



Facultad de Medicina  
Grado en Nutrición Humana y Dietética

Trabajo de Fin de Grado

---

**IMPACTO DE LA NUTRICIÓN EN LOS MECANISMOS  
EPIGENÉTICOS RELACIONADOS CON LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

---

Curso 2024/2025  
Autora: Judith Pascual María  
Tutora: Lucía Cidores González

## RESUMEN

La epigenética ha surgido como una herramienta fundamental para entender cómo factores ambientales, como la dieta, pueden influir en la expresión génica sin cambiar la secuencia del ADN. En el contexto de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, estos mecanismos adquieren una gran relevancia al participar en procesos de neuroinflamación, plasticidad sináptica y deterioro cognitivo. El presente trabajo realiza una revisión bibliográfica centrada en el papel que llevan a cabo los nutrientes y patrones dietéticos con acción epigenética en la prevención y progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Se describen los principales mecanismos epigenéticos implicados (metilación del ADN, modificaciones de histonas y regulación por ARN no codificantes) y su conexión con los procesos fisiopatológicos de la enfermedad. Además, se analizan los efectos de diferentes compuestos como los ácidos grasos omega-3, las vitaminas del grupo B y los polifenoles, así como los beneficios observados con dietas como la mediterránea, MIND o DASH.

Los resultados sugieren que las intervenciones nutricionales podrían provocar cambios epigenéticos beneficiosos y potencialmente reversibles, lo que ofrece nuevas oportunidades en cuanto a la prevención de la enfermedad. Si bien la mayoría de las investigaciones en este campo son preclínicas, la epigenética nutricional surge como una opción prometedora para desarrollar enfoques personalizados de prevención.

**Palabras clave:** Epigenética, Enfermedad de Alzheimer, Nutrición, Ácidos grasos omega-3, Polifenoles, Vitaminas del grupo B, Dieta mediterránea, Prevención, Metilación del ADN, epigenética nutricional.

## ABSTRACT

Epigenetics has emerged as a fundamental tool for understanding how environmental factors, such as diet, can influence gene expression without altering the DNA sequence. In the context of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, these mechanisms become highly relevant due to their role in neuroinflammation, synaptic plasticity, and cognitive decline. This paper presents a literature review focused on the role of nutrients and dietary patterns with epigenetic action in the prevention and progression of Alzheimer's disease. The main epigenetic mechanisms involved (DNA methylation, histone modifications, and regulation by non-coding RNAs) are described, along with their connection to the pathophysiological processes of the disease. Additionally, the effects of various compounds such as omega-3 fatty acids, B vitamins, and polyphenols are analyzed, as well as the benefits observed from diets such as the Mediterranean, MIND and DASH.

The findings suggest that nutritional interventions could induce beneficial and potentially reversible epigenetic changes, offering new opportunities for disease prevention. Although most research in this field is preclinical, nutritional epigenetics emerges as a promising option for developing personalized prevention strategies.

**Keywords:** Epigenetics, Alzheimer's disease, Nutrition, Omega-3 fatty acids, Polyphenols, B vitamins, Mediterranean diet, Prevention, DNA methylation, Nutritional epigenetics.

## Glosario de abreviaturas

- A $\beta$ : Beta-amiloide
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- ANK1: Ankyrin 1
- APP: Amyloid Precursor Protein
- ARN: Ácido ribonucleico
- BACE1: Beta-site APP Cleaving Enzyme 1
- BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor
- DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension
- DHA: Ácido docosahexaenoico
- DNMT: DNA methyltransferase
- EA: enfermedad de Alzheimer
- EGCG: Epigalocatequina-3-galato
- EPA: Ácido eicosapentaenoico
- GDNF: Glial cell line-derived neurotrophic factor
- HDAC: Histone Deacetylase
- lncARN: ARN largo no codificante
- MAPT: Microtubule – Associated Protein Tau
- MiARN: microARN
- MIND: Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay
- MMSE: Mini-Mental State Examination
- PSEN1 / PSEN2: Presenilina 1 / Presenilina 2
- SAM o SAMe: S-adenosilmetionina
- Tau: Proteína Tau
- TREM2: Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2

## Índice

1. Introducción y justificación .....	5
1.1 Definición y relevancia de la epigenética en la salud y en la enfermedad.....	5
1.2 Importancia de la epigenética en el contexto de enfermedades neurodegenerativas.....	6
1.3 Objetivos del trabajo.....	6
2. Metodología.....	7
2.1 Diseño del trabajo .....	7
2.2 Bases de datos utilizadas y estrategia de búsqueda .....	7
2.3 Criterios de inclusión y exclusión de estudios.....	8
2.4. Selección y análisis de la información .....	8
3. Desarrollo .....	9
3.1 Marco teórico .....	9
3.2 Epigenética y enfermedad de Alzheimer.....	11
3.3 Papel de la nutrición en la regulación epigenética y el Alzheimer .....	15
4. Resultados.....	31
4.1 Impacto de micronutrientes en modificaciones epigenéticas .....	31
4.2 Evidencia de la relación entre patrones dietéticos y prevención del Alzheimer. .	31
4.3 Potencial de reversión de marcas epigenéticas en modelos experimentales....	32
5. Discusión .....	32
5.1 Comparación entre diferentes enfoques dietéticos .....	32
5.2 Limitaciones de los estudios disponibles .....	33
5.3 Implicaciones clínicas y futuras líneas de investigación.....	33
6. Conclusiones .....	34
6.1 Importancia de la epigenética en la prevención del Alzheimer.....	34
6.2 Rol de la nutrición en la prevención y manejo del Alzheimer .....	34
6.3 Perspectivas de la epigenética nutricional en la neurodegeneración .....	35
7. Bibliografía.....	36
8. Anexos.....	42

## 1. Introducción y justificación

La creciente incidencia de enfermedades neurodegenerativas, particularmente el Alzheimer, es indicativa del gran reto que constituye a nivel de salud pública el envejecimiento global de la población.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2021, 57 millones de personas sufrían de demencia en todo el mundo, siendo el Alzheimer la enfermedad representativa de entre un 60% y un 70% de los casos, además, se estima que la cifra aumenta alrededor de 10 millones de casos anualmente [1].

En el Informe Mundial sobre el Alzheimer publicado en 2023, por Alzheimer's Disease International, se ha establecido que la cifra de casos aumente a 78 millones en 2030 y a 139 millones en 2050 [2].

A pesar de los progresos en el diagnóstico y el tratamiento, no se cuenta con una cura definitiva, lo que ha aumentado el interés por el desarrollo de estrategias preventivas.

La epigenética ha surgido como un nexo entre el ambiente, principalmente en cuanto a la alimentación, y la regulación génica relacionada con la neurodegeneración.

Este trabajo se fundamenta en la necesidad de entender cómo los factores nutricionales pueden modificar el epigenoma, influyendo en la aparición o el avance de enfermedades como el Alzheimer. La opción de que ciertas modificaciones epigenéticas tengan la posibilidad de ser reversibles impulsa el interés por actuar desde las etapas iniciales o tempranas, a través de hábitos alimentarios adecuados.

### 1.1 Definición y relevancia de la epigenética en la salud y en la enfermedad.

La epigenética es la disciplina que investiga las variaciones en la expresión de los genes que no requieren modificaciones en la secuencia del ADN. Estos cambios son reversibles, pueden ser transmitidos y están afectados por factores ambientales como la alimentación, sustancias tóxicas, estrés, ejercicio o la edad [3].

