

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Modulación de la expresión génica por vitaminas liposolubles

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108 Número 16. Julio-Diciembre de 2006
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 43-52

Artículo recibido: 25 de septiembre de 2006
Aceptado: 13 de diciembre de 2006

Claudia María Velásquez Rodríguez

Nutricionista Dietista

Mg Ciencias Básicas Biomédicas.

Integrante Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana,
categoría A en Colciencias.

Docente Escuela de Nutrición y Dietética Universidad de Antioquia.

claver@pjaos.udea.edu.co

Resumen

La mayoría de las células especializadas de los organismos multicelulares son capaces de alterar el patrón de su expresión génica en respuesta a señales extracelulares. Los nutrientes no solo sirven como componentes estructurales del cuerpo y como sustratos metabólicos, también actúan como reguladores de la expresión de genes, cuyos productos son componentes celulares. Muchos macro y micronutrientes pueden modular la trascricpción y entre ellos las vitaminas liposolubles son las más estudiadas, especialmente los mecanismos moduladores por medio de los cuales ejercen esta acción. El enfoque de este artículo es sobre el papel de las vitaminas liposolubles: A, D, E y K en la modulación de la expresión génica.

Palabras clave: vitaminas liposolubles, modulación génica, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, genética.

Genetic expression modulation of fat-soluble vitamins

Abstract

Most specialized cells of multicellular organisms respond to extra cellular signals affecting gene expression. Nutrients are structural components of the body and vitamins are involved in metabolic process as regulators of the gene expression and their products are cellular components. Many macro and micronutrients modulate cellular transcription. However, fat-soluble vitamins are the most studied nutrients, because of their metabolism on genetic process. The main purpose of this review is to describe the role of fat-soluble vitamins: A, D, E and K on the genetic expression modulation.

Key words: liposoluble vitamins, genic modulation, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, genetic.

INTRODUCCIÓN

La base genética que se hereda le define al organismo una serie de susceptibilidades y fortalezas, pero son los factores ambientales, entre ellos la nutrición, los que determinan como se expresará la estructura genética de cada individuo. Los genes por sí solos no determinan el destino del individuo, sino la interrelación de esa base genética con el medio ambiente.

Todos los profesionales que practican un saber orientado a mejorar la calidad de vida de los individuos promueven la adopción de estilos de vida saludables, convencidos de que la modificación de algunos factores ambientales puede fomentar la salud y prevenir la enfermedad. Los descubrimientos en biología molecular le imponen a estos profesionales el reto de conocer las potencialidades y las predisposiciones genéticas de los individuos, para enmarcar las acciones ambientales dentro de genotipos que responden de diferente manera a estas intervenciones.

La nutrición debe estudiarse como un condicionante y como un condicionado genético, por la serie de interacciones que hay entre los nutrientes y el genoma (1).

Las interacciones entre nutrición y genética se conocen desde hace mucho tiempo, en este campo la nutrición ha contribuido especialmente con la modificación de la prescripción dietética para el manejo de enfermedades de origen genético como los errores innatos del metabolismo (enfermedad del jarabe de arce, fibrosis quística, glucogenosis, fenilcetonuria); actualmente el papel de los nutrientes en relación con la genética se estudia más por su potencial para modular la estructura genética y estas interrelaciones se enmarcan en diferentes contextos (2).

Expresión génica: los nutrientes no solo sirven como componentes estructurales del cuerpo y sustratos para las vías metabólicas, sino también como reguladores de la expresión génica. En sentido contrario, el genoma de un individuo determina cuánto necesita y tolera de un nutriente dado.

Funcionamiento celular: el genoma dirige la reproducción, la diferenciación, la funcionalidad y aún la muerte de las células, pero el destino final lo pueden moldear una serie de influencias ambientales, dentro de las cuales, los nutrientes y las sustancias bioactivas de los alimentos se consideran de gran importancia.

Susceptibilidad a las enfermedades: los factores genéticos influyen sobre la susceptibilidad a las enfermedades; y los factores ambientales, dentro de los cuales la alimentación es el más importante, determinan cuáles individuos pueden resultar afectados de aquellos que son genéticamente susceptibles.

