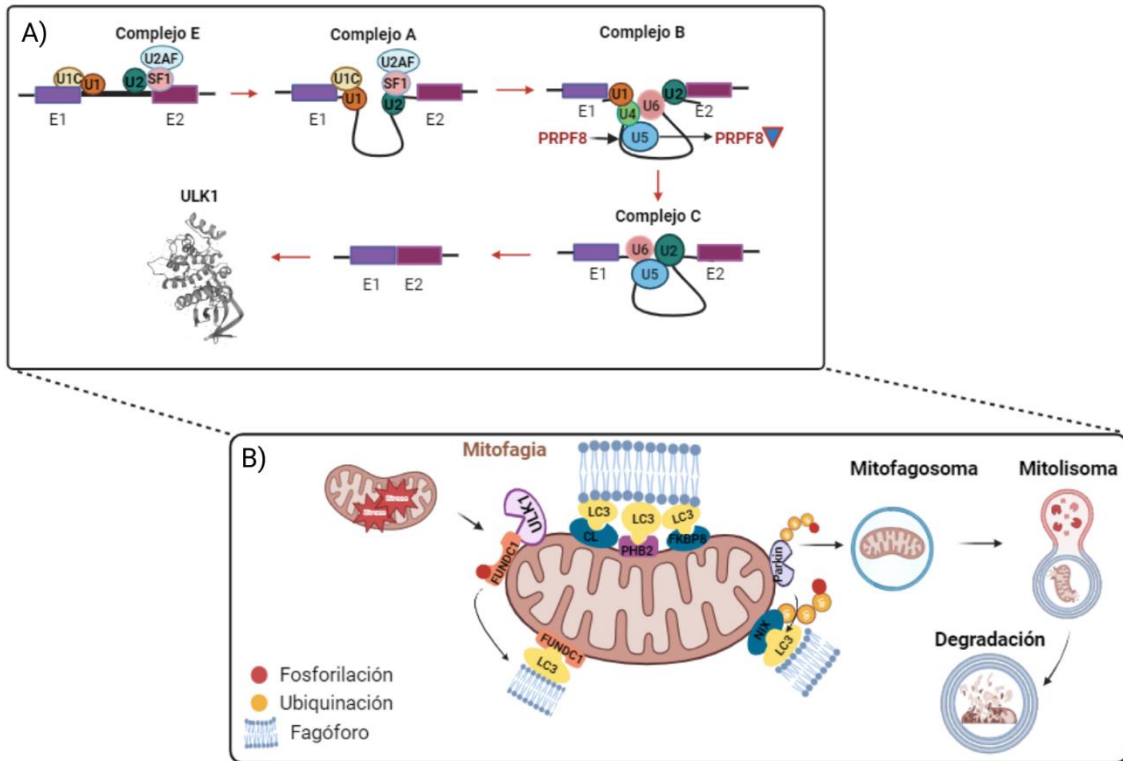
PRP8, Uniprot ID). Esta proteína es fundamental para la dinámica del ensamblaje del espliceosoma (132). El proceso de empalme del ARN mensajero precursor (pre-ARNm) involucra la eliminación enzimática de intrones y la unión de exones. Este proceso se conoce como splicing de ARN y es catalizado por el espliceosoma, que es un complejo compuesto por pequeñas ribonucleoproteínas nucleares (snRNP) (133), denominadas U1, U2, U4, U5 y U6, que contienen secuencias ricas en uridina. Además de estos snRNP, el espliceosoma incluye proteínas adicionales que participan en splicing (134).

La proteína PRPF8 es especialmente relevante en las snRNP U4, U5 y U6, y desempeña un papel crucial al interactuar con el pre-ARNm en los sitios 5' y 3' del exón. Esta interacción facilita la unión entre los exones durante el proceso de splicing (135, 136). Además, tiene la capacidad de reconocer específicamente el sitio de empalme de 5' dentro del complejo B del espliceosoma (137). También contribuye al plegamiento del ARN catalítico U2/U6 (138), figura 9A.

Una disminución de la función de la proteína podría alterar el proceso de empalme de proteínas involucradas en procesos celulares y aumentar el riesgo de ACV (139, 140), figura 9A (Triángulo azul).

Debido a la importancia de PRPF8 en el proceso de splicing, esta proteína también desempeña un papel importante en la mitofagia al regular la expresión del ARNm de la Serina/treonina-proteína quinasa (ULK1), que es esencial en la autofagia. La mitofagia es un tipo de autofagia que se encarga de la degradación selectiva de las

mitocondrias. La disfunción mitocondrial puede aumentar EO y daño celular (141), figura 9B.



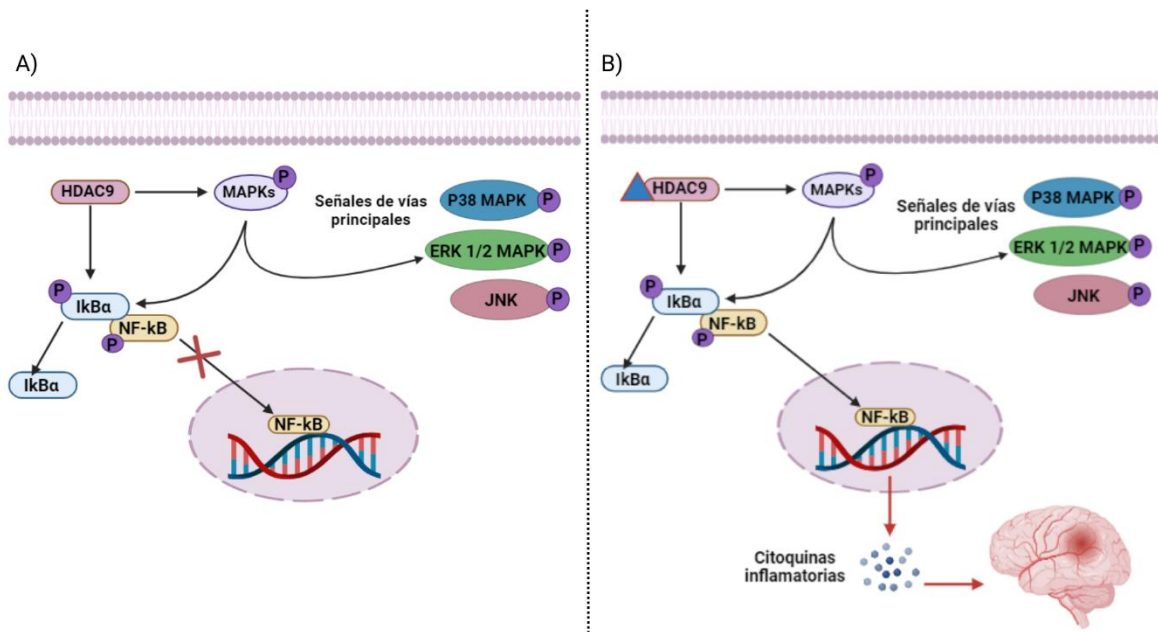
**Figura 9: Proceso de splicing. A)** Esquema representativo del proceso de splicing. Reconocimiento inicial del sitio 5' de splicing por U1 snRNP (complejo E) y del sitio 3' de splicing por U2 snRNP (complejo A), seguido de la unión de U4, U5 y U6 para formar el complejo B. PRPF8 es especialmente relevante en las snRNP U4, U5 y U6, y desempeña un papel crucial al interactuar con el pre-ARNm en los sitios 5' y 3' del exón. Este complejo pasa a ser catalíticamente activo tras una serie de cambios conformacionales y el desplazamiento de U1 y U4, que conduce a la generación de un lazo para formar el complejo C. Finalmente, se produce la unión de los exones, la liberación y degradación del intrón y el reciclaje de las proteínas snRNP. Se plantea la posible función de esta enzima en presencia del SNP (triángulo azul), la cual podría disminuir su función, alterando el proceso de empalme adecuado de ULK1. **B)** Esquema representativo de la mitofagia. PRPF8, esencial en el splicing, también influye en la mitofagia, regulando la expresión de ULK1, una quinasa clave en la autofagia. La mitofagia, un tipo de autofagia, elimina selectivamente mitocondrias disfuncionales, previniendo el aumento del estrés oxidativo y el daño celular.



En cuanto al SNP rs11984041, este se localiza en el gen HDAC9 que codifica para la proteína Histona desacetilasa 9 (Q9UKV0-HDAC9, Uniprot ID). Esta enzima actúa como parte de un componente del complejo represor transcripcional que silencia la expresión génica y compacta la cromatina mediante la desacetilación de histonas (142). HDAC9 también juega un papel crucial en la regulación de mediadores clave de la inflamación (143).

En condiciones normales, los dímeros del factor nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B) se mantienen inactivos en el citoplasma, interactuando con su inhibidor, NF-Kappa-B alfa (I $\kappa$ Ba), impidiendo su translocación al núcleo (144). Por otro lado, la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) incluye miembros como p38, ERK1/2 y JNK, que son fundamentales en la regulación de las redes de señalización proinflamatorias y en la biosíntesis de citocinas (145), figura 10A.

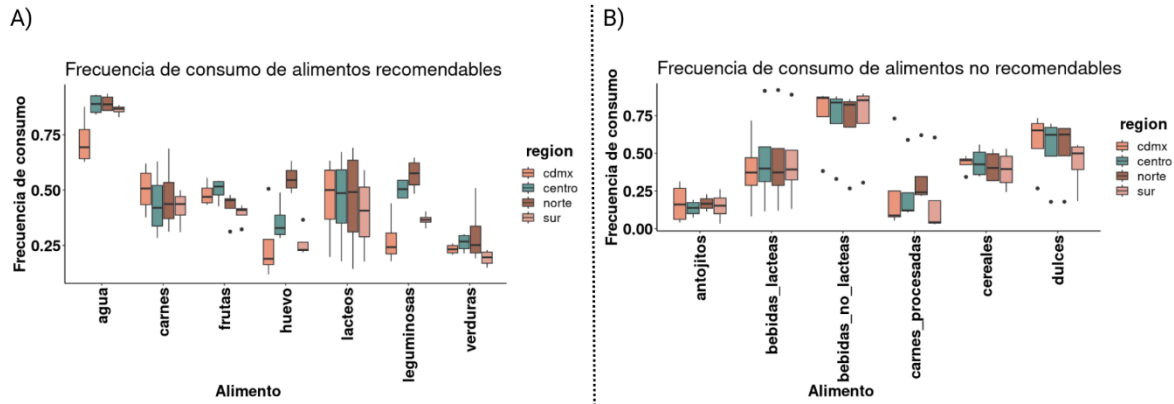
La sobreexpresión de HDAC9 desencadena una respuesta inflamatoria en las vías I $\kappa$ Ba/NF- $\kappa$ B y las de señalización de MAPK, lo que resulta en una lesión cerebral isquémica. La disociación de los complejos de NF- $\kappa$ B puede ser activada por citoquinas, radicales libres y estrés, lo que desencadena la fosforilación de NF- $\kappa$ B y su ingreso al núcleo para activar la expresión de genes relacionados con la respuesta inflamatoria (146), figura 10B.



**Figura 10: Vía de señalización IκBα/NF-κB Y MAPK. A)** HDAC9 regula mediadores clave de la inflamación. En condiciones normales, los dímeros de NF-κB se mantienen inactivos en el citoplasma al interactuar con IκBα. Por otro lado, la vía de MAPK, que incluye p38, ERK1/2 y JNK, es crucial en la regulación de señalización proinflamatoria y la biosíntesis de citocinas. **B)** Se plantea la posibilidad de una sobreexpresión de HDAC9 en presencia del SNP rs11984041 (triángulo azul), lo que podría desencadenar una respuesta inflamatoria en las vías IκBα/NF-κB y las vías de señalización de MAPK.

## 6. Análisis de la frecuencia de consumo de alimentos

El análisis de la FC de alimentos recomendados y no recomendados en 7 días a la semana y en las cuatro regiones de México: Ciudad de México (CDMX), Centro, Norte y sur mostró que las frutas y las carnes fueron los alimentos recomendados más consumidos en las cuatro regiones, en comparación con las verduras que mostraron una menor FC, figura 11A. Además, se observó que hay un mayor consumo de bebidas no lácteas en todas las regiones del país y de dulces a excepción de la región sur, figura 11B.

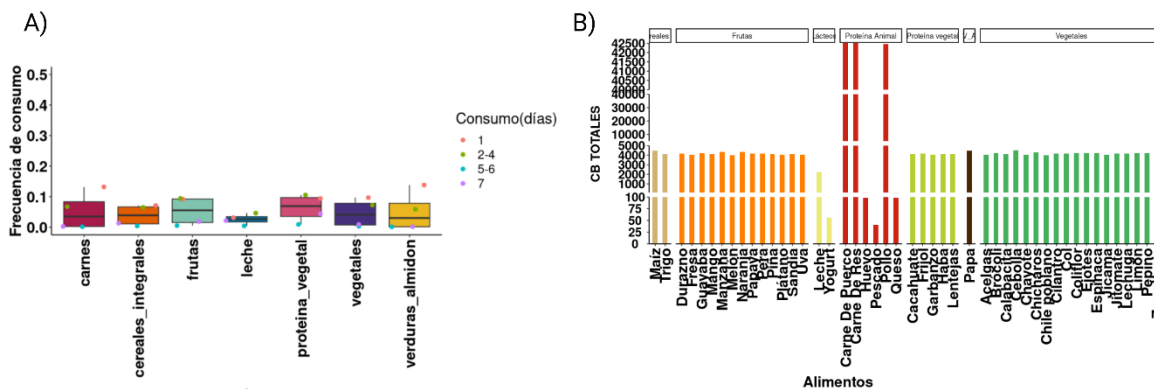


**Figura 11: Gráfica de bigotes de la frecuencia de consumo por grupo de alimentos de la población mestizo-americana.** Se muestra la FC de alimentos en las cuatro regiones de México, en 7 días a la semana. **A)** En el eje de las X se encuentran los grupos de alimentos recomendados según la ENSANUT 2018, mientras que en el eje de las Y se reporta la FC. **B)** FC de alimentos no recomendados. La mediana de los datos está representada con la línea inferior al interior de la caja.

Como parte del análisis, se llevó a cabo una clasificación de los alimentos reportados por la ENSANUT 100K 2018, de acuerdo con los lineamientos establecidos por la comisión EAT-Lancet. Se representa esta clasificación y se muestra la FC de los alimentos en 7 días a la semana, agrupados en 7 categorías. Se observa que la FC de carnes y verduras con almidón es de al menos una vez a la semana. También se observa que el consumo de todos los grupos de alimentos es de 2-4 veces a la semana. Estos resultados proporcionan una visión detallada de los patrones de consumo alimentario en la población estudiada, destacando diferencias significativas en la FC entre diferentes grupos de alimentos, figura 12A.