Los principales mecanismos epigenéticos abarcan la metilación del ADN, la modificación de histonas y la regulación por microARNs.

Su importancia clínica está en aumento, ya que está involucrada en la evolución y avance de diversas enfermedades no transmisibles como: cáncer, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, autoinmunes y neurológicas [4].

Asimismo, entender los perfiles epigenéticos facilita la identificación de biomarcadores de riesgo y la creación de estrategias preventivas y terapéuticas individualizadas.

## 1.2 Importancia de la epigenética en el contexto de enfermedades neurodegenerativas.

La epigenética tiene una función fundamental en la regulación de genes que son responsables de actividades neuronales como la memoria, la plasticidad sináptica y la reacción frente al estrés. En el marco de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson, se ha demostrado que alteraciones en los procesos epigenéticos favorecen un deterioro progresivo del sistema nervioso, produciéndose grandes impactos en la expresión de genes estrechamente relacionados con la inflamación, la neurogénesis y la viabilidad celular [5].

Existen recientes investigaciones que señalan que, estos cambios epigenéticos no son simples antecedentes de los síntomas clínicos, sino que son influenciables por factores externos como la alimentación, el estrés o el envejecimiento [5,6]. Todo ello remarca la importancia de convertir el epigenoma en un objetivo terapéutico interesante, puesto que la reversibilidad de este podría facilitar enfoques hacia una intervención precoz. El conocimiento de los mecanismos amplía la información sobre el origen de estas enfermedades y brinda nuevas posibilidades para la prevención y el tratamiento individualizados [6].

## 1.3 Objetivos del trabajo

### Objetivo principal:

Analizar la influencia de la nutrición sobre los mecanismos epigenéticos relacionados con la enfermedad de Alzheimer, con el fin de comprender su posible valor en la prevención o modulación de la patología.

### Objetivos específicos:

- Describir los principales mecanismos epigenéticos implicados en la regulación génica del sistema nervioso y el Alzheimer.
- Estudiar la fisiopatología del Alzheimer y su relación con la alteración de los mecanismos epigenéticos.
- Identificar nutrientes y patrones dietéticos que influyen sobre las marcas epigenéticas asociadas a procesos de la enfermedad.
- Analizar la evidencia científica sobre el papel de la nutrición en la expresión epigenética en el contexto de la enfermedad.
- Evaluar el potencial de reversibilidad de marcas epigenéticas a través de la nutrición y su posible valor preventivo y para estrategias terapéuticas.

## 2. Metodología

### 2.1 Diseño del trabajo

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de tipo narrativa, cuyo objetivo es recopilar, analizar y sintetizar la evidencia científica de actualidad sobre el papel de la nutrición en la regulación epigenética y su implicación en la enfermedad de Alzheimer.

El enfoque del trabajo es cualitativo y descriptivo, buscando proporcionar una visión actualizada, comprensible y crítica de los estudios disponibles hasta la fecha. Aunque no se ha seguido un protocolo sistemático como PRISMA, se han aplicado criterios de inclusión y exclusión para asegurar la calidad de los estudios.

### 2.2 Bases de datos utilizadas y estrategia de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda de artículos basada en la evidencia científica actual, utilizando como principales plataformas científicas PubMed, Google Scholar (de forma complementaria), ScienceDirect y, en menor medida, Scopus, utilizada principalmente para verificar la relevancia de determinados artículos.

También se consultaron artículos publicados en revistas científicas, revisadas por pares, disponibles a través de plataformas como Frontier, SpringerLink, Elsevier, entre otras.

Se utilizaron filtros para priorizar estudios publicados en los últimos 10-15 años, con acceso al texto completo y con preferencia por artículos en español e inglés.

Tabla 1. Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH) utilizados para la estrategia de búsqueda.

Fuente: elaboración propia

Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS)	Medical Subject Headings (MeSH)
Epigenética	Epigenetics / Epigenomics
Enfermedad de Alzheimer	Alzheimer disease
Enfermedades neurodegenerativas	Neurodegenerative diseases
Metilación del ADN	DNA methylation
Dieta	Diet
Ácidos grasos omega-3	Fatty acids Omega-3
Vitaminas del grupo B	Vitamin B complex
Polifenoles	Polyphenols
Prevención de enfermedades	Disease prevention

Utilizándose combinaciones de las palabras clave y operadores booleanos como AND, OR, NOT, para encontrar resultados más afines a la búsqueda.

### 2.3 Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en la última década, dando prioridad a los trabajos más recientes.
- Trabajos que relacionen la nutrición, los mecanismos epigenéticos y la enfermedad de Alzheimer.
- Estudios originales en humanos, animales y modelos celulares relevantes.
- Español o inglés.

Criterios de exclusión:

- Artículos sin acceso al texto completo.
- Publicaciones duplicadas o no revisadas por pares.
- Publicaciones no relacionadas con los objetivos del trabajo

### 2.4. Selección y análisis de la información

Los artículos identificados fueron inicialmente revisados por título y resumen. Posteriormente se evaluó el texto completo para determinar la relevancia de estos respecto al objetivo principal del trabajo.

En cuanto a la bibliografía, se ha dado prioridad a revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios preclínicos, cuando la evidencia en humanos era insuficiente pero el enfoque de estos resultaba relevante y pertinente a la relación entre nutrición epigenética y enfermedad de Alzheimer.

La información extraída fue organizada por bloques temáticos (tipos de nutrientes, mecanismos epigenéticos, modelos experimentales, etc.) y se presenta de forma integrada a lo largo del desarrollo del trabajo.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron un total de 12 artículos científicos que abordaban de forma específica la relación entre mecanismos epigenéticos, enfermedad de Alzheimer y nutrición. Estos artículos fueron analizados cualitativamente, extrayendo información clave sobre los mecanismos implicados y los compuestos nutricionales estudiados.

### 3. Desarrollo

#### 3.1 Marco teórico

##### 3.1.1 Principales mecanismos epigenéticos

Los mecanismos epigenéticos se encargan de regular la expresión génica sin producir modificaciones en la secuencia del ADN y son esenciales en el desarrollo del sistema nervioso. Los de mayor relevancia son la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la regulación por ARN. Todos estos procesos están involucrados en diversos procesos cerebrales como la diferenciación neuronal, la plasticidad sináptica y la memoria.

- Metilación del ADN:

Se trata de un mecanismo por el cual se incorpora un grupo metilo a la posición 5 de una citosina del ADN, especialmente en sitios CpG (Citosina seguida de Guanina), facilitado por la enzima metiltransferasa (DNMT). Esta alteración es capaz de inhibir la transcripción de genes, especialmente cuando se presentan en regiones promotoras. En el cerebro encontraremos comúnmente tres formas destacadas de metilación: la 5-metilcitosina (mC), la 5-hidroximetilcitosina (hmC) y la metilación en sitios no-CpG (CpH, donde H= A, C, o T), asociadas a funciones como el aprendizaje y la memoria.

La metilación también cobra gran importancia en otros procesos como el imprinting genómico, cuya alteración, puede relacionarse con la aparición de trastornos del desarrollo. Por lo que este mecanismo es de gran relevancia en la aparición y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas [7].

- Modificación de histonas:

Las histonas son proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN, formando los nucleosomas. Son proteínas básicas ricas en residuos de arginina o lisina, que son aminoácidos cargados positivamente, que facilitan la compactación del ADN en el núcleo. Se trata de proteínas con posibilidad de experimentar diferentes modificaciones químicas como metilación, acetilación o fosforilación, que cambian la estructura de la cromatina, controlando el acceso a la información genética (ADN). Algunas de las marcas producidas inhiben la expresión génica, a la vez que, en cambio, otras la activan.