Por lo anterior, los científicos en nutrición se están aproximando a una nueva era en la predicción de las necesidades de nutrientes, pues se busca enmarcar las recomendaciones nutricionales dentro de un genotipo y modular respuestas para promover la expresión de genes protectores de la salud y suprimir la expresión de aquellos asociados con la muerte o con las enfermedades degenerativas (3,4,5,6,7,8,9), como los oncogenes y los protooncogenes (10). Aunque son muchos los nutrientes involucrados en la modulación de la expresión génica, este artículo revisa los mecanismos por medio de los cuales las vitaminas liposolubles modulan la transcripción y la traducción.

Modulación de la transcripción por vitaminas liposolubles

El ADN de los humanos contiene entre 30.000 y 50.000 genes, los cuales tienen la información para producir proteínas. La transcripción es el proceso mediante el cual se sintetiza una molécula de ácido ribonucleico (mARN), de una sola cadena, a partir de la molécula de ADN de doble cadena. El mARN migra posteriormente al ribosoma donde se traduce este mensaje para que se produzca la proteína codificada por el gen.

En el ADN cada gen posee una secuencia con el código para producir una proteína, además de una región promotora (P) donde se unen los factores generales de transcripción y la enzima ARN polimerasa, para empezar la transcripción; y una región estimuladora (E), donde se unen los factores específicos de transcripción que impulsan o deprimen la transcripción del gen. La región estimuladora es el principal blanco de

los nutrientes que una vez en contacto con el ADN nuclear, pueden modular la expresión del gen (11).

Vitamina A

La forma activa para la transcripción de la vitamina A es el ácido retinoico (AR), que viaja por el plasma unido a la proteína ligadora de retinol (RBP) y en las células blanco difunde a través de la membrana plasmática; en el citosol se transporta hasta el núcleo unido a la proteína ligadora de ácido retinoico celular (CRABP) (12).

Una vez en el núcleo el AR se une como ligando a dos tipos de receptores: receptores de retinoides (RXR) y receptores de ácido retinoico (RAR), ambos pertenecientes a la superfamilia de receptores nucleares, y estructuralmente similares a los receptores que ligan las hormonas esteroideas y tiroideas. Estos receptores presentan estructuras en dedos de cinc que les permiten la unión al ADN (13).

El ligando específico de los RAR son todos los isómeros *trans* de ácido retinoico (*all trans AR*) y el isómero *9 cis* (*9 cis AR*). El ligando específico de los RXR es la forma *9 cis*. El isómero que predomine en el medio celular determinará el complejo a formar, de tal manera que si la concentración de *all trans* es mayor, predominará el complejo con el receptor RAR (14,15,16).

Una vez se forma el complejo ligando-receptor, se deben unir como dímeros (dos receptores con dos ligandos) y en esta forma se adhieren al elemento de respuesta (ER) de la región promotora, adyacente al sitio de inicio de la transcripción en el ADN, para activar la expresión de un gen.

Las formas diméricas pueden ser homodímeros, RAR-RAR o RXR-RXR o heterodímeros, RAR-RXR. También se pueden formar heterodímeros con receptores que tienen como ligando la vitamina D y en ese caso el dímero será RXR-VDR, o con receptores de la hormona tiroidea y se formará RXR-TR. Todos los heterodímeros se ligan más fácilmente a los ER

y tienen mayor afinidad por aquellos con secuencias repetidas de AGGTCA y separadas por 1, 2, 3, 4 ó 5 pares de bases. Los ER se han denominado DR1, DR2, DR3, DR4 y DR5 según el número de pares de bases que separen las secuencias AGGTCA; estos ER son afines a los siguientes dímeros:

DR1: RXR-RXR

DR2: RAR-RAR

DR3: RXR-VDR

DR4: RXR-TR

DR5: RXR-RAR que es el ER más común y su efecto de unión predomina sobre los DR1 y DR2.

En las células, los receptores se expresan dependiendo de la cantidad y tipo de isómero que ingrese como ligando, si llega *all trans* AR, se aumentará la expresión de RAR que preferencialmente formará heterodímeros con RXR por lo que se transcribirán genes con ER tipo DR5. Por el contrario, un exceso de vitamina D, aumentará la expresión de receptores VDR, y primarán los heterodímeros RXR-VDR y la respuesta de genes con ER DR3. Por lo anterior el estado nutricional con relación a un nutriente ó a su consumo en la dieta, pueden modular la transcripción de genes (17, 18).