La cuantificación de los CBs presentes en cada uno de los grupos de alimentos utilizando la base de datos FooDB, permitió evaluar la diversidad de CBs en cada grupo de alimentos. Los resultados resaltaron una marcada disparidad en la cantidad de CBs entre los grupos, en alimentos como la carne de puerco, de res y

pollo superando los 40,000 compuestos en comparación con los demás grupos, figura 12B.



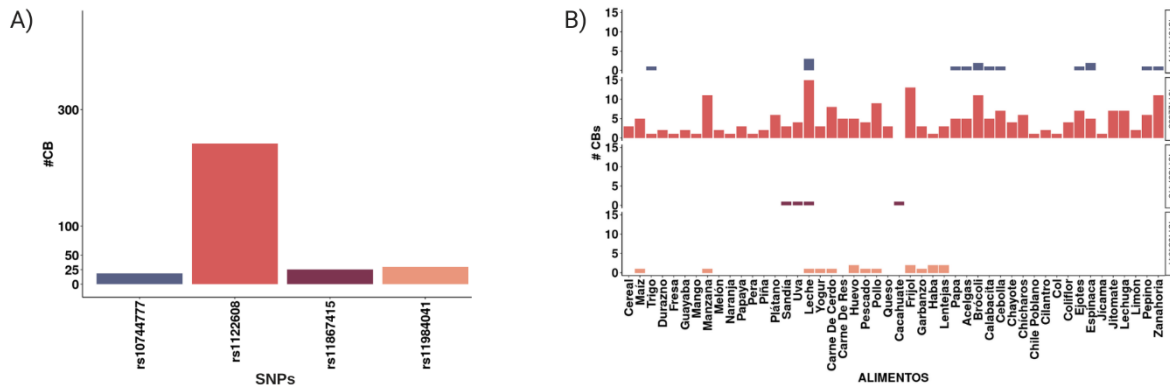
**Figura 12: Clasificación de los alimentos según EAT-Lancet. A) Representación gráfica de boxplot.** En el eje horizontal se muestran los 7 grupos clasificados según las pautas de EAT-Lancet, el eje vertical se reporta la FC. La mediana de los datos está representada con la línea inferior dentro de la caja, mientras que los colores de los puntos identifican el consumo de cada grupo en 7 días de la semana. **B) Cuantificación de los CBs presentes en cada alimento,** basada en la base de datos de FooDB. En el eje x se muestran los alimentos clasificados, mientras que en el eje y se representa el total de CBs. Cada barra representa la cantidad de CBs encontrados en cada alimento

### 6.1 Selección de CBs asociados a los SNPs

Se identificaron un total de 940 CBs asociados a los SNPs. Se destaca que el SNP rs1122608 presentó más de 200 compuestos relacionados, mientras que en marcado contraste se encontraron menos de 50 CBs asociados los SNPs rs10744777, rs11984041 y rs11867415, figura 13A.

Se destaca que los compuestos asociados con la variante rs10744777 están presentes exclusivamente en alimentos como el maíz, leche, papa, acelgas, brócoli, calabacita, cebolla, ejotes, espinacas, pepino y zanahoria. En contraste, la variante rs11867415 muestra asociaciones con cuatro alimentos específicos. Además, se observó una distribución más amplia de los compuestos relacionados con la variante

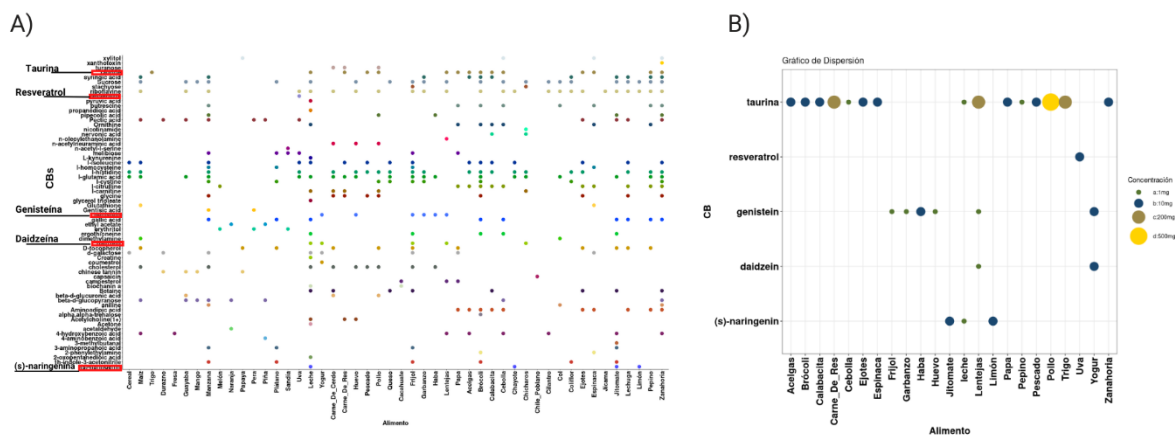
rs1122608, los cuales están presentes en casi todos los alimentos evaluados. Cabe destacar que la leche es el único alimento asociado a todas las variantes genéticas estudiadas, figura 13B.



**Figura 13: CB asociados a SNPs relacionados a DCV. A)** Representación gráfica de los CB asociados a los SNPs mediante el motor de búsqueda SNP-FS. **B)** Alimentos asociados a los SNPs mostrando el número de CB de cada alimento

La cuantificación de los CB presentes en los alimentos mostró una notable diversidad. Específicamente, se identificó que la manzana, la leche, el frijol, el brócoli y la zanahoria exhibieron más de 15 CB asociados a los SNPs, en comparación con el chile poblano y la jícama que se identificaron menos de 5 CBs. Estos resultados resaltan la heterogeneidad en la composición de los CBs entre diferentes tipos de alimentos. Así mismo, con base en la identificación de los CBs presentes en los alimentos que consume la población mestizo-americana y sus funciones en procesos metabólicos asociados a las variantes genéticas, se seleccionaron cinco compuestos específicos para ser abordados en este proyecto: Taurina, Daidzeína, (s) Naringenina, Resveratrol y Genisteína. Estos compuestos se encuentran en alimentos como la leche, yogurt, jitomate, limón, brócoli,

zanahoria, pepino, cebolla, ejotes, calabacita, papa, espinaca, chayote, acelgas, frijol, chícharos, lentejas, haba, uva, pescado, pollo y sandía, figura 14A. Se muestra la concentración de CB en 100 g del alimento, según la base de datos FooDB, figura 14B.

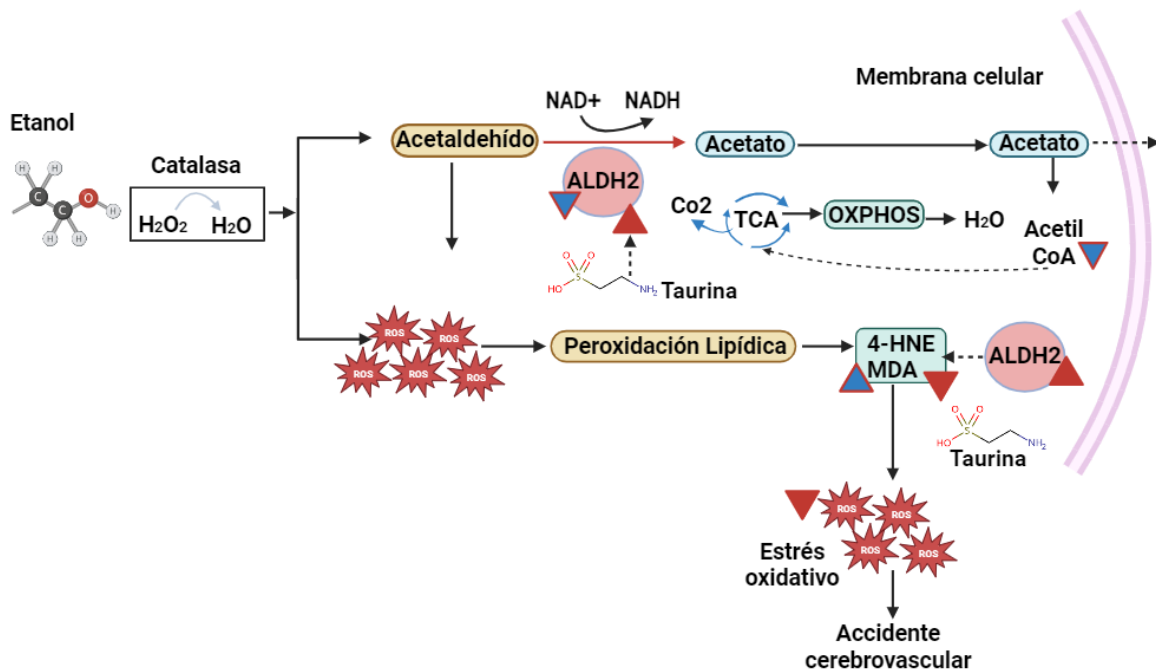


**Figura 14: Diagrama de puntos de CBs. A)** En el eje x se presentan los alimentos seleccionados y en el eje y todos los CBs asociados. Cada punto en la gráfica indica la presencia de un CB en un alimento específico. Aquellos CBs seleccionados para análisis se resaltan en color rojo. (Taurina, Daidzeína, (s) Naringenina, Resveratrol y Genisteína). **B)** Se muestra la concentración del CB en los alimentos en 100g.

7. Descripción del papel de los CBs seleccionados y las posibles interacciones con los SNPs asociados.

Se analizaron las interacciones de los compuestos seleccionados y los SNPs: taurina-rs10744777, daidzeína y naringenina-rs1122608, resveratrol-rs11867415 y genisteína-rs1198404.

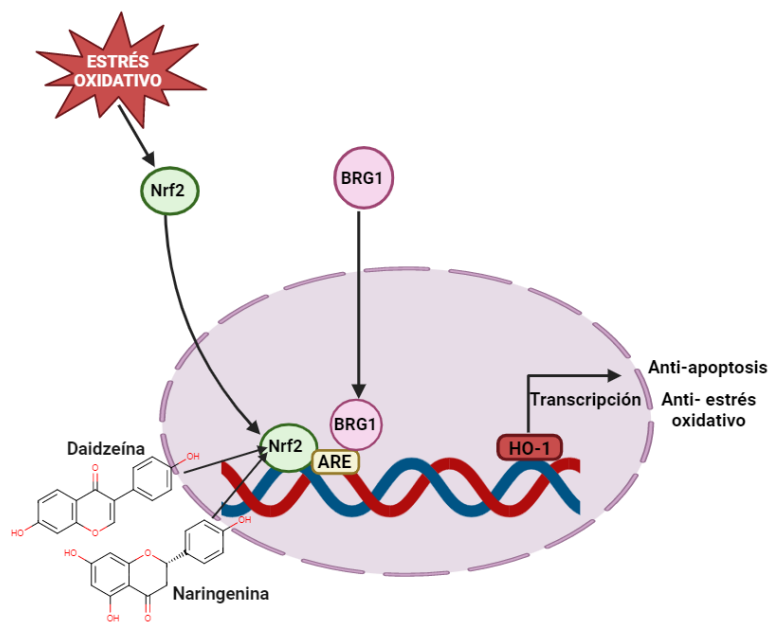
La taurina, es un aminoácido semiesencial que contiene azufre y se encuentra en productos lácteos (147). Se plantea el papel importante de la taurina en el metabolismo de la proteína ALDH2. Se observa que la presencia del CB puede aumentar la actividad de ALDH2, reduciendo la acumulación de acetaldehído y, por consiguiente, la acumulación de radicales libres, figura 15.



**Figura 15: La taurina en el metabolismo de ALDH2.** Representación esquemática del efecto de la taurina; el CB tiene la capacidad de aumentar la actividad de la enzima ALDH2 (triángulo rojo), reduciendo la acumulación de acetaldehído y la producción de radicales libres, así como el estrés oxidativo, actuando como antioxidante en las mitocondrias.

La daidzeína es una isoflavona que forma parte de una extensa familia de compuestos sintetizados por plantas. Se ha demostrado que la daidzeína posee diversas funciones, entre las que se incluyen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, como se ha documentado en investigaciones previas (148). Es importante destacar que las isoflavonas, a las que pertenece la daidzeína, son compuestos flavonoides que se caracterizan por sus propiedades antioxidantes y sus efectos estrogénicos. La naringenina es otro de los compuestos relacionados. Este flavonoide bioactivo se encuentra ampliamente en frutas cítricas como naranjas, uvas, limones y tomates, y se considera un conocido agente antioxidante (149).

Se plantea el papel de la daidzeína y naringenina en relación con la vía metabólica de Nrf2. Es importante tener en cuenta que la presencia de la variante genética rs1122608 conlleva a una disminución en la función de esta proteína, lo que resulta en un aumento del daño oxidativo inducido por HO-1. Sin embargo, cuando la daidzeína está presente, se observa un aumento en la expresión de Nrf2 y HO-1, figura 16.



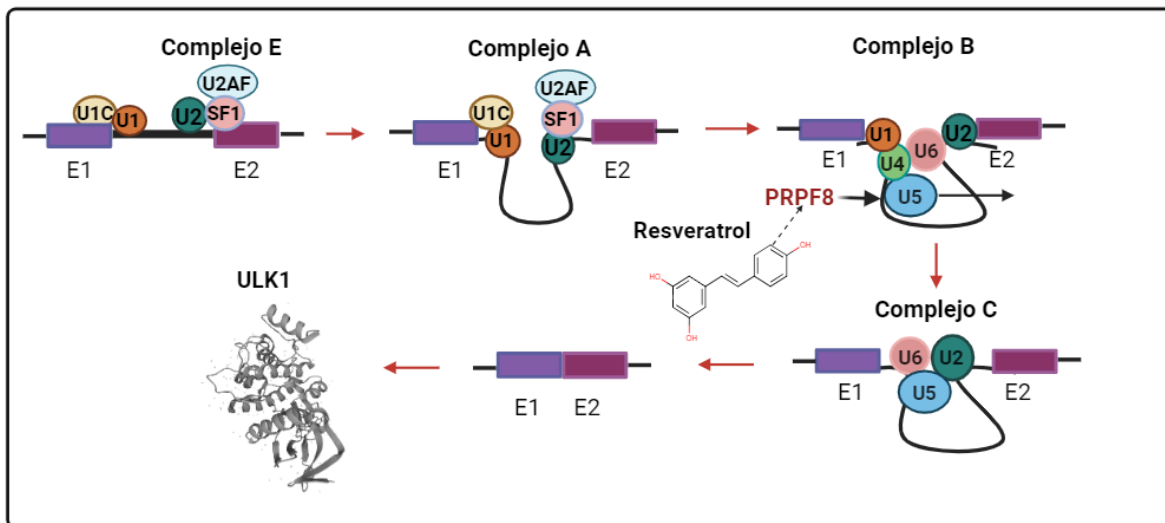
**Figura 16: Papel de la daidzeína y naringenina en la vía metabólica de Nrf2.** Representación esquemática del efecto de la daidzeína y naringenina: cuando estos CBs están presentes, se observa un aumento en la expresión de Nrf2 y HO-1. Esto conduce a la reducción de la inflamación e inhibición de la apoptosis.