Estas modificaciones son cruciales para desarrollar de forma adecuada el cerebro y una desregulación en este proceso se ha asociado con alteraciones neurológicas [7].

- Regulación por microARN:

Ciertos tipos de ARN no codificantes para proteínas, como los microARNs, controlan la expresión de genes de manera postranscripcional. En general, los miARNs se unen a las regiones 3' no traducidas (3' UTR) de los ARNm diana, lo que provoca su degradación o inhibe su traducción. Dentro de este grupo algunos están directamente involucrados en la maquinaria reguladora epigenética, siendo conocidos como epi-microARNs. Una falta de regulación se ha asociado con alteraciones en el desarrollo neurológico.

Existen otro tipo de ARN no codificante, como los piARNs, que también intervienen en procesos epigenéticos asociados a la función cerebral.

Por ejemplo: si se produce una alteración en los niveles o función de diversos microARNs, se puede producir una expresión anómala de genes clave para el neurodesarrollo, asociándose a trastornos como la esquizofrenia y el autismo [7].

### 3.1.2 Factores que influyen en la epigenética: impacto ambiental y nutricional

La epigenética sirve de unión entre el entorno y la expresión génica. Diversos factores externos como la dieta, el ambiente, las experiencias tempranas y el estilo de vida pueden producir cambios en la forma de expresión de los genes a través de modificaciones epigenéticas que no inducen cambios como tal en el ADN [8,9].

Comenzando con la perspectiva nutricional, se ha demostrado que determinados nutrientes (folato, vitaminas B6 y B12 y metionina) participan de manera directa en la vía del metabolismo de 1-Carbono, fundamental para el mecanismo de metilación del ADN. La presencia o ausencia de estos compuestos puede modificar la cantidad de donadores de grupos metilo (SAM), influyendo en el silenciamiento o la activación de genes [8]. Por otra parte, el té verde o el sulforano del brócoli, por ejemplo, contienen compuestos bioactivos como el EGCG (epigalocatequina-3-galato, principal polifenol del té verde) que han evidenciado efectos directos sobre varias enzimas epigenéticas, DNMT (ADN metiltransferasa) o HDAC (histona desacetilasa), reforzando el potencial de la denominada “dieta epigenética” [8].

Simultáneamente al eje nutricional, encontramos los factores ambientales, representados principalmente por la nutrición materna, el estrés sufrido por el feto durante el embarazo o la exposición a sustancias tóxicas. Estas condiciones pueden suponer efectos de larga duración, dejando marcas epigenéticas persistentes, sobre todo si ocurre en el proceso de desarrollo embrionario [9].

Diversas investigaciones en poblaciones han mostrado que la desnutrición fetal, el bajo peso al nacer o el estrés en etapas iniciales de la vida, están asociadas a modificaciones en la metilación de genes relacionados con el metabolismo, la respuesta al estrés y el desarrollo neurológico.

Todo ello indica que el entorno no afecta solamente al epigenoma de manera temporal, sino que podría establecer vías biológicas que perduren en la etapa adulta e incluso sean heredables para las próximas generaciones [8,9].

En resumen, tanto la alimentación como el ambiente son moduladores clave del epigenoma. Por lo que, conocer y entender estos vínculos, podría ayudar tanto a explicar el origen de diversas enfermedades como a desarrollar estrategias para la prevención de estas, especialmente si tenemos en cuenta la posibilidad de reversión de muchas de las marcas genéticas [8].

### 3.2 Epigenética y enfermedad de Alzheimer

#### 3.2.1 Fisiopatología del Alzheimer: relación con los mecanismos epigenéticos y marcas asociadas.

La EA es una enfermedad neurológica que se desarrolla junto con el proceso de envejecimiento y es la más representativa en cuanto a las englobadas por la demencia a escala mundial.

Esta enfermedad está caracterizada por: el acumulo de placas de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) a nivel extracelular, la formación intracelular de ovillos neurofibrilares compuestos por la proteína tau hiperfosforilada, neuroinflamación crónica, perdida sináptica y muerte neuronal. Esto se produce principalmente en los lugares del cerebro, hipocampo y corteza cerebral, esenciales en cuanto a la memoria y los procesos cognitivos [10].

Las placas amiloides están formadas por acumulaciones del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), un fragmento proteico que se produce cuando la proteína precursora APP es cortada por las enzimas  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa. Esta vía lleva a la acumulación del péptido entre las neuronas, alterando la comunicación sináptica. No obstante, si la APP es procesada por la  $\alpha$ -secretasa, se produce un fragmento soluble ( $APP\alpha$ ) que no da lugar a  $A\beta$  y es considerado como neuroprotector.

Por otro lado, los ovillos neurofibrilares se forman en el interior de las neuronas a partir de la proteína tau hiperfosforilada. Esta excesiva adición de grupos fosfato afecta la capacidad de tau para unirse a los microtúbulos y estabilizarlos, modificando el citoesqueleto e impidiendo el transporte de nutrientes y otras moléculas esenciales.

Ambos se encuentran involucrados en la degeneración de las neuronas y en el deterioro cognitivo relacionado con la EA [11].

En cuanto a la investigación, esta siempre se había centrado en los procesos clásicos de acumulación de A $\beta$  y de tau, sin embargo, recientemente se han realizado investigaciones que demuestran que la disfunción sináptica se puede encontrar en las fases iniciales de la EA, apareciendo incluso antes de la muerte neuronal masiva o de la formación excesiva de placas, encontrándose estrechamente unida con los déficits cognitivos [12].

Por todo ello, la epigenética ha surgido como un regulador fundamental, tomando el papel de modular la expresión de los genes implicados en este proceso patológico [10,13].

Asimismo, se ha observado que los factores ambientales y el estilo de vida (estrés, obesidad, educación, etc.) son factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la EA, debido a los cambios producidos por los mecanismos epigenéticos, que se suman a los factores genéticos clásicos, como son las mutaciones en genes como: APP, PSEN1 y PSEN2, que son los genes que codifican las presenilinas, que son las subunidades catalíticas de la  $\gamma$ -secretasa), además del alelo APOE  $\epsilon$ 4 (gen de la apolipoproteína E) [13].

Los mecanismos epigenéticos que cobran importancia en la EA son principalmente: la metilación e hidroximetilación del ADN, modificaciones postraduccionales de histonas y regulación a través de ARN no codificante, sobre todo micro ARNs (miARNs) [Figura 1].

Todo esto influirá en los procesos de producción de A $\beta$ , fosforilación de tau, plasticidad sináptica y respuestas inflamatorias.

#### Metilación del ADN.

Destacan las alteraciones producidas en regiones promotoras de genes implicados en la fisiopatología de la EA:

- Hipometilación en promotores de los genes APP, BACE1 (gen que codifica para la enzima 1 de escisión de la proteína precursora amiloide del sitio beta o  $\beta$ -secretasa) y PSEN1, asociándose a una mayor producción de A $\beta$ .
- Metilación irregular de MAPT, que favorecerá la acumulación de ovillos neurofibrilares [10,12,14].

- Genes implicados en los procesos de neuroprotección e inflamación como BDNF, TREM2 y ANK1 se encuentran con cambios en los procesos de metilación e hidroximetilación en la EA [14].

Podemos detectar estas anomalías en tejidos cerebrales, sangre y líquido cefalorraquídeo, por lo que podrían tener un papel clave como biomarcadores en el diagnóstico precoz.