Se conocen más de 50 genes que requieren del ácido retinoico (AR) para su expresión. Si se forma RXR-RXR, que se une al ER tipo DR1, se estimula la expresión de la proteína ligadora de retinoides celular II (CRBP II), la proteína ligadora de ácido retinoico II (CRABP II), la fosfoenol piruvato carboxilasa, (PEPCK), la hormona paratiroidea (PTH), y la apo A II.

El homodímero RAR-RAR que se une al ER tipo DR2, estimula la expresión de los genes, CRBP I y CRABP II.

También se pueden formar heterodímeros RXR-RAR que se unen a genes con ER DR5, esta unión estimula la expresión de los genes: alcohol deshidrogenasa,

receptor adrenérgico B1 y RAR; así el AR controla la síntesis y el catabolismo de su receptor lo que le da a la vitamina el papel de reguladora de la transcripción (19).

Lo anterior demuestra como la vitamina A modula el genoma, pues aunque la estructura genética esté completa, sin mutaciones y todos los factores de transcripción estén dispuestos para expresar un gen, es la llegada del ligando, ácido retinoico, la que permite la unión de los coactivadores a la zona promotora para acetilar el ADN y permitir la acción de la RNA polimerasa.

La capacidad reguladora de la expresión génica que tiene esta vitamina le confiere un papel importante en la proliferación y diferenciación celular, especialmente interviene estimulando la división de células epiteliales cuando hay lesiones y se necesita regenerar tejidos. Esta función la cumple al estimular la expresión del gen de la carnitina descarboxilasa. También tiene la capacidad de detener la división de células cancerígenas como las de leucemia promielocítica y las de cáncer de mama, y evitar así la propagación del mal. Este papel lo cumple mediante la modulación de la expresión de genes como el de la arginasa y el de la ornitina descarboxilasa (ODC) (1).

La arginasa es la enzima encargada de convertir arginina en ornitina. La ornitina es esencial en la fase G1 del ciclo de división celular para la síntesis de poliaminas, que a su vez, son la base estructural para formar las proteínas necesarias en el crecimiento celular. Las células tumorales tienen hiperproducción de arginasa por la necesidad de producir poliaminas que respalden el crecimiento rápido. Cuando se producen células cancerígenas con acelerado crecimiento y división celular, la vitamina A disminuye la expresión de la arginasa y por lo tanto la producción de ornitina y de poliaminas, con lo cual detiene el crecimiento celular desordenado en la fase G1 del ciclo celular.

La enzima ornitina descarboxilasa (ODC) también está involucrada en la división celular y en el crecimiento

de los tejidos; se ha identificado recientemente como un protooncogen. La ODC es la enzima limitante o reguladora de la biosíntesis de poliaminas esenciales para el crecimiento celular. El AR unido a su receptor, inhibe la transcripción de esta enzima, actuando como un inhibidor del crecimiento celular descontrolado que ocurre en el cáncer. Otros mecanismos como la disminución de la duración de señales mediadas por la vía tirosina cinasa (20) y el aumento en la expresión de la p53 y de las caspasas proapoptóticas (21,22), se han asociado con la capacidad del ácido retinoico para detener el crecimiento y la proliferación de células cancerígenas, especialmente en cáncer de mama.

Vitamina D

La vitamina D, en la forma 1,25 (OH)₂ D₃, difunde a través de la membrana plasmática y en el citosol se une a una proteína ligadora de Vitamina D celular (CVDBP), posteriormente entra al núcleo donde se une al receptor (VDR) que pertenece a la superfamilia de receptores esteroideos (23). Una vez se unen ligando y receptor (VD-VDR), el complejo forma dímeros principalmente con el receptor de retinoides (RXR) o con el receptor de la hormona tiroidea (TR), dependiendo de la concentración de vitamina A que se encuentre en el medio. Formado el heterodímero RXR-VDR, se liga al ER de la vitamina D (VDRE) en el gen blanco, este elemento es del tipo DR3 ya que contiene secuencias TGGTCA separadas por tres pares de bases (24,25). El ácido retinoico regula la expresión de sus receptores, por lo tanto ante una deficiencia de vitamina A se disminuye la expresión génica de RXR y por lo tanto la disponibilidad de este receptor para unirse al VDR, de manera que no solo estaría afectada la transcripción regulada por la vitamina A, sino también la expresión génica mediada por vitamina D; éste es un claro ejemplo de interacción entre micronutrientes (26).