El resveratrol es una fitoalexina polifenólica perteneciente a la familia de los estilbenos se encuentra principalmente en la piel y las semillas de las uvas (150).

Se ha descubierto que el resveratrol puede unirse directamente al ADN y al ARN (151).



El efecto del resveratrol en el proceso de splicing es importante, ya que actúa como un modulador específico del empalme alternativo del pre-ARNm (152), figura 17.

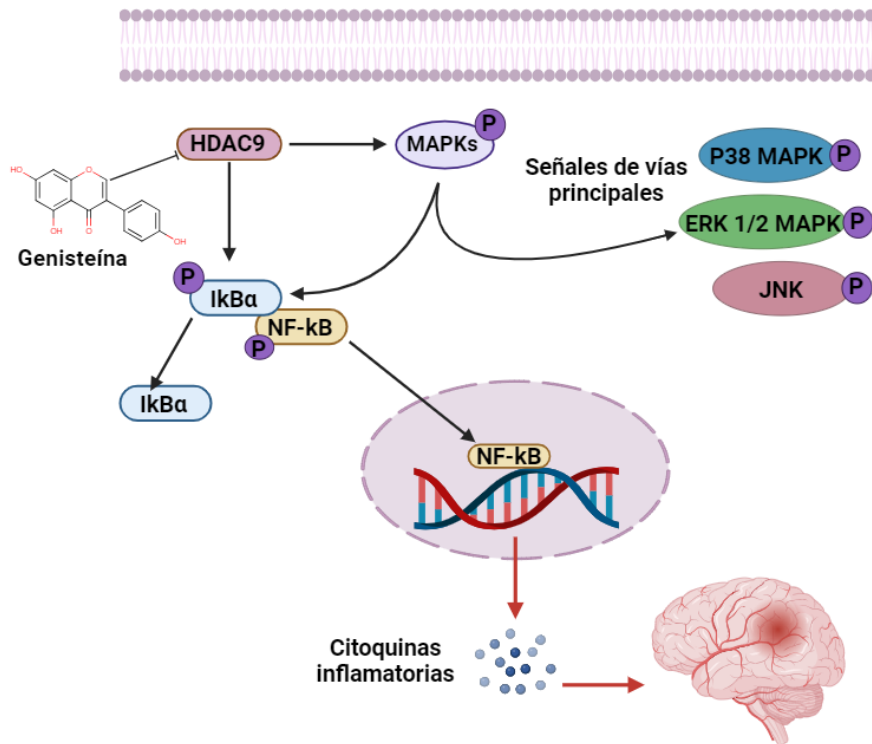


**Figura 17: El resveratrol en el proceso de splicing.** Esquema representativo del efecto del resveratrol. Se plantea que el resveratrol puede desempeñar un papel crucial en el proceso de splicing, actuando como un modulador específico del empalme alternativo del pre-ARNm. Se postula que promueve la inclusión de exones, lo que podría tener implicaciones significativas en la regulación de la expresión de la proteína ULK1.

La genisteína es un fitoestrógeno y una isoflavona presente en la soja y otros alimentos, incluyendo legumbres y muchas verduras de consumo habitual (153). La genisteína, al igual que otros polifenoles, tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente 10%. Debido a su baja capacidad de absorción, su naturaleza lipófila y su bajo peso molecular, puede transportarse pasivamente a las células intestinales, lo que conduce a su posterior metabolismo después de la absorción (154). Se ha encontrado que la genisteína tiene un papel en la regulación epigenética.

Se plantea el argumento de que el CB tiene una influencia significativa en la vía metabólica de IKBa/NF-kB, en la cual HDAC9 juega un papel crucial. Su capacidad

para inhibir la sobreexpresión de HDAC9 podría atenuar la respuesta inflamatoria, lo que podría llevar a una reducción en la lesión isquémica, figura 18.



**Figura 18: Participación de la genisteína en la vía metabólica de IkBa/NF-KB.** Este modelo representa el papel de la genisteína al inhibir la sobreexpresión de HDAC, en la vía metabólica de IkBa/NF-KB, lo que podría conducir a la atenuación de la respuesta inflamatoria.

### 7.1 Resumen de resultados

Se presenta un resumen de los principales hallazgos obtenidos durante el análisis.

La Tabla 1 muestra los datos recopilados de la investigación y proporciona una visión general de los resultados obtenidos. Los CBs asociados a los SNPs y su posible interacción.

ID-CB	CB	SNP /GEN	METABOLISMO	EFEECTO	ALIMENTOS QUE CONTIENEN CB	REFERENCIA
1123	Taurina	rs10744777/ ALDH2	Metabolismo del etanol. Reducción de aldehídos tóxico.	Aumento de la actividad de la enzima, disminuyendo la producción de ROS y la acumulación de 4-HNE y MDA	Brócoli Zanahoria Leche Pepino Cebolla Ejotes Calabacita Papa	(192, 193, 195)
5281708	Daidzeína	rs1122608/ SMARCA4	Defensa antioxidante	Aumento de la expresión de Nrf2 y HO-1, ejerciendo un efecto neuroprotector al mitigar el EO y la disfunción mitocondrial.	Leche Frijol Chícharos Lentejas Yogurt	(197, 148)
439246	Naringenina				Leche Jitomate Limón Chayote Naranja	(198, 199)
445154	Resveratrol	rs11867415/PRPF8	Proceso de splicing	Promoción de la inclusión de exones de una manera específica en el ARN, lo que indica que puede influir en el proceso de splicing de genes específicos.	Cacahuete Leche Sandía Uva	(152, 201)
5280961	Genisteína	rs11984041/ HDAC9	Regulación de mediadores de inflamación	Regulación epigenética, inhibiendo la expresión de HDAC9.	Garbanzo Haba Frijol Huevo Lentejas Yogur	(202, 203)

**Tabla 1: Descripción del papel de los CB en el DCV.** Se muestra un resumen de los resultados obtenidos de los CBs relacionados con los polimorfismos de DV y su posible efecto en el metabolismo. ID: Número de identificación de la base de datos PubChem.

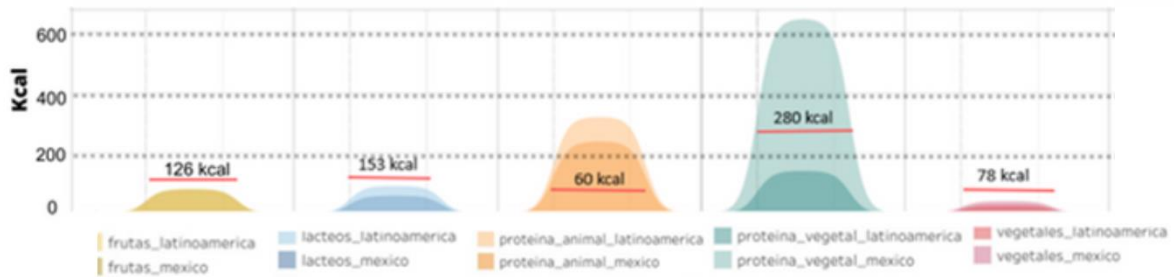
8. Descripción de la información de seguridad alimentaria derivada de ENSANUT 2018, así como el índice de alimentación saludable tomando los criterios de la comisión de EAT-Lancet

Al evaluar el consumo calórico de los alimentos que contienen los CBs seleccionados mediante el Índice de Alimentación Saludable de la población mestizo-americana en relación con los CBs seleccionados, se revelan tendencias significativas que impactan tanto en la salud individual como en la seguridad alimentaria a nivel nacional.

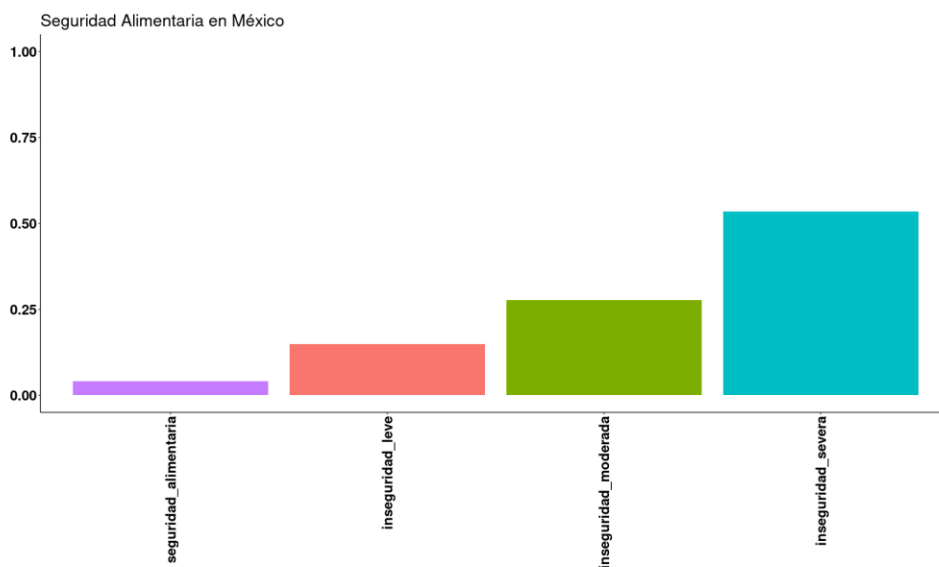
Los datos muestran que la ingesta de energía en México difiere notablemente de las recomendaciones de la comisión de EAT-Lancet. Específicamente, se encontró que la ingesta de energía proveniente de frutas es inferior a 126 Kcal, de lácteos es inferior a 153 Kcal y de vegetales es inferior a 78 Kcal, en comparación con las recomendaciones. Sin embargo, se observa una tendencia opuesta en la ingesta de proteína animal, que supera las recomendaciones establecidas, figura 19.

Los resultados del análisis de la seguridad alimentaria resaltan una posible conexión entre la calidad de la dieta y la seguridad alimentaria a nivel nacional. Se encontró que la prevalencia de hogares en situación IA es significativamente mayor que aquellos en situación de SA, lo que subraya la importancia de mejorar la calidad de la dieta para abordar la seguridad alimentaria, figura 20.

### Índice de Alimentación Saludable



**Figura 19: Índice de alimentación saludable.** En la figura se presenta una gráfica que representa la distribución de calorías en relación con los grupos de alimentos definidos por la comisión EAT-Lancet. El índice de referencia compara la alimentación entre la alimentación en México y Latinoamérica.



**Figura 20: Seguridad alimentaria.** Se representa la clasificación de SA, en el eje x las categorías de SA, IA leve, IA moderada e IA severa y en el eje y el porcentaje de la población que se ubica en cada una de estas.

## DISCUSIÓN

El DCV representa desafíos significativos en términos de diagnóstico y tratamiento, ya que tanto la sensibilidad como la especificidad de las herramientas disponibles actualmente en la clínica para el diagnóstico suele realizarse en etapas avanzadas de la enfermedad. Los fármacos disponibles para el tratamiento en estas etapas resultan entonces ser un paliativo para mejorar la condición del paciente con el inconveniente de que no son específicas. Sin embargo, mediante el uso de herramientas bioinformáticas, se ha logrado inferir cambios genéticos que pueden desencadenar alteraciones en diversas vías asociadas al DCV.

En este trabajo, se describió el papel de cuatro SNPs: rs10744777, rs1122608, rs11867415 y rs11984041. Se tomó en cuenta la medida de la proporción con la que se observa un alelo en una población determinada (MAF) (155). La evaluación de la MAF remarca el hecho de que las variantes asociadas al DCV tienen una menor representación dentro de la población México-americana (156). En la variante rs1122608 el valor de MAF es cercano al 0.2 para la población México-americana, en la variante rs11867415 y rs1198404 la MAF se encuentra por debajo del 0.1. No así, la variante rs10744777 cuyo valor de MAF es cercano 0.5.

Estas diferencias indican que la prevalencia de ciertos polimorfismos varía según la población, lo que puede tener implicaciones en la susceptibilidad a enfermedades y la respuesta a tratamientos en diferentes grupos de población. El análisis de estos SNPs reveló asociaciones con el ACV y su entendimiento de la influencia en el metabolismo, ofreciendo información fundamental sobre los procesos que se ven

afectados. Los efectos se reflejaron en la manifestación clínica de DCV. Este conocimiento contribuyó a una comprensión profunda de las bases moleculares de la enfermedad y de los factores de riesgo genéticos (157).

En 2014, Kilarski (158) y colaboradores llevaron a cabo un análisis de casos y controles que reveló una asociación significativa entre el SNP rs10744777 y el ACV isquémico. Además, en un estudio realizado en población china, se encontró que el SNP rs10744777 en el gen ALDH2 que codifica la proteína Aldehído Deshidrogenasa, también estaba relacionada con un mayor riesgo de ACV isquémico en hombres, específicamente, una variación de citosina (C) a timina (T) localizada en el cromosoma 12q24 (159). Estos hallazgos destacan la importancia de la genética en la predisposición a esta enfermedad cerebrovascular. Adicionalmente Guo (127) y su equipo identificaron la relevancia de ALDH2 como una enzima clave en el metabolismo del etanol y en la eliminación de aldehídos endógenos durante episodios de isquemia cerebral. También, Yang et al (160), demostraron en un estudio *in vitro* que la ALDH2 reduce los niveles de 4-HNE, efecto que proporciona protección contra la toxicidad neuronal en el hipocampo. Se ha demostrado que el aumento de los niveles de estos aldehídos tóxicos es un factor de riesgo para los ACV, y la activación de ALDH2 proporciona neuroprotección al eliminar estos aldehídos durante la isquemia cerebral (127).