#### Modificaciones de histonas:

Las histonas pueden experimentar distintas modificaciones químicas, como la acetilación y la metilación. Estas modificaciones regulan la estructura de la cromatina y la posibilidad de entrada al ADN, para que se lleve a cabo el proceso de transcripción génica.

La acetilación de las histonas consiste en la adición de grupos acetilo a los residuos de lisina de sus colas. Esto reduce la carga positiva de las histonas, afloja el empaquetamiento del ADN y facilita la expresión génica.

En la EA se ha observado una reducción en la acetilación de las histonas H3 y H4 en los genes con papeles neuroprotectores, junto con un aumento en las señales epigenéticas represoras, afectando negativamente a la expresión de los genes que se relacionan con la plasticidad sináptica y la supervivencia neuronal [10,12,13].

Se puede observar también una mayor actividad de las histonas deacetilasas (HDACs), contribuyendo al patrón señalado. Por ello, a nivel clínico se ha impulsado el interés por los inhibidores de HDAC, que en modelos preclínicos han dado evidencia de ser capaces de restablecer la expresión génica, mejorar la función sináptica y reducir el deterioro de las funciones cognitivas [10,12,13].

#### Regulación por ARN no codificante:

Proceso clave en la EA, siendo esenciales los microARNs e IncARNs (ARN largos no codificantes).

MiARNs como miR-132-3p, miR-29<sup>a/b</sup>, miR-34<sup>a</sup> y miR-16, actúan en la expresión de genes asociados con los procesos de producción de A<sup>β</sup>, fosforilación de tau y neuroinflamación [10,12,13,14].

Por ejemplo, una alteración en su expresión puede producir dos efectos: activar genes patológicos o inhibir genes protectores, lo que promueve la evolución de la enfermedad.

De igual manera, los IncARN como el transcripto anti sentido BACE1-AS, estabilizan el ARNm de BACE1, aumentando su traducción y, en consecuencia, la producción de A<sub>β</sub> [13]. Aunque en general los IncARNs actúan reprimiendo la expresión génica, como refleja la Figura 1, BACE1-AS representa una excepción funcional al favorecer la traducción de un gen implicado en la fisiopatología de la EA.

Estos ARN no codificantes están siendo objeto de investigación por su potencial como biomarcadores y como posibles objetivos terapéuticos.

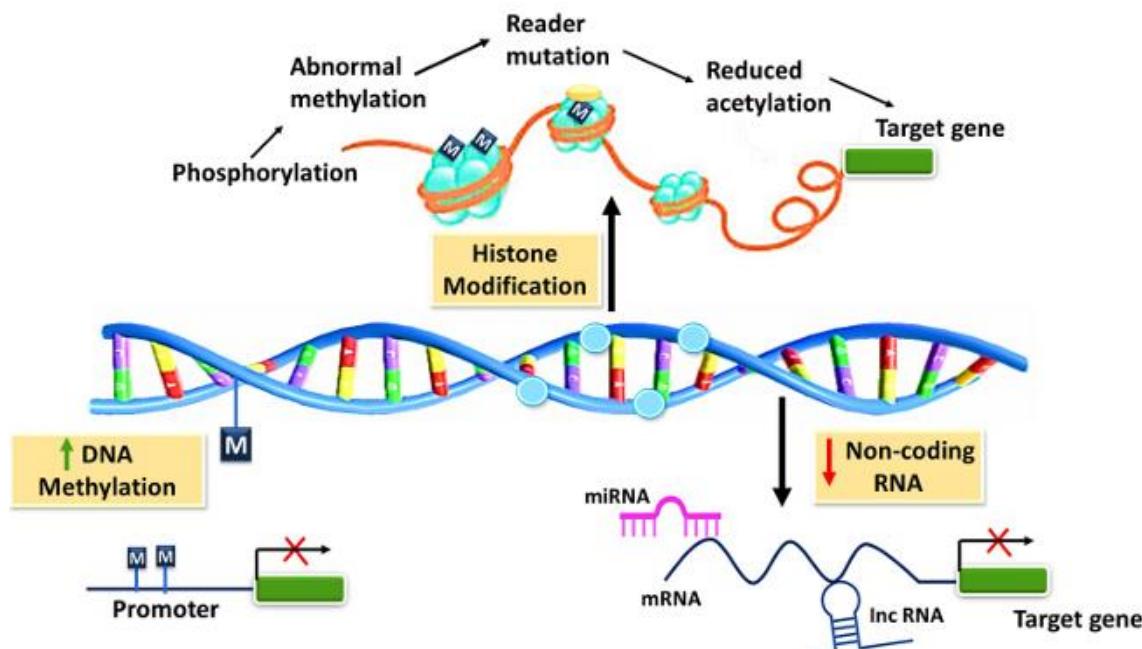


Fig. 1. Mecanismos epigenéticos implicados en la regulación de la expresión génica en la EA [14].

### 3.2.2 Enfoques terapéuticos y biomarcadores epigenéticos.

Debido a que los cambios epigenéticos tienen la posibilidad de ser reversibles, son una diana terapéutica para la EA. Se estima que diversas estrategias, enfocadas en: normalizar la metilación del ADN, modificar las marcas de histonas o regular la expresión de miARNs, pueden servir para recuperar la función sináptica y desacelerar la progresión de la enfermedad [10,12,13].

A parte de los fármacos inhibidores de la HDAC, se están explorando moduladores de la metilación y tratamientos basados en ARN que podrían utilizarse para tratar la complejidad de esta enfermedad de una forma más eficiente [12,13].

Además, también existen formas de tratamiento o intervenciones no farmacológicas, basadas en presentar entornos enriquecidos y una estimulación cerebral no invasiva, buscando conseguir efectos positivos en la epigenética neuronal [12].

A su vez, encontramos la identificación y validación de biomarcadores epigenéticos, incluyendo la metilación del ADN y perfiles de miARNs circulante, que también pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico temprano, pronóstico y monitoreo terapéutico, facilitando la individualización de los tratamientos. Sin embargo, es necesaria la realización de estudios longitudinales y multicéntricos que confirmen estos descubrimientos y su utilidad clínica [14].

### 3.3 Papel de la nutrición en la regulación epigenética y el Alzheimer

#### 3.3.1 Relación entre la dieta y los mecanismos epigenéticos (fundamento teórico general)

La epigenética nutricional es una rama de la epigenética clásica, que está incrementando su interés en nuevas investigaciones centradas, esta materia está centrada en la forma de actuar de los nutrientes, produciendo cambios en la expresión génica.

Todo ello se lleva a cabo siguiendo los mecanismos mencionados en los apartados anteriores; en la metilación del ADN hay una adición de grupos metilo a citosinas mayoritariamente en las zonas reguladoras, produciendo una activación o inhibición. A su vez las histonas son modificadas por procesos de acetilación o metilación y los ARN no codificantes inhiben la traducción de ciertos ARNm, produciendo efectos indirectos sobre la expresión génica. Estos procesos son sensibles en gran medida a factores ambientales, destacándose la dieta entre los más predominantes [15].

Uno de los mecanismos clave mediante los cuales la dieta puede modificar la expresión génica es a través del metabolismo de 1-Carbono [Figura 2]. Esta vía metabólica permite la síntesis de S-adenosilmetionina (SAM), el principal donador de grupos metilo utilizado en la metilación del ADN y de histonas, procesos fundamentales en la regulación epigenética. Tal como se muestra en la figura 2, el metabolismo de un carbono está compuesto por dos ciclos interrelacionados: el ciclo de la metionina (independiente del folato) y el ciclo del folato (dependiente del folato).