El VDR se ha encontrado en 34 tipos de células diferentes, lo que quiere decir que es un componente nuclear universal; esto se debe posiblemente a la

necesidad que tienen todas las células de movilizar calcio para la señalización intracelular (segundo mensajero).

Por la variedad de genes que son transcripcionalmente modulados por la vitamina D, (tabla 1) se puede concluir que esta vitamina no solo interviene en el metabolismo óseo (27, 28, 29, 30), sino en la respuesta inmunológica, en la producción de energía, en la señalización intracelular y en la protección celular contra el daño por metales pesados (31). Actualmente se asocia su deficiencia con diferentes tipos de cáncer (32) como el de mama (33), el de piel (34), el de próstata (35) y el de ovario (36).

Vitamina E

La vitamina E, descubierta desde 1922, es claramente identificada por su capacidad antioxidante y su función estabilizadora de membranas; actualmente se ha encontrado que además tiene funciones no antioxidantes relacionadas con la señalización celular y la expresión de genes (38,39). Los estudios se han realizado principalmente con la forma α -tocoferol (40,41) y su papel más destacado en expresión génica, se asocia con la capacidad que tiene de disminuir la disponibilidad y los efectos deletéreos del factor nuclear $k\beta$ (NF- $k\beta$) (42). Este factor, que normalmente se encuentra en el citosol de la célula, está conformado por dos unidades: el factor nuclear propiamente dicho (NF- $k\beta$) y un factor inhibidor ($Ik\beta$) al cual se mantiene unido formando el complejo NF $k\beta$ - $Ik\beta$.

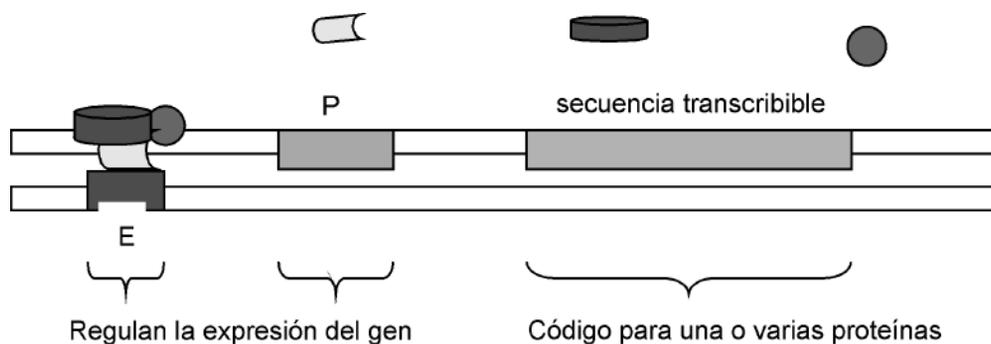
Cuando la célula está sometida a situaciones de estrés oxidativo, por sobreproducción de sustancias reactivas del oxígeno (ROS) o por lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) o por incremento en la producción de citocinas, aumenta la producción de protein cinasa C que fosforila al inhibidor $Ik\beta$ del complejo NF $k\beta$ - $Ik\beta$ (43). Esta fosforilación permite la disociación del complejo y la liberación del FN $k\beta$. Una vez liberado, el factor nuclear se trasloca al núcleo donde interactúa con su elemento de respuesta

Tabla 1
Expresión génica mediada por Vitamina D (37)

Efecto en el gen	Evidencia de regulación de la producción de RNAm	Evidencia de regulación de la producción de RNAm y acción transcripcional	Evidencia de regulación de la producción de RNAm, acción transcripcional y presencia de VDRE en el gen
Aumenta la expresión	Fosfatasa alcalina ATP sintasa Anhidrasa carbónica Citocromo oxidasa Fibronectina Glicer aldehído 3 P deshidrogenasa Proteínas de choque térmico IL 1 y 6 Metalotioneína Bomba de Ca Prolactina	PKC Anhidrasa carbónica Calbindina renal	Calbindina intestinal Osteocalcina Osteopontina Proteína Matrix GLA
Inhibe o disminuye la expresión	Receptor de Transferrina Hidroxilasa 1 IL2 IF γ	Histona H4 TNF α	PTH Colágeno tipo I

Figura 1. Estructura básica del gen: región estimuladora (E), región promotora

(P), zona de transcripción. Interacción de los micronutrientes con la región estimuladora Vitamina A: Vitamina E: Vitamina D:



($k\beta$ ER). La unión FN $k\beta$ - $k\beta$ ER estimula la expresión de moléculas de adhesión, de la proteína quimiotáctica de monocitos y del factor estimulante de colonias; con esta respuesta se altera la función inmunológica, se promueven procesos inflamatorios y se predispone a la formación de ateroma.