Lo anterior apoya la interpretación de nuestros resultados, que sugieren que la presencia del SNPs rs10744777 localizado en el gen ALDH2 podría derivar en una modificación en el procesamiento de la maduración del mensajero de la ALDH2 ya

que afecta la región que se encuentra entre el exón 10 y 11. Resultando en una variante con pérdida de función. Esta situación se podría agravar con el incremento de la concentración del acetaldehído. Así mismo la disminución de la expresión de la ALDH2 impacta el incremento de 4-HNE Y MDA que desencadena una producción excesiva de ROS, cuya consecuencia es el desarrollo de DCV.

También se seleccionó el SNP rs1122608, ubicado en el gen SMARCA4, este se ha asociado previamente con la enfermedad de las arterias coronarias (161, 162). También, se ha observado que la presencia del SNP está relacionada con un incremento de la mortalidad por infarto agudo al miocardio y ACV isquémico (30, 163). Esta relación resalta la importancia crucial de SMARCA4 en la remodelación de la cromatina, necesaria para la reparación del ADN dañado y la activación de genes antioxidantes durante situaciones de EO (164). En un estudio realizado en 2012, Wei du (165) y colegas observaron la interacción de SMARCA4 con otras proteínas relacionadas con la defensa antioxidante contra el daño oxidativo. Además, evidencia adicional muestran que SMARCA4 desempeña funciones protectoras en las lesiones por isquemia/reperfusión en el cerebro, que pueden surgir tras un ACV (166, 129). En este contexto, es fundamental interpretar con cautela la información relacionada a la alteración de la defensa antioxidante, dado que la presencia del SNP rs1122608 en el gen podría asociarse con una disminución en la función de BRG1, resultando en una mayor generación de ROS en situaciones de EO. Esta comprensión amplía nuestro conocimiento sobre el papel de SMARCA4 en el ACV isquémico y sugiere posibles mecanismos mediante los cuales este SNP podría contribuir al desarrollo y progresión del DCV.



La variante rs11867415 se localiza en el gen PRPF8 que codifica para el factor 8 de procesamiento de pre-ARNm. Este factor es esencial para el ensamblaje de espliceosoma y está asociada con ACV y algunas otras enfermedades hereditarias como la retinosis pigmentaria. La retinosis pigmentaria se caracteriza por presentar una alteración en la función de esta proteína que causa una desregulación global del empalme (167, 168). En un estudio llevado a cabo por Zhao et al (169), en el 2021 se observó que las mitocondrias dañadas son la principal fuente de ROS intracelulares, lo que conduce al daño celular secundario. La mitofagia es un proceso autofágico selectivo esencial para mantener la homeostasis celular, ya que elimina las mitocondrias disfuncionales (170). De acuerdo con lo reportado en un estudio *in vitro* realizado por Guang Xu (171) y su equipo en 2018, se demostró que una disminución en la función de PRPF8 afecta la regulación de la expresión de genes involucrados en el proceso de la mitofagia. Lo anterior apoya la interpretación de nuestros resultados, que sugieren que la presencia del SNP podría influir en la regulación de la expresión de genes relacionados al proceso de la mitofagia y por ende en la homeostasis, lo que podría tener implicaciones en la fisiopatología de enfermedades vasculares, como el ACV.

Existe evidencia de que la variante rs11984041 seleccionada en este trabajo tiene una asociación con ACV de vasos sanguíneos de grandes proporciones (172). Es importante destacar que esta variante se localiza en el gen HDAC9, que codifica para la proteína histona desacetilasa 9. Esta proteína es responsable de la desacetilación de los residuos de lisina en las histonas H2A, H2B, H3 y H4, y desempeña un papel crucial en la regulación de la transcripción, el ciclo celular y el

desarrollo (173). En un estudio de casos y controles llevado a cabo por Palm et al (174) en 2020 se encontró que la presencia de un perfil genético proinflamatorio podría aumentar la probabilidad de sufrir un ACV. Por otro lado, Markus y colaboradores han destacado la influencia de este polimorfismo en la aceleración y formación de la placa aterosclerótica, junto con las modificaciones en la expresión de HDAC9, lo que contribuye a un mayor riesgo de ACV (175). Se ha reportado que la inhibición de HDAC9 atenúa la respuesta inflamatoria inducida por la lipoproteína oxidada de baja densidad (ox-LDL) (176). Esto respalda la interpretación de nuestros resultados, que sugieren que el aumento de la expresión de HDAC9, inducido por la acción del SNP rs11984041, podría relacionarse con una respuesta inflamatoria en vías como I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B y las de señalización de MAPK lo que a su vez contribuiría a la lesión cerebral isquémica.

En cuanto a la fisiopatología del DCV, la identificación de estirpes celulares involucradas y los genes asociados a cada variante son cruciales. La información obtenida de SCRAD v0.9 sugiere que la mayoría de las variantes están asociadas con células endoteliales, oligodendrocitos y astrocitos. Las células endoteliales forman la BHE, regulando el flujo de sustancias entre la sangre y el cerebro, protegiendo contra elementos potencialmente dañinos y facilitando el transporte de nutrientes y desechos (177). La disfunción de estas células conduce a una mayor permeabilidad de la BHE, permitiendo la entrada de leucocitos al sistema nervioso central y desencadenando una respuesta neuroinflamatoria (178). Por otro lado, los oligodendrocitos son células gliales que proporcionan soporte y aislamiento a los axones en el cerebro (179). La lesión de los oligodendrocitos puede causar

desmielinización y degeneración axonal (180). Los astrocitos también desempeñan un papel clave en la angiogénesis al ayudar en el desarrollo de los vasos sanguíneos y en la regulación del flujo sanguíneo para satisfacer las necesidades energéticas de las neuronas. Además, tienen un papel importante en el mantenimiento y la reparación de la BHE después de una lesión (181). El daño a los astrocitos indica un grave deterioro de las células neurales y la integridad de la BHE, lo que puede tener un impacto negativo en la función cognitiva (180).

Se ha reportado que la ALDH2 mitocondrial se encuentra ampliamente expresada en órganos con alto contenido mitocondrial, como el corazón y el cerebro (127). Además, un estudio realizado en el 2021 por Jin et al (122), demostraron su presencia en el cerebelo y astrocitos en humanos y ratones. Por su parte, Guo et al (129) llevaron a cabo un estudio en ratones y observaron un aumento en la expresión de SMARCA4 en células gliales después de una oclusión/reperfusión de la arteria cerebral media. Se ha informado que PRPF8 se expresa ampliamente en varios tejidos del cuerpo, con una concentración destacada en las células fotorreceptoras de bastones y conos. En el cerebro, su expresión es más prominente en regiones como la corteza cerebral, los ganglios basales, el cerebelo, células gliales y neuronas (182). Markus (175) y su equipo evidenciaron que HDAC9 se expresa en células musculares lisas vasculares y en el endotelio de arterias grandes en adultos humanos sanos, lo que incluye tanto arterias cerebrales como sistémicas. Además, otro estudio confirmó la expresión de esta proteína en las neuronas de ratones, un sistema heterólogo (183).

La integración de la información de SCRAD v0.9 y de los estudios mencionados nos proporciona la capacidad de entender cómo el deterioro en un grupo específico de células puede llevar a una expansión del daño, afectando a un mayor número de tipos celulares en el sistema nervioso a manera de efecto dominó (22). Derivado de la disfunción en la BHE y en las células gliales, se genera un DC (180). Es importante destacar que el inicio y la progresión de enfermedades crónicas y degenerativas son el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. La información genética está expuesta a presiones de selección y procesos de diversidad a los cuales se adiciona el efecto ambiental de los distintos escenarios a los que están expuestos los individuos de una población. Este impacto sobre el genoma se combina y determina la susceptibilidad y el desarrollo de enfermedades como el DCV (12).

Además, el análisis del patrón de alimentación puede ofrecer perspectivas sobre cómo la dieta puede modular el riesgo de esta enfermedad. La ENSANUT 2018 y 100K 2018 han sido fuentes fundamentales para el análisis del patrón de alimentación de la población mexicana. Estas encuestas han proporcionado datos que han permitido comparar los resultados de encuestas anteriores, brindando así una visión de la evolución de la salud en México a lo largo del tiempo. Además, han sido cruciales para identificar nuevas amenazas para la salud (184). Los resultados del análisis en este proyecto indican que la ingesta frecuente de alimentos no recomendados es más alta, lo que podría conducir a desarrollar enfermedades relacionadas con la dieta (185). Por otro lado, se ha reportado que las dietas que priorizan la ingesta de vegetales y pescado en lugar de carnes rojas, junto con una

reducción en el consumo de alimentos procesados, ofrecen múltiples beneficios para la salud y ayudan en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles (186, 187). Estos hallazgos resaltan la importancia de promover hábitos alimenticios saludables para mejorar la salud pública y reducir las ECD. El análisis de este trabajo de investigación se fundamentó en la recopilación de datos mediante el método de FCA, que utiliza la ENSANUT. Es importante tener en cuenta que este método podría estar sujeto a ciertos errores de medición ya que las FC y los tamaños de raciones especificadas puede que no representen la ingesta usual del encuestado. Sin embargo, es importante destacar que este cuestionario fue validado previamente y ha sido empleado en diversas encuestas nacionales de salud y nutrición (188). Por su parte, la comisión de EAT-Lancet ha propuesto una dieta de salud planetaria que beneficia tanto a las personas como al ambiente. Se subraya la relevancia de ajustar esta dieta a las condiciones locales de cada país e incluso a nivel regional dentro de los países (189). Este patrón de alimentación enfatiza la importancia de consumir una cantidad calórica adecuada y se basa principalmente en una variedad de alimentos de origen vegetal. Incluye porciones reducidas de alimentos de origen animal, y promueve grasas insaturadas sobre las saturadas, y limita la ingesta de granos refinados, alimentos altamente procesados y azúcares añadidos (190). Se ha propuesto una clasificación de los alimentos que se consumen con mayor frecuencia en México y se ajustan a las recomendaciones de la comisión de EAT-Lancet. Se observa que algunos alimentos ricos en CBs, como frutas y verduras, cumplen con estas pautas. Sin embargo, también se identifican alimentos que contienen estos compuestos, pero no se ajustan completamente a las recomendaciones, como ciertos productos lácteos y carnes

rojas. En el año 2021, Gutiérrez et al. describieron la ingesta diaria de energía por grupos y subgrupos de alimentos en adultos mexicanos en relación con la dieta de referencia saludable. Además, propusieron una adaptación de esta dieta al contexto mexicano. Es importante destacar que en México existen actualmente diversas políticas destinadas a promover una alimentación saludable. Sin embargo, estas políticas se centran en abordar el sobrepeso y la obesidad, desalentando la ingesta de alimentos y bebidas envasadas con exceso de densidad energética o nutrientes críticos como azúcares añadidos, sodio, grasas trans y saturadas. Se plantea la implementación de políticas multisectoriales que aborden las disparidades entre subpoblaciones con el objetivo de mejorar la dieta de la población mexicana (191).

Los alimentos contienen CBs que se encuentran en la naturaleza y pueden influir en procesos biológicos al actuar como moléculas de señalización que afectan la expresión del genoma (14). En el contexto del estudio del DCV, comprender las vías metabólicas afectadas es crucial, ya que esto puede orientar la investigación hacia la identificación de compuestos que podrían intervenir en estos procesos. Se han realizado publicaciones previas que sugieren que algunos compuestos pueden tener efectos sobre la actividad de procesos desregulados asociados con el DCV.

En este trabajo de investigación, se identificaron y seleccionaron cinco compuestos bioactivos relacionados con las variantes genéticas asociadas al DCV: taurina/rs10744777, daidzeína y naringenina/rs1122608, resveratrol/rs11867415 y genisteína/rs11984041. Estas selecciones se basaron en la evidencia de la literatura que respalda su capacidad para influir en los procesos biológicos relevantes para el DCV. Por lo tanto, esta investigación buscó explorar y describir

cómo estos CBs podrían modular los efectos de las variantes genéticas asociadas a la enfermedad, con el fin de proporcionar una comprensión más completa de los mecanismos subyacentes a esta enfermedad y abriendo nuevas oportunidades terapéuticas.

Estudios anteriores en ratas, como el de Yang (192) y colaboradores, demostraron que la **taurina** redujo los niveles de MDA, un producto derivado de la peroxidación lipídica. En 1986, Watanabe (193, 194) y sus colegas informaron que la preincubación de ALDH de levadura de panadería con taurina (8 o 40 mM) aumentó la actividad subsiguiente de esta enzima hasta 2 veces. Además, en el 2001 Ward et al (195), llevaron a cabo un estudio en cerebros de ratón y observaron que la administración de taurina a una concentración de 12.5 g/l aumentó significativamente la actividad de la ALDH en el cerebro. Por otro lado, un estudio de Ohsawa et al (196), realizado en 2018 también respalda esta idea al demostrar que la suplementación oral con taurina puede reducir eficazmente la recurrencia de episodios similares a un ACV. En conjunto, estas investigaciones respaldan la comprensión que tenemos de nuestros resultados, que sugieren que la taurina actúa como antioxidante y desempeña un papel en la protección del EO en las mitocondrias, aumentando la actividad de ALDH2, reduciendo la acumulación de acetaldehído y de 4-HNE Y MDA.

Un estudio realizado en células hepáticas, en el cual se demostró que la presencia de **daidzeína** evitó la disminución de Nrf2, mejorando así la capacidad antioxidante de los tejidos hepáticos. Los resultados de esta investigación indican que el CB protege del EO mediante la vía de señalización Nrf2, lo que se traduce en un

aumento significativo en la expresión de Nrf2 y HO-1 (197). La **naringenina** es otro de los compuestos relacionados. En un estudio realizado en tejido hepático de ratones expuestos al sulfonato de perfluorooctano, el tratamiento con naringenina aumentó la expresión de la proteína Nrf2 y sus genes diana HO1, lo que redujo la inflamación e inhibe la apoptosis a través de Bax y caspasa-3 (198). En otro estudio se encontró que la naringenina ejerce un efecto neuroprotector al mitigar el EO y la disfunción mitocondrial, estimulando la vía de señalización Nrf2 y sus genes diana HO1 y NQO1 en neuronas inducidas por hipoxia en ratas Sprague-Dawley (199). En ratas inducidas por arsénico, donde la expresión de Nrf-2 y ARNm disminuye, la naringenina actúa sobre la vía NRF2/HO-1 debido a su potencial antioxidante y antiinflamatorio, lo que disminuye la lesión miocárdica (200). Estos hallazgos respaldan el papel de la naringenina como un agente con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que podrían ser beneficiosas en el contexto de enfermedades como el DCV, aumentando la expresión de Nrf2 y HO-1.