En el ciclo del folato, el folato de la dieta se transforma en dihidrofolato y posteriormente en tetrahidrofolato (THF). A través de la enzima serina hidroximetiltransferasa, que utiliza la vitamina B6 como coenzima, cataliza la conversión de THF en 5,10-metilen-THF, utilizando la serina como sustrato (que se convierte en glicina). Posteriormente, la

enzima metilen-THF reductasa (MTHFR) transforma el 5,10-metilen-THF en 5-metil-THF, utilizando como coenzima a la vitamina B2 (riboflavina).

En el ciclo de la metionina, el 5-metil-THF dona un grupo metilo a la homocisteína, convirtiéndola en metionina, gracias a la enzima metionina sintasa, que requiere vitamina B12 (cobalamina) como coenzima. La metionina obtenida entra en el ciclo para generar SAM, el principal donador de metilos que actúa en las reacciones de metilación catalizadas por DNMTs, enzimas que utilizan zinc como cofactor esencial.

Además de este ciclo principal, la homocisteína también puede ser remetilada mediante un mecanismo alternativo en el que interviene la betaína, derivada de la colina. Esta reacción está catalizada por la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa, produciendo dimetilglicina como subproducto.

En conjunto, el correcto funcionamiento de esta ruta requiere un adecuado aporte a través de la dieta de vitaminas B2, B6, B9 (folato), B12, así como colina, betaína, metionina y zinc, todos ellos nutrientes clave en la regulación epigenética. Durante procesos críticos como la concepción y el desarrollo embrionario, el metabolismo de 1-Carbono adquiere una especial importancia, ya que la metilación del ADN es dinámica y sensible a la disponibilidad de estos nutrientes, afectando a la programación epigenética a largo plazo [15].

Cuando nos encontramos en situaciones de exceso o defecto de alguno de estos compuestos, habrá un desequilibrio, siendo posible la aparición de efectos negativos y cambios en la regulación génica y la función celular [16].

## One carbon metabolism

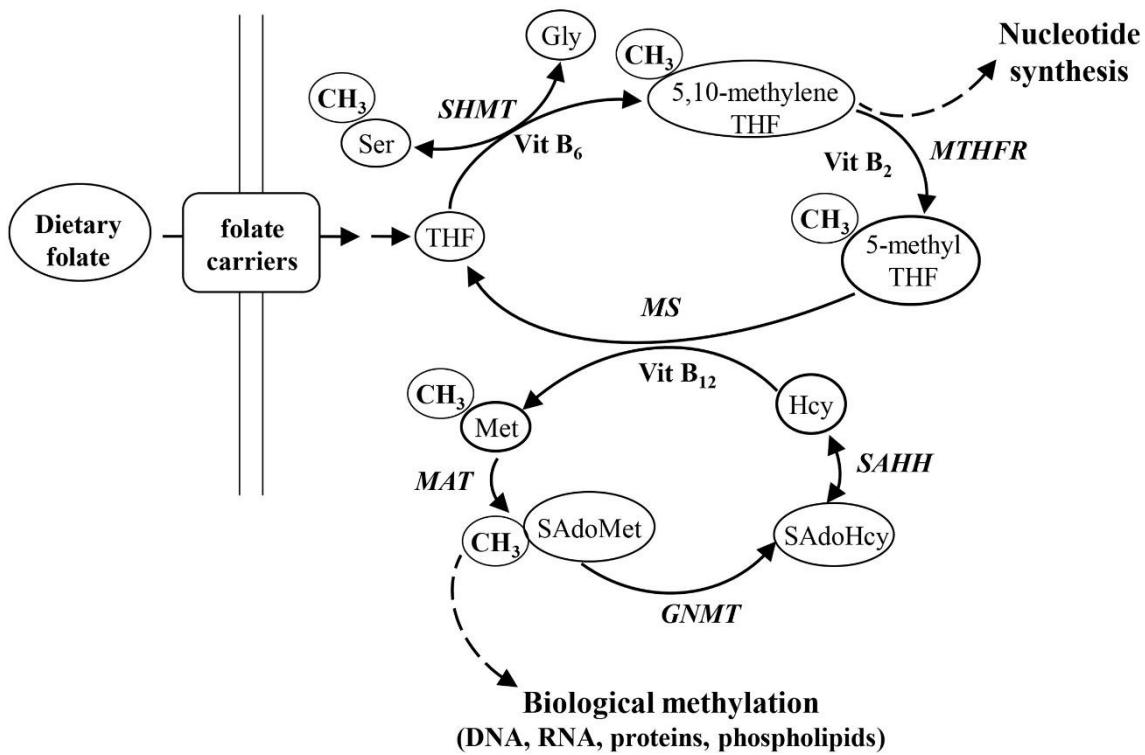


Fig. 2. Esquema simplificado del metabolismo de 1-Carbono, con las rutas del folato y la metionina y la participación de las vitaminas del grupo B (B2, B6, B9, B12), colina, betaina, metionina y zinc como cofactores clave para la síntesis de SAM, principal donador de grupos metilo en procesos epigenéticos [15].

Estos procesos no ocurren únicamente en los tejidos periféricos, existiendo evidencias del papel clave que supone la epigenética a nivel cerebral, siendo esta especialmente importante en los procesos de sinapsis, la consolidación de la memoria y la regulación emocional, todos ellos implicados en diferentes medidas en la EA.

Debido a esto, conocemos que los cambios dietéticos son capaces de influir en la expresión génica relacionada con los procesos de neuroprotección, neuroplasticidad e inflamación neuronal, afectando a la fisiopatología de la EA. En conclusión, tanto desde el punto de vista metabólico, como en el de preservación de la integridad epigenética con el paso del tiempo, es indispensable el mantenimiento de un estado de equilibrio nutricional [15,17].

Esta relación entre dieta y epigenética favorece la posibilidad de que, a la hora de implementar una intervención nutricional precoz, sirviese de ayuda en materia de prevención de enfermedades relacionadas con la cognición y el envejecimiento, como la EA [17].

Aparte de la relevancia fisiológica, las modificaciones epigenéticas provocadas por la alimentación han aumentado su interés en el contexto clínico. De acuerdo con los autores, preservar un equilibrio adecuado de los nutrientes involucrados en el metabolismo del carbono (los mencionados anteriormente), resulta fundamental para el mantenimiento de un patrón epigenético sano y evitar cambios a nivel molecular que favorezcan el desarrollo de este tipo de enfermedades [15,16].

Basándonos en lo expuesto en estos artículos, la posibilidad de alterar las marcas epigenéticas mediante intervenciones dietéticas plantea la nutrición como una herramienta de gran valor en la prevención y tratamiento de trastornos asociados a la desregulación génica [15,17].

Debido a la relación entre el metabolismo de 1-Carbono y el equilibrio epigenético, dependiente de determinados nutrientes clave, en el siguiente apartado vamos a analizar los principales nutrientes con efectos evidenciados en este contexto. Se centrará en los mecanismos por los cuales los nutrientes modifican la expresión génica y su importancia a nivel de prevención y aplicación en la EA.

### 3.3.2 Nutrientes con impacto epigenético en la neuroprotección.

#### **Ácidos grasos omega-3**

La revisión presentada por Polverino et al. (2021) destaca la relevancia de la nutrición como modulador epigenético a lo largo de la vida. En este artículo se evidencia la importancia del Omega-3 en cuanto a su capacidad de interferir en la epigenética del sistema nervioso, interviniendo en la expresión de genes importantes para la cognición y la integridad neuronal.