Se cree que el mecanismo por el cual la vitamina E inhibe la respuesta celular al NF $k\beta$, es mediante el aumento en la producción de la enzima fosfatasa A2 que desfosforila el I $k\beta$; mientras el inhibidor esté desfosforilado, permanece unido al NF $k\beta$ y le impide la traslocación al núcleo por lo tanto se interrumpe la respuesta inflamatoria. Con base en lo anterior, el papel protector de la vitamina E en la enfermedad cardiovascular y en la respuesta inflamatoria se debe, además de su capacidad antioxidante, a la modulación de la expresión de genes por el NF $k\beta$ (42).

De otra parte, se ha encontrado que la vitamina E entra al núcleo y se une a un factor de transcripción que requiere α tocoferol para inducir la transcripción de genes con elemento de respuesta a los antioxidantes (ARE); de esta forma, estimula la expresión de genes que modulan el estado redox intracelular (44).

Entre los genes que modula esta vitamina se encuentran el de la proteína de transferencia de α tocoferol, α TTP, que transfiere el α tocoferol desde el quilomión remanente hacia las VLDL nacientes en el hígado, para su posterior distribución en los tejidos extrahepáticos, el del procolágeno I, los de los receptores barredores de LDL oxidadas (oxLDL-SR), el de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), el de la sintasa de óxido nítrico (NOsintasa) y el de la ciclooxigenasa 2 (COX2). La intervención del α tocoferol en la expresión de estos genes, explica el importante papel protector que tiene en el sistema cardiovascular, pues incrementa la relajación del endotelio, limpia la célula de sustancias oxidadas, lo que impide la formación de células espumosas, disminuye la producción de prostaglandinas como la PGE2 y evita la adhesión

y la proliferación de células en los sitios de inflamación, contribuyendo por todos estos mecanismos a disminuir la placa ateromatosa (45).

Vitamina K

La evidencia que se tiene sobre la Vitamina K y la expresión génica explica su papel a nivel postraduccional. La traducción es el proceso mediante el cual el mRNA, que lleva al ribosoma la información en tripletas de bases nitrogenadas (codones), que codifican para un amino ácido, se traduce en proteína. La vitamina K interviene en la edición final de las proteínas Gla que han sido traducidas en el ribosoma (46). Las principales funciones de estas proteínas tienen que ver con la formación de la matriz ósea y la mineralización de huesos y la coagulación sanguínea (47,48,49).

Las proteínas Gla se caracterizan por ser ricas en ácido glutámico y ser quelantes de calcio; la unión del Ca^{++} con este tipo de proteínas depende del contenido de grupos carboxilo (COO^-), que posibilitan la interacción con el catión. Después de que estas proteínas se sintetizan en el ribosoma, en su edición requieren una fuerte carboxilación que les permita ser funcionales. La carboxilación de las proteínas Gla es dependiente de vitamina K; cuando hay deficiencias de esta vitamina la expresión de la proteína Gla no es completa, se produce una proteína sin grupos carboxilo que no es capaz de ligar calcio y por lo tanto no es funcional; por esta razón la deficiencia de vitamina K, especialmente en la forma filoquinona, se ha asociado con la pérdida de la densidad mineral, con osteoporosis y con problemas de la coagulación (50,51).

Como conclusión, todas estas interacciones entre los nutrientes y el ADN obligan a pensar en la capacidad que tienen los nutrientes para modular el aparato genético y en la necesidad de entender el papel de la alimentación como un elemento que puede potenciar o prevenir enfermedades y un factor determinante en el curso de la vida.