Un estudio realizado por Markus M (152) y colegas, demostraron que el **resveratrol** actúa como un modulador específico del empalme alternativo del pre-ARNm. Este compuesto promovió la inclusión de exones de una manera específica en el ARN, lo que indica que puede influir en el proceso de splicing de genes específicos. Dada la importancia del proceso de splicing en el DCV, la identificación de CBs que puedan inhibir de manera específica ciertos eventos o etapas de esta reacción de empalme adquiere un valor potencial considerable. En otro estudio llevado a cabo por Santoro (201) y colaboradores, utilizando líneas celulares musculares primarias, demostraron que el tratamiento con resveratrol tenía la capacidad de rescatar



parcialmente el empalme aberrante del gen RYR1. Lo que lleva a proponer que pudiera también regular la expresión de la proteína ULK1 que es esencial en la autofagia.

En 2018, Sundaram et al (202), llevaron a cabo estudios *in-silico* para determinar la interacción de la **genisteína** con las histonas desacetilasas, y el tratamiento con el CB redujo significativamente la expresión y la actividad enzimática de HDAC. Se utilizó una concentración de 50  $\mu$ M. Además, en un estudio con ratas realizado por Witayavanitkul (203) y colaboradores, se descubrió que el tratamiento con genisteína a una dosis de 16 mg/Kg suprimió la expresión de HDAC3. En otro estudio realizado por Li et al (204), demostraron que la genisteína inhibe la desacetilación de la histona 3 de Klotho una proteína que se encuentra principalmente en los túbulos renales del riñón.

Los alimentos seleccionados en donde se encuentran presentes los CBs se encuentran en los grupos de alimentos de vegetales, lácteos, alimentos de origen vegetal y alimentos de origen animal. Un estudio realizado por Jasso et al (205), destacó diferencias en los patrones de consumo de productos animales entre diferentes estratos sociales, lo que sugiere que las opciones dietéticas pueden estar influenciadas por factores como el nivel de ingresos. Los cambios en el estilo de vida se consideran responsables de la pérdida de biodiversidad, y se ha sugerido que las dietas alternativas equilibradas o más saludables, podrían reducir las emisiones relacionadas con la producción de alimentos para el año 2050 (206). Sin embargo, se proyecta que, para ese mismo año la población mundial requerirá un 60% más de alimentos que los disponibles en la actualidad, lo que plantea desafíos

significativos en términos de sostenibilidad de los sistemas alimentarios debido a la escasez de recursos naturales, como la tierra y el agua (207).

En este sentido, promover sistemas alimentarios sostenibles es esencial para abordar el cambio climático y garantizar la SA global (103). Las recomendaciones para dietas sostenibles promueven el consumo de alimentos vegetales, reduciendo la carne roja, alimentos procesados y bebidas azucaradas (208). En un estudio reciente realizado por Levy y su equipo en el 2020, se examinó la adherencia a estas recomendaciones en adultos mexicanos y proporcionaron evidencia que sugiere que las personas que se apegan a consumos saludables y sostenibles pueden presentar menor posibilidad de tener obesidad (83). Este hallazgo podría servir de base para investigaciones futuras sobre los efectos de una dieta sostenible en el DCV.

En este estudio, es importante señalar que la mayoría de la información disponible sobre la dosis y los efectos de los CBs se basa en datos obtenidos de *ensayos in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados para determinar los posibles efectos de su consumo en un período de tiempo determinado ha sido una limitación significativa en nuestro trabajo de investigación. Además, la falta de conocimiento acerca de la dosis necesaria para lograr un efecto en humanos y si los procesos de digestión afectan su acción añaden complejidad a la comprensión de su potencial terapéutico.

Sin embargo, este trabajo de investigación puede representar un punto de inflexión para ampliar las investigaciones orientadas a evaluar el uso de estos CBs en

pacientes con riesgo al DCV, tomando en cuenta las variantes genéticas analizadas. El objetivo es mejorar el nivel de evidencia disponible y proporcionar propuestas más específicas en términos de alimentación y tratamiento. Este enfoque más orientado a la aplicación clínica permitirá una mejor comprensión de los posibles beneficios y limitaciones de estos compuestos.

## CONCLUSIÓN

La información mostrada en este trabajo denota la selección de cuatro variantes genéticas que sugieren un proceso de predisposición genética en la población mestizo-americana. Estos polimorfismos genéticos ponen de manifiesto su influencia en el metabolismo de procesos vitales tales como la inflamación, EO, defensa antioxidante y metabolismo del etanol. Por lo que estas vías en un estado alterado pueden derivar en un proceso de neurodegeneración. Estos hallazgos son fundamentales para comprender la asociación de las variantes con el DCV. La identificación de las estirpes celulares muestra un sistema celular en el que las variantes descritas tienen un efecto crítico y único. El análisis del patrón de alimentación de los mexicanos proporciona evidencia de la influencia de la dieta en el desarrollo del DCV.

La selección de cinco CBs presentes en la dieta de los mexicanos en este trabajo muestra las posibles interacciones entre estos CBs y su efecto en el metabolismo específico de tipos celulares mediante variantes genéticas, evidenciando la plasticidad de reacciones y adaptaciones en el flujo de información biológica. Tanto la taurina, daidzeína, naringenina, resveratrol y genisteína muestran interacciones que se han evaluado en el contexto del desarrollo del DCV en la UNV y la BHE. Al entender los detalles de este flujo, es posible sugerir alternativas basadas en información genética a favor de pacientes de manera individualizada. Una implicación interesante que se plantea es el posible efecto beneficioso de los CBs que puede ser explotado en la prevención del DCV. La evaluación y análisis del HEI

y la seguridad alimentaria muestran la diversidad de la dieta y un consumo inferior de energía de alimentos considerados sostenibles y saludables según la comisión de EAT-Lancet. Lo anterior conduce a una IA y el desarrollo de enfermedades. En este contexto, es fundamental considerar cómo la producción y el consumo de los CBs pueden influir en el ambiente y la disponibilidad de recursos naturales. Es esencial evaluar no solo los posibles beneficios para la salud, sino también el posible impacto ambiental y social, asociados con su producción y distribución.

Este trabajo pone de manifiesto la necesidad de una investigación más amplia que aborde no solo los aspectos clínicos y nutricionales de estos compuestos, sino también sus implicaciones ambientales y socioeconómicas. Esto permitirá el desarrollo de recomendaciones alimentarias integrales y sostenibles, que promuevan tanto la salud humana como la protección del medio ambiente y la seguridad alimentaria a largo plazo. Este enfoque es crucial para encontrar un equilibrio entre la salud humana y la conservación de los recursos naturales, asegurando así un sistema alimentario sostenible para generaciones futuras en términos de DCV.

## **PERSPECTIVAS**

Las perspectivas derivadas de este estudio son prometedoras y apuntan hacia un futuro en el que la prevención y el tratamiento del DCV puedan ser más precisos y efectivos. La identificación de las variantes genéticas y su influencia en procesos clave, como la homeostasis neuronal y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, ofrece una base sólida para investigaciones posteriores. Además, la relación entre la dieta y el DCV sugiere que la nutrición puede jugar un papel importante en la prevención de la enfermedad. Estas perspectivas abren la puerta a enfoques terapéuticos más personalizados y estrategias de prevención basadas en la información genética de los pacientes, lo que podría representar un avance significativo en la lucha contra esta enfermedad neurodegenerativa de gran impacto en la salud pública.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedades no transmisibles [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
2. CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad [Internet]. [cited 2022 May 19]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/lm/es#/http://id.who.int/icd/entity/546689346>.
3. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron* [Internet]. 2013;80(4):844–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>.
4. Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, Bath PM. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clin Sci*. 2017;131(14):1561–78.
5. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2016;1862(5):915–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015>.
6. Tariq S, Barber PA. Dementia risk and prevention by targeting modifiable vascular risk factors. *J Neurochem*. 2018;144(5):565–81.
7. Ya C, Mbbs H, Med M. Nutrition and stroke. Vol. 16, *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007.
8. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. [cited 2022 Sep 30]; Available from: <https://www.ninds.nih.gov/About-NINDS/>.

9. Biessels GJ. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2016;1862(5):869–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.11.009>.
10. Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2016;58(6):676–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2016.04.003>.
11. Dehghan A. Genome-wide association studies. *Methods Mol Biol*. 2018;1793:37–49.
12. Ho W-M, Wu Y-Y, Chen Y-C. Genetic Variants behind Cardiovascular Diseases and Dementia. [cited 2022 Sep 30]; Available from: <https://reactome.org/>.
13. Kwok P-Y, Chen X. Detection of Single Nucleotide Polymorphisms 43 Detection of Single Nucleotide Polymorphisms. *Issues Mol Biol*. 2003;5:43–60.
14. 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.
15. Aggarwal A, Mehta S, Gupta D, Sheikh S, Pallagatti S, Singh R, et al. Nutrigenomics: Opportunities & challenges for public health nutrition. *J Dent Educ* [Internet]. 2012;76(11):1532–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144490>.
16. Sanders LMJ, Hortobágyi T, Karssemeijer EGA, Van Der Zee EA, Scherder EJA, Van Heuvelen MJG. Effects of low- and high-intensity physical exercise on physical and cognitive function in older persons with dementia: a randomized



- controlled trial. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2023 Sep 5];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192537/>.
17. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Sep 4];131(10):1161–9. Available from: <http://www.amjmed.com/article/S0002934318300986/fulltext>.
18. Kim JH, Ko PW, Lee HW, Jeong JY, Lee MG, Kim JH, et al. Astrocyte-derived lipocalin-2 mediates hippocampal damage and cognitive deficits in experimental models of vascular dementia. *Glia* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Sep 5];65(9):1471–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581123/>
19. Xie C, Tang H, Liu G, Li C. Molecular mechanism of Epimedium in the treatment of vascular dementia based on network pharmacology and molecular docking. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 Aug 16 [cited 2023 Sep 5];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36051307/>
20. Faria-Pereira A, Morais VA. Synapses: The Brain's Energy-Demanding Sites. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Sep 5];23(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35408993/>
21. Watts ME, Pocock R, Claudianos C. Brain Energy and Oxygen Metabolism: Emerging Role in Normal Function and Disease. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2018 Jun 22 [cited 2023 Sep 5];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29988368/>
22. Yu X, Ji C, Shao A. Neurovascular Unit Dysfunction and Neurodegenerative Disorders. *Front Neurosci* [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2023 Sep 5];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410936/>

23. Wang L, Xiong X, Zhang L, Shen J. Neurovascular Unit: A critical role in ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Sep 5];27(1):7–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389780/>
24. Vila E, Solé M, Masip N, Puertas-Umbert L, Amaro S, Dantas AP, et al. Uric acid treatment after stroke modulates the Krüppel-like factor 2-VEGF-A axis to protect brain endothelial cell functions: Impact of hypertension. *Biochem Pharmacol*. 2019 Jun 1;164:115–28.
25. Su H, Cantrell AC, Zeng H, Zhu SH, Chen JX. Emerging Role of Pericytes and Their Secretome in the Heart. *Cells* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Sep 5];10(3):1–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806335/>
26. Caporarello N, D'angeli F, Cambria MT, Candido S, Giallongo C, Salmeri M, et al. Pericytes in Microvessels: From “Mural” Function to Brain and Retina Regeneration. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Dec 2 [cited 2023 Sep 5];20(24). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861092/>
27. Smyth LCD, Rustenhoven J, Scotter EL, Schweder P, Faull RLM, Park TIH, et al. Markers for human brain pericytes and smooth muscle cells. *J Chem Neuroanat* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Sep 5];92:48–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885791/>
28. Bell AH, Miller SL, Castillo-Melendez M, Malhotra A. The Neurovascular Unit: Effects of Brain Insults During the Perinatal Period. *Front Neurosci* [Internet]. 2020 Jan 22 [cited 2023 Sep 5];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038147/>
29. Xu L, Nirwane A, Yao Y. Basement membrane and blood-brain barrier. Vol. 4, *Stroke and Vascular Neurology*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 78–82.