Se sugiere que los Omega-3 actúan sobre enzimas epigenéticas como las DNMTs y las HDACs, afectando a la disponibilidad del ADN en los procesos de la transcripción. También modifican la expresión de los miARNs, con papel en la neuroinflamación y la plasticidad neuronal [18].

Todo ello tiene gran relevancia en el envejecimiento cerebral y este tipo de enfermedades.

Diversos estudios han analizado la relación entre el consumo de omega-3 y mecanismos epigenéticos relevantes para la salud cerebral:

Un ensayo clínico realizado en 2017 por Tremblay et al. (2017) en una población de 36 sujetos con sobrepeso u obesidad, evaluó los efectos de una suplementación de 3

gramos de omega-3 diarios, incluyendo DHA y EPA, a base de aceites de pescado, durante 6 semanas. Al finalizar este periodo de intervención se observaron las diferencias en el perfil de metilación del ADN de los leucocitos.

Se incluyeron más de 850.000 sitios CpG para estudio, que revelaron importantes cambios en la metilación de diferentes genes relacionados con procesos inflamatorios, entre los que encontramos TNF e IL-6. Además, también se presentaron cambios en el metabolismo de los lípidos, causando una disminución en los niveles de triglicéridos, colesterol total y en los biomarcadores inflamatorios, y en las funciones del Sistema Inmune, concluyendo la viabilidad de la relación entre un consumo adecuado de Omega-3 y los mecanismos epigenéticos [19].

En un estudio observacional transversal en realizado en 2024 por Wu et al., con una población de más de 2000 adultos, se examinó la relación entre el consumo de Omega-3 y la aceleración de la edad biológica fenotípica o epigenética (medida del envejecimiento biológico frente a la edad cronológica), que midieron a través de “relojes epigenéticos”, basados en biomarcadores de la metilación del ADN.

Los resultados mostraron una relación positiva entre un mayor consumo de omega-3 y la disminución de la edad epigenética o una menor aceleración de esta, es decir, el envejecimiento celular era más lento. Esto sugiere que el consumo de Omega-3 podría cumplir un papel protector, al preservar la integridad cerebral un tiempo mayor y por tanto, en la prevención de la EA [20].

A nivel experimental y llevado a cabo por Beauregard et al. (2025), se está desarrollando un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y con placebo para evaluar los efectos neuroprotectores de la suplementación con omega-3 en atletas que han sufrido lesiones repetidas en la cabeza.

Aunque no encontramos resultados disponibles por el momento, remarca el importante papel que está tomando el Omega-3 en nuevas investigaciones relacionadas con funciones terapéuticas y preventivas en relación con el deterioro cognitivo, incluyendo también poblaciones jóvenes [21].

Por otro lado, encontramos un estudio llevado a cabo por Cutuli et al. (2020) en un modelo animal con ratones de edades avanzadas que presentaban degeneración colinérgica en el prosencéfalo basal, con efectos muy similares a los producidos por la EA en humanos.

Los ratones fueron suplementados con Omega-3 y se evidenciaron claras mejorías en la memoria y la plasticidad sináptica, produciéndose también una disminución en la

inflamación y el daño neuronal en el hipocampo, y un aumento de la producción neuronal [22].

No se estudiaron los cambios epigenéticos de forma directa, sin embargo, los autores proponen que estos efectos pudieran ser resultado de cambios epigenéticos provocados por la dieta. La forma en la que se produjeron los efectos, su velocidad y precisión, respaldan esta idea, encajando con otros estudios clínicos y celulares.

Cabe destacar que este estudio ayuda a comprender los mecanismos implicados, pero fue realizado en un modelo animal, por lo que los resultados no pueden ser directamente extrapolados a humanos [22].

Finalmente, Ceccarini et al. (2020), realizaron un estudio en modelos celulares y animales para comparar los Omega-3 EPA y DHA.

El objetivo de este estudio fue examinar si alguno de estos ácidos grasos afectaba a las proteínas que ayudan a las neuronas en su supervivencia y a mantenerse funcionales.

En los resultados, se evidenció que únicamente el EPA logró estos efectos, al incrementar la producción de BDNF y GDNF, vitales para la salud neuronal. Esto se relacionó con una disminución de la metilación en las áreas promotoras de estos genes, sugiriendo que el EPA estimulaba su expresión activando mecanismos epigenéticos [23].

Este estudio está basado en el Parkinson, sin embargo, es útil para la EA, ya que los mecanismos involucrados también se encuentran en esta enfermedad. En resumen, esto propone el EPA como un elemento de la dieta con un gran potencial para la protección de las neuronas, modificando el epigenoma.

Con este estudio ocurre lo mismo que con el anterior, son datos muy interesantes en cuanto a futuras líneas de investigación en humanos, pero no pueden ser extrapolados a estos.

En conjunto, los ácidos grasos omega-3 muestran un relevante potencial en la modulación epigenética asociada al envejecimiento cerebral y a la prevención del deterioro cognitivo, lo que refuerza su interés como un componente dietético de interés en estrategias preventivas para enfermedades como la EA.

### **Polifenoles y antioxidantes (EGCG, resveratrol, curcumina)**

En los últimos años, el interés por los polifenoles ha crecido de manera considerable y podemos encontrar estos compuestos de forma natural, en alimentos como el té verde, el vino tinto, la cúrcuma y los frutos rojos. Su interés se debe a la capacidad que tienen

de influir en procesos clave de la neurodegeneración, además, aunque son históricamente reconocidos por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, se está valorando actualmente su potencial para actuar sobre los mecanismos epigenéticos, convirtiéndose en compuestos prometedores en papeles preventivos para este tipo de enfermedades [24,25].

Desde el punto de vista molecular, los polifenoles pueden interactuar con diferentes enzimas epigenéticas, como DNMTs y HDACs y afectar la expresión de los microARNs.

Estos efectos hacen posible que se produzca una modificación en la expresión de los genes relacionados con la inflamación, la muerte celular o la plasticidad sináptica, procesos involucrados en la EA [24]. Además, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y tienen poca toxicidad, por lo que son muy interesantes para ser investigados como agentes neuroprotectores [25].

De esta manera, estos no solo sirven como defensa frente al estrés oxidativo, sino que también pueden tener un gran papel como moduladores epigenéticos, influyendo en el envejecimiento cerebral.

A continuación, se presentan ejemplos concretos de compuestos relevantes: EGCG, resveratrol y curcumina en combinación con vitamina C.

#### EGCG:

Es el principal polifenol que encontramos en el té verde y está muy estudiado, ya que es capaz de influir en la salud cardiovascular y en la función cerebral. En este estudio llevado a cabo por Nan et al. (2021), se analizó el impacto de la administración prolongada de EGCG en un modelo animal en ratones con EA inducida por D-galactosa y aluminio. Los resultados fueron claros; los ratones que habían recibido tratamiento presentaron una notable mejora en las pruebas de memoria y aprendizaje, junto con un incremento en los niveles de acetilación de histonas y una disminución en la expresión de HDACs.

Estos resultados indican un mecanismo epigenético claro: el EGCG funciona como un inhibidor natural de las histona desacetilasas, facilitando un aumento de la expresión de genes relacionados con la memoria y la plasticidad sináptica. Además, se notó una disminución en la acumulación de péptido A $\beta$ , un indicador clásico en la EA, respaldando el potencial terapéutico de EGCG [26].