Referencias

1. Berdanier, C. Nutrient-gene interactions. *Nutr Today*. 2000;35:8-17.
2. Vernon Y. Good nutrition for all: challenge for the nutritional sciences in the new millennium. *Nutr Today*. 2001;6:6-16.
3. Luong KV, Nguyen LT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Med Chem*. 2006;13:2443-7.
4. Krause W. Skin diseases in consequence of endocrine alterations. *Aging Male*. 2006;9:81-95.
5. Eelen G, Verlinden L, De Clercq P, Vandewalle M, Bouillon R, Verstuyf A. Vitamin D analogs and coactivators. *Anticancer Res*. 2006;26:2717-21.
6. Taketani Y, Yamamoto H, Takeda E, Miyamoto K. Vitamin D and phosphate metabolism;relationship with aging-regulating gene. *Clin Calcium*. 2006;16:53-8.
7. Campbell SE, Stone WL, Lee S, Whaley S, Yang H, Qui M, et al. Comparative effects of RRR-alpha and RRR-gamma-tocopherol on proliferation and apoptosis in human colon cancer cell lines. *BMC Cancer*. 2006;17:6-13.
8. Doraiswamy PM, Xiong GL. Pharmacological strategies for the prevention of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:1-10.
9. Kamali F, Pirmohamed M. The future prospects of pharmacogenetics in oral anticoagulation therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:746-51.
10. Norman HA, Go VL, Butrum RR. Review of the International Research Conference on Food, Nutrition, and Cancer. *J Nutr*. 2004;134:3391S-3S.
11. Gohil K. Functional genomics identifies novel and diverse molecular targets of nutrients in vivo. *Biol Chem*. 2004;385:691-6.
12. Ross, C. Vitamin A and carotenoids. In: *modern nutrition in health and disease*. Shils M, Shike M. 10 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006;p.351-75.
13. Li G, Yin W, Chamberlain R, Hewett-Emmett D, Roberts JN, Yang X, et al. Identification and characterization of the human retinoid X receptor alpha gene promoter. *Gene*. 2006;372:118-27.
14. Calleja C, Messaddeq N, Chapellier B, Yang H, Krezel W, Li M, et al. Genetic and pharmacological evidence that a retinoic acid cannot be the RXR-activating ligand in mouse epidermis keratinocytes. *Genes Dev*. 2006;20:1525-38.
15. Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol*. 2006;66:606-30.
16. Smith S, Lee M, Thomas WD, Kavallaris M, Norris M, Haber M, et al. The estrogen-responsive B box protein is a novel regulator of the retinoid signal. *J Biol Chem*. 2006;281:18246-56.
17. Soprano DR, Soprano K. Role of RARs and RXRs in mediating the molecular mechanism of action of vitamin A. In: Zemleni J, Daniel H. *Molecular nutrition*. London: CABI Publishing; 2003;p.135-50.
18. Bourel M, Ardaillou R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Bull Acad Natl Med*. 2006;190:9-22.
19. McCaffery P, Andreola F, Giandomenico V, De Luca L. Vitamin A and gene expresión. In: Moustaid-Moussa N, Berdanier C. *Nutrient-Gene interactions in health and disease*. Washington: CRC Press; 2001;p. 286-319.
20. Tighe AP, Talmage DA. Retinoids arrest breast cancer cell proliferation: retinoic acid selectively reduces the duration of receptor tyrosine kinase signaling. *Exp Cell Res*. 2004;301:147-57.
21. Mrass P, Rendl M, Mildner M, Gruber F, Lengauer B, Ballaun C, et al. Retinoic acid increases the expression of p53 and proapoptotic caspases and sensitizes keratinocytes to apoptosis: a possible explanation for tumor preventive action of retinoids. *Cancer Res*. 2004;64:6542-8.