30. Xiong X, Xu C, Zhang Y, Li X, Wang B, Wang F, et al. BRG1 variant rs1122608 on chromosome 19p13.2 confers protection against stroke and regulates expression of pre-mRNA-splicing factor SFRS3. *Hum Genet* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 5];133(5):499–508. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190014/>
31. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Sep 5];234(10):16812–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.28350>
32. Head T, Daunert S, Goldschmidt-Clermont PJ. The Aging Risk and Atherosclerosis: A Fresh Look at Arterial Homeostasis. *Front Genet* [Internet]. 2017 Dec 14 [cited 2023 Sep 5];8(DEC). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29312440/>
33. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandebroek K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Sep 5];23(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35328769/>
34. Li C, Wang Y, Yan XL, Guo ZN, Yang Y. Pathological changes in neurovascular units: Lessons from cases of vascular dementia. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Sep 5];27(1):17–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423390/>
35. Custodero C, Ciavarella A, Panza F, Gnocchi D, Lenato GM, Lee J, et al. Role of inflammatory markers in the diagnosis of vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *GeroScience*

- [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Sep 5];44(3):1373–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486344/>
36. Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Sep 5];30(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062312/>
37. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 5];73(3):1157–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31884487/>
38. Parra MA, Baez S, Allegri R, Nitrini R, Lopera F, Slachevsky A, et al. Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future. *Neurology* [Internet]. 2018 Jan 30 [cited 2023 Sep 5];90(5):222–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305437/>
39. Yeverino-Castro SG, Mejía-Arango S, Mimenza-Alvarado AJ, Cantú-Brito C, Avila-Funes JA, Aguilar-Navarro SG. Prevalence and incidence of possible vascular dementia among Mexican older adults: Analysis of the Mexican Health and Aging Study. *PLoS One* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Sep 5];16(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237081/>
40. Biessels GJ. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Sep 5];1862(5):869–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26612719/>
41. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early

- detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2021 Jul 27 [cited 2023 Sep 5];7(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313331/>
42. Jia X, Wang Z, Huang F, Su C, Du W, Jiang H, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Sep 5];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607584/>
43. Morris JC, Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneap Minn)* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Sep 5];28(3):750–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35678401/>
44. Hosoki S, Tanaka T, Ihara M. Diagnostic and prognostic blood biomarkers in vascular dementia: From the viewpoint of ischemic stroke. *Neurochem Int* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Sep 5];146. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33781849/>
45. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Sep 5];13(10):591–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356875/>
46. Bayne J, Garry J, Albert MA. Brief Review: Racial and Ethnic Disparities in Cardiovascular Care with a Focus on Congenital Heart Disease and Precision Medicine. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Sep 5];25(5):189–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36964821/>

47. Sethi Y, Patel N, Kaka N, Kaiwan O, Kar J, Moinuddin A, et al. Precision Medicine and the future of Cardiovascular Diseases: A Clinically Oriented Comprehensive Review. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Sep 5];12(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902588/>
48. Aronson SJ, Rehm HL. Building the foundation for genomics in precision medicine. *Nature* [Internet]. 2015 Oct 14 [cited 2023 Sep 5];526(7573):336–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469044/>
49. Naithani N, Sinha S, Misra P, Vasudevan B, Sahu R. Precision medicine: Concept and tools. *Med journal, Armed Forces India* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Sep 5];77(3):249–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34305276/>
50. Hulsén T, Jamuar SS, Moody AR, Karnes JH, Varga O, Hedensted S, et al. From Big Data to Precision Medicine. *Front Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 5];6(MAR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881956/>
51. Nielsen J. Systems Biology of Metabolism. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2023 Sep 5];86:245–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301739/>
52. Ramaswami R, Bayer R, Galea S. Precision Medicine from a Public Health Perspective. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Sep 5];39:153–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29166244/>
53. Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Castillo PM, Valdespino-Castillo VE. Organización estructural y funcional del genoma humano: variación en el número de copias predisponentes de enfermedades degenerativas. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2023 Sep 5];12(6):426–32. Available from:

<https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-organizacion-estructural-funcional-del-genoma-X1665920113687258>

54. Kim S, Misra A. SNP genotyping: Technologies and biomedical applications. Vol. 9, Annual Review of Biomedical Engineering. 2007. p. 289–320.
55. Pearson TA, Manolio TA. How to Interpret a Genome-wide Association Study [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
56. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. Nucleic Acids Res. 2019 Jan 8;47(D1):D1005–12.
57. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. Vol. 101, American Journal of Human Genetics. Cell Press; 2017. p. 5–22.
58. Taioli E, Pedotti P, Garte S. Importance of allele frequency estimates in epidemiological studies. Mutat Res [Internet]. 2004 Sep [cited 2023 Sep 5];567(1):63–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15341902/>
59. Ren J, Lin Z, He R, Shen X, Pan W. Using GWAS summary data to impute traits for genotyped individuals. Hum Genet Genomics A. 2023 Jul 13;4(3).
60. Mayr C. What are 3' utrs doing? Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019 Oct 1;11(10).

61. Cooper DN. Functional intronic polymorphisms: Buried treasure awaiting discovery within our genes. *Hum Genomics* [Internet]. 2010 [cited 2023 Sep 5];4(5):284–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650817/>
62. Wang B, Tian W, Lei X, Perez-Rathke A, Tseng YY, Liang J. Structure-based method for predicting deleterious missense snps. In: 2019 IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics, BHI 2019 - Proceedings. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2019.
63. Petrosino M, Novak L, Pasquo A, Chiaraluce R, Turina P, Capriotti E, et al. Analysis and interpretation of the impact of missense variants in cancer. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
64. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, Marchini JL, McCarthy S, McVean GA, Abecasis GR. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015 Oct 1;526(7571):68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
65. Reich D, Patterson N, Campbell D, et al. Reconstructing Native American population history. *Nature*. 2012;488:370–374. doi:10.1038/nature11258
66. Wang S, Lewis CM Jr, Jakobsson M, Ramachandran S, Ray N, et al. Genetic Variation and Population Structure in Native Americans. *PLoS Genet*. 2007 Nov;3(11):e185. doi: 10.1371/journal.pgen.0030185.
67. Hunter P. The genetics of human migrations: Our ancestors migration out of Africa has left traces in our genomes that explain how they adapted to new environments. *EMBO Rep*. 2014 Oct;15(10):1019-22. doi:



- 10.15252/embr.201439469. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25216943; PMCID: PMC4253842.
68. Price AL, Patterson N, Yu F, Cox DR, Waliszewska A, McDonald GJ, Tandon A, Schirmer C, Neubauer J, Bedoya G, Duque C, Villegas A, Bortolini MC, Salzano FM, Gallo C, Mazzotti G, Tello-Ruiz M, Riba L, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S, Menjivar M, Klitz W, Henderson B, Haiman CA, Winkler C, Tusie-Luna T, Ruiz-Linares A, Reich D. A genomewide admixture map for Latino populations. *Am J Hum Genet.* 2007 Jun;80(6):1024-36. doi: 10.1086/518313. Epub 2007 Apr 13.
69. Corella D, Coltell O, Portolés O, Sotos-Prieto M, Fernández-Carrión R, Ramirez-Sabio JB, et al. A guide to applying the sex-gender perspective to nutritional genomics. Vol. 11, *Nutrients.* MDPI AG; 2019.
70. de Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, Vohl MC. Precision nutrition: A review of personalized nutritional approaches for the prevention and management of metabolic syndrome. Vol. 9, *Nutrients.* MDPI AG; 2017.
71. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, Choi MS, Curi R, de Luis DA, Gil Á, Kang JX, Martin RL, Milagro FI, Nicoletti CF, Nonino CB, Ordovas JM, Parslow VR, Portillo MP, Santos JL, Serhan CN, Simopoulos AP, Velázquez-Arellano A, Zulet MA, Martinez JA. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016 Jun 27;9(1):12-27.

72. Bordoni L, Gabbianelli R. Primers on nutrigenetics and nutri(epi)genomics: Origins and development of precision nutrition. Vol. 160, *Biochimie*. Elsevier B.V.; 2019. p. 156–71.
73. Pavlidis C, Lanara Z, Balasopoulou A, Nebel JC, Katsila T, Patrinos GP. Meta-Analysis of Genes in Commercially Available Nutrigenomic Tests Denotes Lack of Association with Dietary Intake and Nutrient-Related Pathologies. *Omi A J Integr Biol*. 2015 Sep 1;19(9):512–20.
74. Kiani AK, Bonetti G, Donato K, Kaftalli J, Herbst KL, Stuppia L, et al. Polymorphisms, diet and nutrigenomics. Vol. 63, *Journal of preventive medicine and hygiene*. NLM (Medline); 2022. p. E125–41.
75. Li X, Qi L. Epigenetics in Precision Nutrition. Vol. 12, *Journal of Personalized Medicine*. MDPI; 2022.
76. Zhang P, Wu W, Chen Q, Chen M. Non-Coding RNAs and their Integrated Networks. *J Integr Bioinform*. 2019;16(3):20190027.
77. Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, Ferguson LR, French TA, Tai ES, Milner J, Koh WP, Xie L, Zucker M, Buckley M, Cosgrove L, Lockett T, Fung KY, Head R. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011;4(2):69-89
78. Elliott RM. Transcriptomics and micronutrient research. *Br J Nutr*. 2008 Jun;99 Suppl 3:S59-65
79. Lapuente M, Estruch R, Shahbaz M, Casas R. Relation of fruits and vegetables with major cardiometabolic risk factors, markers of oxidation, and inflammation. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.

80. Burton FB, Talbot J, Park E, Krishnankutty S, Edirisinghe I. Protective activity of processed tomato products on postprandial oxidation and inflammation: a clinical trial in healthy weight men and women. *Mol Nutr Food Res*. 2012 Apr;56(4):622-31. doi: 10.1002/mnfr.201100649. Epub 2012 Feb 14.
81. Molino S, Dossena M, Buonocore D, Ferrari F, Venturini L, Ricevuti G, Verri M. Polyphenols in dementia: From molecular basis to clinical trials. *Life Sci*. 2016 Sep 15;161:69-77. doi: 10.1016/j.lfs.2016.07.021. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27493077.
82. Park SY, Kim HS, Cho EK, Kwon BY, Phark S, Hwang KW, Sul D. Curcumin protected PC12 cells against beta-amyloid-induced toxicity through the inhibition of oxidative damage and tau hyperphosphorylation. *Food Chem Toxicol*. 2008 Aug;46(8):2881-7. doi: 10.1016/j.fct.2008.05.030.
83. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Mundo-Rosas V, Gómez-Humarán IM, Rodríguez-Ramírez S, Shamah-Levy T, et al. Asociación de un índice de dieta saludable y sostenible con sobrepeso y obesidad en adultos mexicanos. *Salud Publica Mex [Internet]*. 2020 [cited 2023 Sep 8];62(6):745–53. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342020000600745&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342020000600745&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
84. Tulloch AIT, Borthwick F, Bogueva D, Eltholth M, Grech A, Edgar D, et al. How the EAT-Lancet Commission on food in the Anthropocene influenced discourse and research on food systems: a systematic review covering the first 2 years post-publication. *Lancet Glob Heal [Internet]*. 2023 Jul 1 [cited 2023 Sep 8];11(7):e1125–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37349038/>.

85. Aparicio-Martínez P, Martínez-Jimenez MP, Perea-Moreno AJ. Health Environment and Sustainable Development. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(13).
86. Dommarco JÁR. Sistemas alimentarios sostenibles para 10 mil millones de humanos en 2050. *Salud Publica Mex*. 2019;61(2):104–5.
87. Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Sep 5];115(5):780-800.e5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680825/>
88. Krebs-Smith SM, Pannucci TRE, Subar AF, Kirkpatrick SI, Lerman JL, Tooze JA, et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(9):1591–602.
89. Yoshida Y, Scribner R, Chen L, Broyles S, Phillippi S, Tseng TS. Diet quality and its relationship with central obesity among Mexican Americans: Findings from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2012. *Public Health Nutr*. 2017;20(7):1193–202.
90. Fierro-Moreno E, Lozano-Keymolen D, Gaxiola-Robles Linares SC. Inseguridad alimentaria en México: análisis de dos escalas en 2020. *Estud Soc Rev Aliment Contemp y Desarro Reg*. 2023;(201).
91. Medición de pobreza 2016-2020 [Internet]. [cited 2023 Sep 11]. Available from: [https://www.coneval.org.mx/Medicion/MP/Paginas/Pobreza\\_2020.aspx](https://www.coneval.org.mx/Medicion/MP/Paginas/Pobreza_2020.aspx)

92. Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud Publica Mex.* 2020;62(6):682–92.
93. Rodríguez-Ramírez S, Gaona-Pineda EB, Martínez-Tapia B, Arango-Angarita A, Kim-Herrera EY, Valdez-Sánchez A, et al. Consumo de grupos de alimentos y su asociación con características sociodemográficas en población mexicana. *Ensanut 2018-19. Salud Publica Mex.* 2020;62(6):693–703.
94. Shamah-Levy T, Rivera-Dommarco J, Bertozzi S. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: análisis de sus principales resultados. *Salud Publica Mex.* 2020;62(6):614–7.
95. Liu Y. Discussion on Propositional Logic Incorporating Set Thought into Discrete Mathematics. *J Phys Conf Ser.* 2020; 1634:012087. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1634/1/012087>.
96. Citing RStudio – Posit Support [Internet]. [cited 2023 Sep 5]. Available from: <https://support.posit.co/hc/en-us/articles/206212048-Citing-RStudio>.
97. Ocampo del Valle A. Análisis del papel emergente de redes de interacción de variantes genéticas que explican la asociación entre la aterosclerosis y el desarrollo de demencia vascular [tesis]. Instituto de Biotecnología, UNAM; 2022. Disponible en: <https://repositorio.unam.mx/contenidos/3599571>.
98. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>.
99. López BC, García. Aproximaciones científicas al mestizo mexicano. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos.* 2013 Apr-Jun;20(2):391-410.

100. Renzo L Di, Gualtieri P, De Lorenzo A. Diet, Nutrition and Chronic Degenerative Diseases. 2021 [cited 2022 Sep 30]; Available from: <https://doi.org/10.3390/nu13041372>
101. Grodzicki W, Dziendzikowska K. The Role of Selected Bioactive Compounds in the Prevention of Alzheimer's Disease. [cited 2022 Sep 30]; Available from: [www.mdpi.com/journal/antioxidants](http://www.mdpi.com/journal/antioxidants).
102. Pandima Devi K, Shanmuganathan B, Manayi A, Fazel Nabavi S, Mohammad Nabavi S. Molecular and Therapeutic Targets of Genistein in Alzheimer's Disease. 2035;
103. Meybeck A, Gitz V. Sustainable diets within sustainable food systems. Proc Nutr Soc [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Sep 8];76(1):1–11. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/sustainable-diets-within-sustainable-food-systems/FCC785A6F93B131B7D6E4BACB9FD8CF5>.
104. Byrska-Bishop M, Evani US, Zhao X, Basile AO, Abel HJ, Regier AA, Corvelo A, Clarke WE, Musunuri R, Nagulapalli K, Fairley S, Runnels A, Winterkorn L, Lowy E; Human Genome Structural Variation Consortium; Paul Flicek, Germer S, Brand H, Hall IM, Talkowski ME, Narzisi G, Zody MC. High-coverage whole-genome sequencing of the expanded 1000 Genomes Project cohort including 602 trios. Cell. 2022 Sep 1;185(18):3426-3440.e19.
105. Birney E, Andrews TD, Bevan P, Caccamo M, Chen Y, Clarke L, et al. An overview of Ensembl. Vol. 14, Genome Research. 2004. p. 925–8.