### Resveratrol:

El resveratrol es un polifenol natural encontrado en la piel de las uvas rojas y en el vino tinto. Es reconocido por sus propiedades antioxidantes, pero también se ha relacionado con efectos epigenéticos a través de generaciones. En este estudio llevado a cabo por Izquierdo et al. (2021), se analizó el impacto de la suplementación con resveratrol en la descendencia de ratones que habían seguido una dieta rica en grasas, sobre la expresión génica y las capacidades cognitivas que había obtenido la descendencia.

Los resultados revelaron que este compuesto contrarrestó el deterioro cognitivo vinculado a la dieta materna y alteró el proceso de metilación del ADN en el hipocampo de los descendientes. Concretamente, se produjo una normalización de la metilación en genes asociados a la neuroplasticidad y el metabolismo, indicando la influencia hereditaria [27].

### Curcumina:

Es el componente activo más importante de la cúrcuma y es objeto de numerosas investigaciones por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Ha sido recientemente cuando se le ha asignado un rol epigenético. En este estudio, llevado a cabo por Khongrum et al. (2025), se ha investigado a través de un modelo celular en células neuronales humanas SH-SY5Y, comprobando si una sustancia con alto contenido en curcumina en combinación con vitamina C era eficaz frente al daño producido por un estrés oxidativo inducido.

Los resultados concluyeron que esta combinación, además de proteger a las células del daño, modificó la expresión de genes relacionados con la respuesta antioxidant y la muerte celular, mediante la regulación de la metilación del ADN. Se detectaron disminuciones en los niveles de DNMT1 y alteraciones en marcadores epigenéticos como 5-mC, respaldando la idea de que se produce una modulación epigenética de manera activa [28].

### Antioxidantes no polifenólicos - Vitamina C:

Los polifenoles han demostrado tener efectos epigenéticos sobre diversas enzimas como DNMTs y HDACs, sin embargo, existen antioxidantes como la vitamina C que podría potenciar esos efectos de manera conjunta, actuando de manera indirecta, reduciendo el estrés oxidativo, modulando la inflamación y favoreciendo un entorno estable para las células.

En el estudio realizado por Khongrum et al (2025) se administró vitamina C junto con curcumina (de la que se ha hablado en el punto anterior) a células neuronales humanas SH-SY5Y, que habían sido expuestas a estrés oxidativo. Los resultados del estudio, además de evidenciar una protección celular elevada, mostraron que se produjeron cambios en la expresión epigenética, como una disminución de DNMT1 y modificaciones en la metilación del ADN. La vitamina C no funciona como un modulador epigenético directo, pero actúa como cofactor de enzimas TET (Ten-Eleven Translocation), implicadas en la desmetilación del ADN cuya función principal es oxidar la 5mC a 5hmC, por lo que, esto junto a su capacidad antioxidante, podría ayudar a mantener un epigenoma funcional en situaciones de estrés oxidativo [28].

Por otro lado, y apoyando esta investigación, la revisión de Liu et al. (2024), resalta la manera en la que este tipo de antioxidantes naturales, incluyendo además de la vitamina C, otros como vitamina E, melatonina y carotenoides, participan en procesos neurológicos influenciados por la regulación génica como la plasticidad sináptica, la modulación de la microglía y la expresión de factores neurotróficos [29]. Estos efectos no se consideran epigenéticos, sin embargo, sí tienen consecuencias en la regulación génica relacionada con el estado de reducción y oxidación de las células.

Por último, el metaanálisis de estudios de cohortes llevado a cabo por Zhao et al. (2024), mostró que el seguir una dieta rica en estos antioxidantes está relacionado con una menor incidencia de demencia en poblaciones de edades avanzadas [30]. Aunque la investigación no estudió directamente los efectos epigenéticos, los resultados ayudan a respaldar la idea de que una cantidad adecuada de antioxidantes podría facilitar un entorno epigenético neuronal estable, mejorando la preservación de la función cognitiva.

En resumen, los polifenoles y los antioxidantes no polifenólicos son compuestos bioactivos que pueden afectar la salud cerebral con diversos mecanismos. Los primeros han evidenciado una modificación epigenética directa tanto en modelos celulares humanos como en animales, y los segundos, han mostrado su efectividad clínica en humanos y su habilidad para conservar un entorno celular estable, para mantener una expresión génica adecuada.

Es decir, una alimentación con la unión adecuada de estos compuestos, podría ser una estrategia nutricional efectiva para detener o retrasar los procesos neurodegenerativos, manteniendo íntegra la estructura del cerebro y la regulación epigenética. Sin embargo, son necesarias más investigaciones en humanos para poder determinar de manera directa la relación entre estos compuestos y la regulación epigenética, para poder reforzar estos resultados e implantarlos con papel preventivo.

## Vitaminas del grupo B (B9, B12)

La salud cerebral está estrechamente relacionada con el equilibrio molecular que regula la expresión génica asociada al funcionamiento neuronal [31].

Desde este punto de vista, las vitaminas del grupo B, especialmente la vitamina B9 (folato) y la vitamina B12 (cobalamina), cumplen un importante papel, ya que ambas están implicadas en el metabolismo de 1-Carbono, imprescindible para la producción de SAM, donador principal de metilos en la metilación del ADN [32].

Alteraciones en la disponibilidad de estas vitaminas pueden perjudicar el proceso de metilación, afectando la neurogénesis, la plasticidad sináptica y la protección ante el daño neuronal [32].

Por otra parte, altos niveles de homocisteína, aminoácido acumulado en períodos de deficiencia de vitaminas B9 y B12, se relaciona con estrés oxidativo, inflamación y toxicidad neuronal, efectos presentes en la EA [33].

A continuación, se presentan una serie de estudios que presentan esta relación desde varios ángulos como el clínico y el epigenético, facilitando la obtención de conclusiones sobre el impacto de estas vitaminas en la salud cerebral utilizando vías epigenéticas.

### Vitamina B12 (Cobalamina):

Esta vitamina tiene un papel directo en la remetilación de la homocisteína a metionina, fundamental para la producción de SAM y, por lo tanto, para la conservación de una metilación génica adecuada. De acuerdo con el Linus Pauling Institute de la Oregon State University, una falta de esta vitamina puede provocar un desequilibrio epigenético, facilitando que se produzca daño neuronal y contribuyendo a la aparición de síntomas típicos del deterioro cognitivo en ancianos [32].

En el metaanálisis llevado a cabo por Lee et al. (2024), se analizaron cinco ensayos clínicos aleatorizados y se concluyó que una suplementación con B12 y folato con una duración de al menos 6 meses, disminuyó de manera significativa los niveles de homocisteína en pacientes con EA. Aunque las mejoras cognitivas demostradas fueron menores, sobre todo en el MMSE (Mini-Mental State Examination), la disminución de este aminoácido supone un efecto beneficioso en el entorno epigenético cerebral, reestableciendo el equilibrio del metabolismo de un carbono [33].

Por otra parte, en la revisión sistemática hecha por Zhang et al. (2020), se evidenció que mayores niveles de B12 se relacionan con un mejor rendimiento cognitivo en los estudios transversales. Aunque los estudios prospectivos no fueron igual de

concluyentes, los autores remarcan que la función que cumple la B12 en el metabolismo de un carbono podría explicar el efecto neuroprotector que se produce [34].