22. Crowe DL, Chandraratna RA. A retinoid X receptor (RXR)-selective retinoid reveals that RXR-alpha is potentially a therapeutic target in breast cancer cell lines, and that it potentiates antiproliferative and apoptotic responses to peroxisome proliferator-activated receptor ligands. *Breast Cancer Res.* 2004;6:R546-55.
23. Holick M. Vitamin D. In: *modern nutrition in health and disease*. Shils M, Shike M. 10 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006;p. 376-95.
24. Vupputuri MR, Goswami R, Gupta N, Ray D, Tandon N, Kumar N. Prevalence and functional significance of 25-hydroxyvitamin D deficiency and vitamin D receptor gene polymorphisms in Asian Indians. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1411-9.
25. Terpstra L, Knol DL, Van Coeverden SC, Delemarre-van de Waal HA. Bone metabolism markers predict increase in bone mass, height and sitting height during puberty depending on the VDR Fok1 genotype. *Clin Endocrinol.* 2006;64:625-31.
26. Jones G, Strugnell SA, DeLuca H. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998;78:1193-1231.
27. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1689S-96S.
28. Thijssen JH. Gene polymorphisms involved in the regulation of bone quality. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22:131-9.
29. Cusack S, Molgaard C, Michaelsen KF, Jakobsen J, Lamberg-Allardt CJ, Cashman KD. Vitamin D and estrogen receptor-alpha genotype and indices of bone mass and bone turnover in Danish girls. *J Bone Miner Metab.* 2006;24:329-36.
30. Leathers VL, Linse S, Forsen S, Norman AW. Calbindin D28K, a 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-induced calcium-binding protein, binds five or six Ca²⁺ ions with high affinity. *J Biol Chem.* 1990;265:2784-7.
31. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1717S-20S.
32. Harnett MM, Goodridge HS. Crecimiento celular, diferenciación y cáncer. En: Baynes JW, Dominiczac MH. *Bioquímica médica*. 2 ed. Madrid: Elsevier; 2006;p. 593-602.
33. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1721S-4S.
34. Bikle DD. Vitamin D and skin cancer. *J Nutr.* 2004;134:3472S-8S.
35. Peehl DM, Shinghal R, Nonn L, Seto E, Krishnan AV, Brooks JD, et al. Molecular activity of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in primary cultures of human prostatic epithelial cells revealed by cADN microarray analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;92:131-41.
36. Jiang F, Bao J, Li P, Nicosia SV, Bai W. Induction of ovarian cancer cell apoptosis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ through the down-regulation of telomerase. *J Biol Chem.* 2004;279:53213-21.
37. Norman AW, Collins ED. Vitamin D and gene expression. In: Moustaid-Moussa N, Berdanier C. *Nutrient-Gene interactions in health and disease*. Washington: CRC Press; 2001;p. 349-92.
38. Traber M. Vitamin E. En: *modern nutrition in health and disease*. Shils M, Shike M. 10 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006;p.396-411.
39. Gropper S, Smith J, Groff J. The fat-soluble vitamins. In: *advanced nutrition and human metabolism*. 4 ed. New York: Thompson Wadsworth, 2005;p. 325-68.
40. Halliwell B, Rafter J, Jenner A. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *Am J Clin Nutr.* 2005;81:268S-76S.
41. Azzi A, Gysin R, Kempna P, Munteanu A, Villacorta L, Visarius T, et al. Regulation of gene expression by alpha-tocopherol. *Biol Chem.* 2004;385:585-91.
42. Meydani SN, Claycombe KJ. Vitamin E and gene expression. In: Moustaid-Moussa N, Berdanier C. *Nutrient-Gene interactions in health and disease*. Washington: CRC Press; 2001; p. 393-424.

44. Gimeno A, Zaragoza R, Vina JR, Miralles VJ. Vitamin E activates CRABP-II gene expression in cultured human fibroblasts, role of protein kinase C. *FEBS Lett.* 2004;569:240-4.
45. Baynes JW. Oxígeno y vida. En: *Bioquímica médica*. Baynes JW, Dominiczac MH. 2 ed. Madrid: Elsevier; 2006; p. 504-10.46. Mardla V, Kobzar G, Samel N. Potentiation of antiaggregating effect of prostaglandins by alpha-tocopherol and quercetin. *Platelets.* 2004;15:319-24.
47. Suttie J. Vitamin K. In: *modern nutrition in health and disease*. Shils M, Shike M. 10 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006;p. 412-25.
48. Ryan-Harshman M, Aldoori W. Bone health. New role for vitamin K? *Can Fam Physician.* 2004;50:993-7.
49. Booth SL, Broe KE, Peterson JW, Cheng DM, Dawson-Hughes B, Gundberg CM, et al. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4904-9.
50. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Bean J, Elliot JG. Vitamin K, bone turnover, and bone mass in girls. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1075-80.
51. Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: the Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study. *Am J Med.* 2004;117:549-55.
52. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Effects of vitamin K2 on osteoporosis. *Curr Pharm Des.* 2004;10:2557-76.