106. Cuevas E, Rivera M. Identificación de Biomarcadores asociados a demencia para proponer un sistema biológico neuronal y circulante para su estudio. Cuernavaca, Morelos. 2020.
107. Sheridan RP, Wang WM, Liaw A, Ma J, Gifford EM. Extreme Gradient Boosting as a Method for Quantitative Structure-Activity Relationships. *J Chem Inf Model*. 2016 Dec 27;56(12):2353–60.
108. Bateman A, Martin MJ, Orchard S, Magrane M, Agivetova R, Ahmad S, et al. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Res [Internet]*. 2021 Jan 8 [cited 2023 Sep 5];49(D1):D480–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237286/>.
109. Yang H, Lee HJ. Research trend visualization by MeSH terms from PubMed. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jun 1;15(6).
110. Wilcox RR. SUMMARIZING DATA. *Appl Contemp Stat Tech*. 2003 Jan 1;55–91.
111. Frankish A, Diekhans M, Jungreis I, Lagarde J, Loveland JE, Mudge JM, et al. GENCODE 2021. *Nucleic Acids Res [Internet]*. 2021 Jan 8 [cited 2023 Sep 5];49(D1):D916–23. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkaa1087>
112. Xu S, Leng Y, Feng G, Zhang C, Chen M. A gene pathway enrichment method based on improved TF-IDF algorithm. *Biochem Biophys reports [Internet]*. 2023 Jul 1 [cited 2023 Sep 5];34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36923007/>
113. Abbasi A, Javed AR, Iqbal F, Jalil Z, Gadekallu TR, Kryvinska N. Authorship identification using ensemble learning. *Sci Reports* 2022 121 [Internet]. 2022 Jun

- 9 [cited 2023 Sep 5];12(1):1–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-13690-4>
114. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D1202–13.
115. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Res.* 2023 Jan 6;51(D1):D1373–80.
116. Naveja JJ, Rico-Hidalgo MP, Medina-Franco JL. Analysis of a large food chemical database: chemical space, diversity, and complexity. *F1000Research* [Internet]. 2018 Aug 10 [cited 2023 Sep 5];7:993. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30135721/>.
117. Ko I, Chang H. Interactive visualization of healthcare data using Tableau. *Healthc Inform Res.* 2017 Oct 1;23(4):349–54.
118. Park Y, Song I, Yi J, Yi SJ, Kim SY. Web-Based Visualization of Scientific Research Findings: National-Scale Distribution of Air Pollution in South Korea. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Sep 5];17(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224988/>
119. Avila-Arcos MA, Humaran IMG, Morales-Ruan M del C, Lopez-Olmedo N, Barrientos-Gutierrez T, Shamah-Levy T. La inseguridad alimentaria y factores asociados en hogares mexicanos con casos de Covid-19. *Salud Publica Mex.* 2021;63(6):751–62.
120. Cheng X, Xu J, Gu M, Wang M, Sun B, Li Z, et al. Genetic variants in ALDH2 predict risk of ischemic stroke in a Chinese population. *Gene* [Internet]. 2018;678:49–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.002>



121. Budas GR, Disatnik MH, Mochly-Rosen D. Aldehyde dehydrogenase 2 in cardiac protection: a new therapeutic target? *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Sep 5];19(5):158–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20005475/>
122. Jin S, Cao Q, Yang F, Zhu H, Xu S, Chen Q, et al. Brain ethanol metabolism by astrocytic ALDH2 drives the behavioural effects of ethanol intoxication. *Nat Metab* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Sep 5];3(3):337–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33758417/>
123. Serio RN, Lu C, Gross SS, Gudas LJ. Different Effects of Knockouts in ALDH2 and ACSS2 on Embryonic Stem Cell Differentiation. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Sep 5];43(9):1859–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31283017/>
124. Gao J, Hao Y, Piao X, Gu X. Aldehyde Dehydrogenase 2 as a Therapeutic Target in Oxidative Stress-Related Diseases: Post-Translational Modifications Deserve More Attention. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Sep 5];23(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269824/>
125. Sung YF, Lu CC, Lee JT, Hung YJ, Hu CJ, Jeng JS, et al. Homozygous ALDH2\*2 Is an Independent Risk Factor for Ischemic Stroke in Taiwanese Men. *Stroke* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Sep 5];47(9):2174–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486170/>
126. Li SY, Gomelsky M, Duan J, Zhang Z, Gomelsky L, Zhang X, et al. Overexpression of Aldehyde Dehydrogenase-2 (ALDH2) Transgene Prevents Acetaldehyde-induced Cell Injury in Human Umbilical Vein Endothelial Cells:

- ROLE OF ERK AND p38 MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE. *J Biol Chem*. 2004 Mar 19;279(12):11244–52.
127. Guo JM, Liu AJ, Zang P, Dong WZ, Ying L, Wang W, et al. ALDH2 protects against stroke by clearing 4-HNE. *Cell Res [Internet]*. 2013 Jul [cited 2023 Sep 5];23(7):915–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23689279/>
128. Li F, Liang J, Tang D. Brahma-related gene 1 ameliorates the neuronal apoptosis and oxidative stress induced by oxygen-glucose deprivation/reoxygenation through activation of Nrf2/HO-1 signaling. *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec 1;108:1216–24.
129. Guo K, Shang Y, Wang Z, Li Y, Chen J, Zhu B, et al. BRG1 alleviates microglial activation by promoting the KEAP1-NRF2/HO-1 signaling pathway and minimizing oxidative damage in cerebral ischemia–reperfusion. *Int Immunopharmacol*. 2023 Jun 1;119:110201.
130. Zhang J, Pan W, Zhang Y, Tan M, Yin Y, Li Y, et al. Comprehensive overview of Nrf2-related epigenetic regulations involved in ischemia-reperfusion injury. *Theranostics [Internet]*. 2022 [cited 2023 Sep 5];12(15):6626–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36185600/>
131. You S, Zhang Y, Xu J, Qian H, Wu S, Wu B, et al. The Role of BRG1 in Antioxidant and Redox Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020.
132. Wickramasinghe VO, González-Porta M, Perera D, Bartolozzi AR, Sibley CR, Hallegger M, et al. Regulation of constitutive and alternative mRNA splicing across the human transcriptome by PRPF8 is determined by 5' splice site strength. *Genome Biol [Internet]*. 2015 Sep 21 [cited 2023 Sep 5];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26392272/>.

133. Wan R, Bai R, Zhan X, Shi Y. How Is Precursor Messenger RNA Spliced by the Spliceosome? *Annu Rev Biochem.* 2020;89:333–58.
134. Grainger RJ, Beggs JD. Prp8 protein: at the heart of the spliceosome. *RNA* [Internet]. 2005 May [cited 2023 Sep 5];11(5):533–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840809/>.
135. Wood KA, Eadsforth MA, Newman WG, O’Keefe RT. The Role of the U5 snRNP in Genetic Disorders and Cancer. *Front Genet.* 2021 Jan 28;12:636620.
136. O’Grady L, Schrier Vergano SA, Hoffman TL, Sarco D, Cherny S, Bryant E, et al. Heterozygous variants in PRPF8 are associated with neurodevelopmental disorders. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Sep 5];188(9):2750–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35543142/>
137. Macrae AJ, Mayerle M, Hrabeta-Robinson E, Chalkley RJ, Guthrie C, Burlingame AL, et al. Prp8 positioning of U5 snRNA is linked to 5’ splice site recognition. *RNA* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Sep 5];24(6):769–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487104/>
138. Townsend C, Leelaram MN, Agafonov DE, Dybkov O, Will CL, Bertram K, et al. Mechanism of protein-guided folding of the active site U2/U6 RNA during spliceosome activation. *Science* [Internet]. 2020 Dec 18 [cited 2023 Sep 5];370(6523). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243851/>.
139. Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, et al. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Sep 5];50(4):524–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531354/>

140. Scotti MM, Swanson MS. RNA mis-splicing in disease. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Sep 5];17(1):19–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593421/>.
141. Shen L, Gan Q, Yang Y, Reis C, Zhang Z, Xu S, et al. Mitophagy in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injury. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2021 Jun 8 [cited 2023 Sep 5];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168551/>.
142. Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, Kim HJ, Chiu CT. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends Neurosci* [Internet]. 2009 Nov [cited 2023 Sep 5];32(11):591–601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775759/>
143. Asare Y, Campbell-James TA, Bokov Y, Yu LL, Prestel M, El Bounkari O, et al. Histone Deacetylase 9 Activates IKK to Regulate Atherosclerotic Plaque Vulnerability. *Circ Res* [Internet]. 2020 Aug 28 [cited 2023 Sep 5];127(6):811–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546048/>.
144. Jover-Mengual T, Hwang JY, Byun HR, Court-Vazquez BL, Centeno JM, Burguete MC, et al. The Role of NF- $\kappa$ B Triggered Inflammation in Cerebral Ischemia. *Front Cell Neurosci*. 2021;15(May):1–8.
145. Lee JK, Kim NJ. Recent advances in the inhibition of p38 MAPK as a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules*. 2017;22(8).
146. Lu S, Li H, Li K, Fan X Di. HDAC9 promotes brain ischemic injury by provoking I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B and MAPKs signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2018;503(3):1322–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.07.043>.

147. Jakaria M, Azam S, Haque ME, Jo SH, Uddin MS, Kim IS, et al. Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic potential and molecular mechanisms. *Redox Biol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Sep 5];24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141786/>.
148. Zaheer K, Humayoun Akhtar M. An updated review of dietary isoflavones: Nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(6):1280–93.
149. Barreca D, Gattuso G, Bellocco E, Calderaro A, Trombetta D, Smeriglio A, et al. Flavanones: Citrus phytochemical with health-promoting properties. *BioFactors*. 2017;43(4):495–506.
150. Galiniak S, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):13–21.
151. Subbiah Usha , Irudayam Maria Johnson RM. Interaction of resveratrol and genistein with nucleic acids. *J Biochem. J Biochem Mol Biol*. 2005;31;38(2).
152. Markus MA, Marques FZ, Morris BJ. Resveratrol, by modulating RNA processing factor levels, can influence the alternative splicing of Pre-mRNAs. *PLoS One*. 2011;6(12).
153. Liggins J, Bluck LJC, Runswick S, Atkinson C, Coward WA, Bingham SA. Daidzein and genistein contents of vegetables. *Br J Nutr*. 2000;84(5):717–25.
154. Yu L, Rios E, Castro L, Liu J, Yan Y, Dixon D. Genistein : Dual Role in Women 's Health. 2021;.
155. Donnell CJ, Cupples LA, D'Agostino RB, Fox CS, Hoffmann U, Hwang SJ, et al. Genome-wide association study for subclinical atherosclerosis in major arterial territories in the NHLBI's Framingham Heart Study. *BMC Med Genet*

- [Internet]. 2007 Sep 19 [cited 2023 Sep 8];8 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17903303/>.
156. Chouraki V, Seshadri S. Genetics of Alzheimer's disease [Internet]. Vol. 87, *Aances in Genetics*. Elsevier; 2014. 245–294 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800149-3.00005-6>
  157. Tan R, Traylor M, Rutten-Jacobs L, Markus H. New insights into mechanisms of small vessel disease stroke from genetics. *Clin Sci*. 2017;131(7):515–31.
  158. Devan WJ, Malik R, Walters M, Sale MM, Norrving B, Rönnblom L, et al. Meta-analysis in more than 17 , 900 cases of ischemic stroke reveals a novel association. *Neurology*. 2014;83:678–85.
  159. Cheng X, Xu J, Gu M, Wang M, Sun B, Li Z, et al. Genetic variants in ALDH2 predict risk of ischemic stroke in a Chinese population. *Gene* [Internet]. 2018 Dec 15 [cited 2023 Sep 5];678:49–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077765/>
  160. Yang Y, Chen W, Wang X, Ge W. Impact of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 on cognitive impairment in the AD model mouse. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Sep 8];53(7):837–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33954430/>.
  161. Guo X, Wang X, Wang Y, Zhang C, Quan X, Zhang Y, Jia S, Ma W, Fan Y, Wang C. Variants in the SMARCA4 gene were associated with coronary heart disease susceptibility in Chinese Han population. *Oncotarget*. 2017 Jan 31;8(5):7350-7356.
  162. Gorre M, Rayabrapu P, Battini SR, Irgam K, Battini MR. Analysis of 61 SNPs from the CAD specific genomic loci reveals unique set of SNPs as significant markers in the Southern Indian population of Hyderabad. *BMC Cardiovasc*

- Disord [Internet]. 2022;22(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02562-4>.
163. Chen QF, Wang W, Huang Z, Huang DL, Li T, Wang F, et al. Correlation of rs1122608 SNP with acute myocardial infarction susceptibility and clinical characteristics in a Chinese Han population: A case-control study. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Sep 5];19(4):249–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615549/>.
164. You S, Zhang Y, Xu J, Qian H, Wu S, Wu B, et al. The Role of BRG1 in Antioxidant and Redox Signaling. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 5];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33014273/>.
165. Du W, Rani R, Sipple J, Schick J, Myers KC, Mehta P, et al. The FA pathway counteracts oxidative stress through selective protection of antioxidant defense gene promoters. *Blood* [Internet]. 2012 May 3 [cited 2023 Sep 8];119(18):4142–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22408259/>.
166. Li F, Liang J, Tong H, Zhu S, Tang D. Inhibition of microRNA-199a-5p ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced apoptosis and oxidative stress in HT22 neurons by targeting Brg1 to activate Nrf2/HO-1 signalling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Sep 8];47(6):1020–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990992/>.
167. Wang T, Ni Q Bin, Wang K, Han Z, Sun BL. Stroke and Alzheimer’s Disease: A Mendelian Randomization Study. *Front Genet* [Internet]. 2020 Jul 14 [cited 2023 Sep 8];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760421/>
168. Arzalluz-Luque Á, Cabrera JL, Skottman H, Benguria A, Bolinches-Amorós A, Cuenca N, et al. Mutant PRPF8 Causes Widespread Splicing Changes in

- Spliceosome Components in Retinitis Pigmentosa Patient iPSC-Derived RPE Cells. *Front Neurosci* [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2023 Sep 8];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33994920/>
169. Zhao Y, Zhang J, Zheng Y, Zhang Y, Zhang XJ, Wang H, et al. NAD<sup>+</sup> improves cognitive function and reduces neuroinflammation by ameliorating mitochondrial damage and decreasing ROS production in chronic cerebral hypoperfusion models through Sirt1/PGC-1 $\alpha$  pathway. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Sep 8];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34530866/>.
170. Doblado L, Lueck C, Rey C, Samhan-arias AK, Prieto I, Stacchiotti A, et al. Mitophagy in Human Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2023 Sep 8];22(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918863/>.
171. Xu G, Li T, Chen J, Li C, Zhao H, Yao C, et al. Autosomal dominant retinitis pigmentosa-associated gene PRPF8 is essential for hypoxia-induced mitophagy through regulating ULK1 mRNA splicing. *Autophagy* [Internet]. 2018 Oct 3 [cited 2023 Sep 5];14(10):1818–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30103670/>.
172. Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A, Spencer CCA, Burgess AI, Pirinen M, et al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. *Nat Genet*. 2012;44(3):328–33.
173. Bateman A. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2019 Jan 8 [cited 2023 Sep 8];47(D1):D506–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395287/>.



174. Palm F, Aigner A, Pussinen PJ, Urbanek C, Buggle F, Safer A, et al. Association of a Multigenetic Pro-Inflammatory Profile with Ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Sep 8];49(2):170–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209797/>
175. Markus HS, Mäkelä KM, Bevan S, Raitoharju E, Oksala N, Bis JC, et al. Evidence HDAC9 genetic variant associated with ischemic stroke increases risk via promoting carotid atherosclerosis. *Stroke* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Sep 8];44(5):1220–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449258/>.
176. Han X, Han X, Wang Z, Shen J, Dong Q. HDAC9 regulates ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis by participating in inflammatory reactions. *Front Biosci (Landmark Ed)* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Sep 5];21(5):907–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100479/>.
177. Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic B V. Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier. *Cell* [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2023 Sep 8];163(5):1064. Available from: </pmc/articles/PMC4655822/>
178. Yamazaki Y, Shinohara M, Shinohara M, Yamazaki A, Murray ME, Liesinger AM, et al. Selective loss of cortical endothelial tight junction proteins during Alzheimer's disease progression. *Brain* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Sep 8];142(4):1077. Available from: </pmc/articles/PMC6439325/>
179. Li Y, Xie L, Huang T, Zhang Y, Zhou J, Qi B, et al. Aging Neurovascular Unit and Potential Role of DNA Damage and Repair in Combating Vascular and Neurodegenerative Disorders. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 8];13(JUL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440124/>

180. Wang F, Cao Y, Ma L, Pei H, Rausch WD, Li H. Dysfunction of Cerebrovascular Endothelial Cells: Prelude to Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2018 Nov 16 [cited 2023 Sep 8];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30505270/>
181. Williamson MR, Fuertes CJA, Dunn AK, Drew MR, Jones TA. Reactive astrocytes facilitate vascular repair and remodeling after stroke. *Cell Rep* [Internet]. 2021 Apr 27 [cited 2023 Sep 8];35(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33910014/>.
182. Sanders S. The Human Protein Atlas : A 20-year journey into the body Put Human Health at the Heart of Your Research. *Science* (80- ). 2020;(Chr 21).
183. Lang B, Alrahbeni TMA, St Clair D, Blackwood DH, McCaig CD, Shen S. HDAC9 is implicated in schizophrenia and expressed specifically in post-mitotic neurons but not in adult neural stem cells. *Am J Stem Cells* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 8];1(1):31–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671795/>.
184. Vista de La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19 en México, indicador de inequidad en salud y de incremento progresivo de exposiciones no saludables [Internet]. [cited 2023 Sep 8]. Available from: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/12196/11944>
185. Pública IN de S. Resultados Nacionales.Ensanut2018-19. Vol. 4. 2016. p. 1–23.
186. Katz DL, Meller S. Can We Say What Diet Is Best for Health? <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-032013-182351> [Internet]. 2014 Mar 18 [cited 2023 Sep 8];35:83–103. Available from:

<http://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-publhealth-032013-182351>

187. Garnett T, Mathewson S, Angelides P, Borthwick F, House C. Policies and actions to shift eating patterns: What works? [cited 2023 Sep 8]; Available from: <http://africacsa.org/#proposed->
188. Vista de Validity of a food frequency questionnaire to assess food intake in Mexican adolescent and adult population [Internet]. [cited 2023 Sep 8]. Available from: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/7862/10961>.
189. Royall D. Healthy diets for people and the planet. *Can J Diet Pract Res*. 2019;80(4):163.
190. Willett W, Rockstrom J. Alimentos Planeta Salud. *La Com EAT-Lancet*. 2018;32.
191. Castellanos-Gutiérrez A, Sánchez-Pimienta TG, Batis C, Willett W, Rivera JA. Toward a healthy and sustainable diet in Mexico: where are we and how can we move forward? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 8];113:1177–84. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/>.
192. Yang Y, Zhang Y, Liu X, Zuo J, Wang K, Liu W, et al. Exogenous taurine attenuates mitochondrial oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in rat cardiomyocytes. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Sep 5];45(5):359–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619568/>.
193. Watanabe A, Hobara N, Nagashima H. Activation and inhibition of yeast aldehyde dehydrogenase activity by pantethine and its metabolites. *Ann Nutr*

- Metab [Internet]. 1986 [cited 2023 Sep 5];30(1):54–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3513690/>
194. KUPRYSZEWSKI G, RAGNARSSON U, ROLKA K, WILUSZ T. Lowering of liver acetaldehyde but not ethanol concentrations by pretreatment with taurine in ethanol-loaded rats. *Int J Pept Protein Res*. 2017;27(3):245–50.
195. Ward RJ, Kest W, Bruyeer P, Lallemand F, De Witte P. Taurine modulates catalase, aldehyde dehydrogenase, and ethanol elimination rates in rat brain. [Internet]. 2001 [cited 2023 Sep 5];36(1):39–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11139414/>
196. Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu SI, Hirakawa A, Kamimura N, Ohtsubo H, et al. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Sep 5];90(5):529–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29666206/>
197. Li S-L, Cao R, Hu X-F, Xiong P, Zhao G-Y, Xie Y-N, et al. Daidzein ameliorated concanavalin A-induced liver injury through the Akt/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 pathway in mice. *Ann Transl Med*. 2021;9(15):1228–1228.
198. Lv Z, Wu W, Ge S, Jia R, Lin T, Yuan Y, et al. Naringin protects against perfluorooctane sulfonate-induced liver injury by modulating NRF2 and NF- $\kappa$ B in mice. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Sep 5];65:140–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316072/>
199. Wang K, Chen Z, Huang L, Meng B, Zhou X, Wen X, et al. Naringenin reduces oxidative stress and improves mitochondrial dysfunction via activation of the Nrf2/ARE signaling pathway in neurons. *Int J Mol Med* [Internet]. 2017 Nov 1

- [cited 2023 Sep 5];40(5):1582–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28949376/>
200. Adil M, Kandhare AD, Ghosh P, Bodhankar SL. Sodium arsenite-induced myocardial bruise in rats: Ameliorative effect of naringin via TGF- $\beta$ /Smad and Nrf/HO pathways. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2016 Jun 25 [cited 2023 Sep 5];253:66–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27174133/>
201. Santoro M, Piacentini R, Perna A, Pisano E, Severino A, Modoni A, et al. Resveratrol corrects aberrant splicing of RYR1 pre-mRNA and Ca<sup>2+</sup> signal in myotonic dystrophy type 1 myotubes. *Neural Regen Res*. 2020;15(9):1757–66.
202. Sundaram MK, Unni S, Somvanshi P, Bhardwaj T, Mandal RK, Hussain A, et al. Genistein modulates signaling pathways and targets several epigenetic markers in hela cells. *Genes (Basel)*. 2019;10(12):1–20.
203. Witayavanitkul N, Werawatganon D, Chayanupatkul M, Klaikeaw N, Siriviriyakul P. Genistein and exercise treatment reduced NASH related HDAC3, IL-13 and MMP-12 expressions in ovariectomized rats fed with high fat high fructose diet. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2021;11(6):503–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2021.04.004>.
204. Li Y, Chen F, Wei A, Bi F, Zhu X, Yin S, et al. Klotho recovery by genistein via promoter histone acetylation and DNA demethylation mitigates renal fibrosis in mice. *J Mol Med*. 2019;97(4):541–52.
205. Martínez Jasso I, Becerra Villezca PA. La alimentacion en Mexico. Un estudio a partir de la Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares. *Rev Inf y Análisis* [Internet]. 2003;01(21):26–37. Available from: <http://bcnslp.edu.mx/antologias-rieb-2012/primaria-i->

semestre/DFyS/Materiales/Unidad

A

2\_DFySpreesco/RecursosExtra/AlimentMex2003.pdf.

206. United Nations System Standing Committee on Nutrition. Dietas sostenibles para una población y un planeta sanos. Documento de debate. 2017;36.
207. van Esse GW. The quest for optimal plant architecture. *Science* (80- ). 2022;376(6589):133–4.
208. Gonzalez Fischer C, Garnett T. *Plates , pyramids , planet*. 2016. 70 p.



Cuernavaca, Morelos; a 9 de junio 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 **Lizet Guadalupe Leyva García**. He leído y revisado la tesis titulada “**ESTUDIO DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN ALIMENTOS SUSTENTABLES Y SOSTENIBLES RELACIONADOS A VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A DEMENCIA VASCULAR DE LA POBLACIÓN MESTIZO-AMERICANA**”, 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  
MTRO EDÉN VALFRÉ SAAVEDRA BRIONES





Cuernavaca, Morelos. Marzo 03 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 **LIZET GUADALUPE LEYVA GARCIA**. He leído y revisado la tesis titulada “ESTUDIO DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN ALIMENTOS SUSTENTABLES Y SOSTENIBLES RELACIONADOS A VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A DEMENCIA VASCULAR DE LA POBLACIÓN MESTIZO-AMERICANA”, y considero que la tesis reúne los requisitos y la acepto para su réplica oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi VOTO APROBATORIO.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

FIRMA ELECTRÓNICA  
Dra. Noelia Vázquez Benítez







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

**NOELIA VAZQUEZ BENITEZ | Fecha:2024-05-08 09:18:30 | FIRMANTE**

eCaQwyCAHclS+ahhq7ErYg3gPAhBLVyntBMFzRImcZNZU0PYQn4P2exMqXL6hohC+Z/4fHwc8ZPrP2nme0fbsFM8l62pD/euYHFdp/c+FLzvsb2/5d/h6it3tcVYkDc8twf90mPPWfAwOzXOZA2sAfk1CnPrnfByprmv0lkZRm70at1Y6ybWNnTxvdz7cEs/thOBYaWFPafaQrKXlZZRf7lbMbShpMTBlyhXcpjU3RA1FzXrkwFfLwZJlj/mGPsoQN4CbNzloVDK7gGCdzRBQLWsxr/t5xmlIAS6SGyaPPOp4w3aolEKwN2s1IRpXWIFQIfiPvdc/lfcggnNwDx8fQ==

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



[gqB6AcsUL](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/n5fjAoxK26zgOaKWxpXOpDPf3eURRta2>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029



**Asunto: VOTO APROBATORIO.**

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

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. LIZET GUADALUPE LEYVA GARCÍA**. He leído y revisado la tesis titulada *“ESTUDIO DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN ALIMENTOS SUSTENTABLES Y SOSTENIBLES RELACIONADOS A VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A DEMENCIA VASCULAR DE LA POBLACIÓN MESTIZO-AMERICANA”*. 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:2024-06-10 12:49:13 | FIRMANTE**

ILMzWQWcBSdnxMmaPyKsFgzIO4mclS/FsvJ8X/5g/97k5Ng3lv1zCozi3B1+3zRHJkPtc3HgYiopM9UmsRrOB5wC8cunK5w3sA8k/Oto2yJvSY4eWQbYw7CGIfUA5Rb3IMtRCtHgNzb9AKzzeqs7yGDCKVS/2kicw8wOoZzbkHE+DrmvKbGkNSY6wuQqONFuHmEJMiqP72CjpDlluBh4BrsMxj+QClo5J8PnEvvEt7TizDMLu09X1atoTZqhkB6TIPFzy8oopxz1Y0quCS7gO3ZvMwsE9OLNPe2sTgnCQ9bjs+dqgN9B7KnjRKtrjeYp+MKjn717xZ/SAm1Gs2K43Q==

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



[ZaO4wF9bC](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/d2o3ZgGWiQ1cvJXJmLhkloAVgdMdiEo9>



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 10 de junio 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 **Lizet Guadalupe Leyva García**, he leído y revisado la tesis titulada “ESTUDIO DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN ALIMENTOS SUSTENTABLES Y SOSTENIBLES RELACIONADOS A VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A DEMENCIA VASCULAR DE LA POBLACIÓN MESTIZO-AMERICANA”, 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

Dra. Margarita de Lorena Ramos García

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

**MARGARITA DE LORENA RAMOS GARCIA | Fecha:2024-06-10 11:19:23 | FIRMANTE**

YdkHL9F8WppiFcD8w0O1YAJ8HggqQlcJDdsCkv5gKmyTsiyKpWDULWa+yo47AAiObzE3AHyn3O5xOuRjdyqQEC7WiUcyfEZI6JDCocZhIs4SfTjn2+zkzgP4yqZ4D1nna8BdbY  
Y4QV0Mr+zUYNY6Ty/lDzhBwt+Tt95f0Cm1+1EErrcw1imlzUgcNmZLDp+oZm6hjhjvNmqrg717g7eKwx4psb1ckYrCHn+Bh2yLieJR0zZCJXQuWbWLo+9sVKUVG05BP0pOq8w  
yaNy6FmzcY5QTCAZQPdTuVZNsdeL3UuFEy9ExqmNhxG46TYPNkfHJg5LXOGhu9o//kcQatiw==

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



[3ZrfGwSDA](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/NWlQT2tR9gy49QcuQ1xOS4aZuJO9t5Ka>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029

Cuernavaca, Morelos, a 13 de mayo del 2024

Asunto: VOTO APROBATORIO

**MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN.**  
**DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN**  
**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 Lizet Guadalupe Leyva García. He leído y revisado la tesis titulada “ESTUDIO DEL EFECTO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN ALIMENTOS SUSTENTABLES Y SOSTENIBLES RELACIONADOS A VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A DEMENCIA VASCULAR DE LA POBLACIÓN MESTIZO-AMERICANA” 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. Blanca Itzelt Taboada Ramírez  
Investigador Titular “B” 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

**BLANCA ITZELT TABOADA RAMÍREZ | Fecha:2024-06-10 08:46:37 | FIRMANTE**

X2u9g6ICB5OUCTjIkrkcqCrPr5PVwC64TIRyvmHjoxj8lxdp0V4pSz5bCegDWuD/81TdiJn6HgQbx+cKnvav4zcOPENodFqtsETaL0tw1/T4fXq9KRUUMleAKCHXCWqStxZnUpb/L4HIWuE3EjL+zOurcLZTI2yLRIUzkozkhBe3jiAYrJVEad5t5eSXU1xKi2PB/Uj6kegSxoDQ9dW3cJQ7S6Ahi13wjXytKY1/faW3iaY2EJ8KjQwXkjFwANf/kAxUXk1cNNDbfRUMr3NFaKf5bmDBBM4tYVxdjrOTAHJHGGYMRgE+hXefK9ZgB/OfA6xeVjJo84kpTbSa0Vw==

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



[VHjcaXrwp](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/7a2y840zogZ3BEssny0AKM3G7IHBnYfu>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029