Por último, el estudio de salud perinatal de Rodríguez-Cano et al. (2020) relaciona la falta de B12 durante el embarazo con la posibilidad de que existan modificaciones en la programación epigenética fetal, afectando a largo plazo la expresión génica de genes relacionados con la neurogénesis y el desarrollo cognitivo [35].

#### Vitamina B9 (Folato):

El folato es otro compuesto fundamental para el metabolismo de un carbono. La carencia de este afecta a la síntesis de 5-metiltetrahidrofolato, impidiendo la conversión adecuada de homocisteína a metionina, restringiendo así la disponibilidad de grupos metilo esenciales para el mecanismo de metilación del ADN. La conexión entre el folato y los mecanismos epigenéticos se ha comprobado a través de modelos experimentales e investigaciones clínicas en humanos [31].

En el artículo llevado a cabo por Srivastava et al. (2025) se muestra la asociación entre bajos niveles de folato y un mayor riesgo de deterioro cognitivo en personas mayores, aunque no estudia directamente los mecanismos epigenéticos [31].

El metaanálisis llevado a cabo por Lee et al (2024). también apoya esta relación, es decir, disminuyendo la cantidad de homocisteína mediante la suplementación con B9 y B12, se facilita la existencia de un entorno epigenético estable, ayudando a mantener una buena función cognitiva en personas con EA [33].

Por otro lado, Zhang et al. (2020), destacan que tener altos concentraciones séricas de folato están relacionadas con un rendimiento mayor en pruebas de memoria y velocidad de procesamiento, respaldando la función protectora de la vitamina B9 en la cognición [34].

Por último, y desde una perspectiva de desarrollo general, el estudio presentado por Rodríguez-Cano et al. (2020) destaca que la falta de folato durante el embarazo puede alterar la metilación de genes esenciales en el cerebro del feto, perjudicando la salud neurológica de la descendencia [35].

En conclusión, la evidencia analizada indica que ambas vitaminas, B9 y B12, están altamente involucradas en procesos epigenéticos esenciales, como la metilación del ADN. La función que cumplen dentro del metabolismo de un carbono ayuda a regular la expresión génica y son capaces de influir en el deterioro cognitivo producido a lo largo de la vida.

Aunque no todas las investigaciones nombradas tratan de manera directa los mecanismos epigenéticos, la relación evidenciada entre la carencia de estas proteínas, la acumulación de homocisteína y las alteraciones neuronales producidas, sirven de base fisiopatológica. Además, los efectos demostrados desde fases prenatales hasta el envejecimiento corroboran la idea de que a través de un consumo adecuado de vitaminas del grupo B se puede producir una “huella epigenética” duradera con impactos beneficiosos en la salud del cerebro.

### 3.3.3 Dietas con efectos epigenéticos en la prevención del Alzheimer (evidencia sobre patrones dietéticos y prevención del Alzheimer)

Recientemente, la investigación sobre nutrición y neurociencia ha mostrado un interés creciente por cómo ciertos patrones o hábitos alimentarios pueden influir en la prevención de enfermedades neurodegenerativas como EA. Además del aporte nutricional, se ha descubierto que determinadas dietas tienen la capacidad de influir en la expresión génica a través de los mecanismos epigenéticos mencionados anteriormente [36,37].

Este punto de vista nos permite entender cómo puede impactar la alimentación desde las primeras etapas de la vida, en aspectos clave del envejecimiento cerebral, la inflamación y la plasticidad sináptica. Las dietas más investigadas en este ámbito son la mediterránea, la DASH y la MIND, con base vegetal rica en compuestos bioactivos, todas ellas han demostrado tener efectos tanto a nivel clínico como molecular [38].

A continuación, se explican brevemente estas dietas y se estudia la evidencia sobre la posibilidad de efectos neuroprotectores y sobre su capacidad de modular la epigenética.

#### Dieta mediterránea:

Caracterizada por un alto consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, aceite de oliva, pescado y frutos secos, además de un consumo moderado de vino tinto y bajo en carnes rojas. Es uno de los patrones dietéticos más estudiados debido a sus efectos de prevención ante enfermedades crónicas y del sistema nervioso.

En cuanto a la epigenética, diversos estudios indican que este patrón alimentario puede inducir modificaciones en los mecanismos de metilación del ADN y expresión de microARNs vinculados con la neurogénesis y la inflamación [39].

La investigación de Kenanoglu et al. (2022), por ejemplo, demostró que una intervención con esta dieta en personas mayores ralentizó de manera significativa la edad epigenética [40].

También se ha apoyado que la dieta mediterránea podría tener efectos de programación desde el periodo de gestación, interfiriendo de manera positiva en la salud cerebral del feto mediante la modulación epigenética [38].

Por último, desde un punto de vista clínico, esta dieta se relaciona con una mejora del rendimiento cognitivo general, reduciendo la incidencia de un deterioro leve de este y el riesgo de EA. Una revisión sistemática actual demuestra que una buena adherencia a la dieta mediterránea beneficia a la memoria y las funciones ejecutivas en personas mayores [41].

#### Dieta DASH:

La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) fue ideada en principio para controlar la presión arterial, sin embargo, sus componentes ofrecen a su vez beneficios cognitivos. Esta dieta fomenta el consumo de frutas, verduras, lácteos bajos en grasas, legumbres, cereales integrales y frutos secos, por otro lado, limita la ingesta de grasas saturadas y sodio.

A pesar de que no se han encontrado investigaciones que relacionen exclusivamente y de forma directa la epigenética y la dieta DASH, muchos de los componentes de esta dieta, coinciden con la dieta mediterránea. Debido a ello, se considera la posibilidad de que los mecanismos epigenéticos que se desarrollan sean similares, sobre todo la regulación génica asociada a la inflamación, el estrés oxidativo y la plasticidad neuronal [38,39].

En el ámbito clínico, se han demostrado beneficios sobre la cognición. Basado en una revisión sistemática, los ancianos que adoptan esta dieta como patrón alimentario, obtienen un menor riesgo de padecer deterioros cognitivos, y se mejora la preservación de las funciones atencional y ejecutiva [41].

#### Dieta MIND:

La dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) es una combinación de los componentes de las dietas mediterránea y DASH, enfocándose específicamente en la salud cerebral. En este caso se incorporan los siguientes alimentos: vegetales de hoja verde, frutos rojos, frutos secos, legumbres, pescado, aceite de oliva y cereales integrales, es decir, se priorizan todos los alimentos que

contienen compuestos que hayan demostrado relación con un menor deterioro cognitivo.

Sobre los mecanismos epigenéticos, un estudio reciente analizó la manera en que este patrón alimentario puede modular la expresión génica vinculada al riesgo de demencia, utilizando los mecanismos de metilación del ADN y regulación de microARNs [42].

Además, esta dieta también incluye muchos de los nutrientes que son estudiados por su potencial epigenético, como los que hemos estudiado antes, polifenoles, omega-3 y vitaminas del grupo B [38].

Por último, la evidencia clínica es fuerte: investigaciones como la llevada a cabo por Abdala et al. (2024), concluyen que una alta adherencia a la dieta MIND podría reducir de manera significativa la tasa de deterioro cognitivo y el riesgo de EA hasta en un 53% en determinados grupos de población [41].

#### Otras estrategias dietéticas con potencial epigenético:

Además de los patrones dietéticos más investigados, hay otras intervenciones nutricionales que también han demostrado tener efectos epigenéticos prometedores en relación con la EA.

Aunque cuentan con menor respaldo clínico, la dieta cetogénica y la restricción calórica han sido estudiadas por su potencial para influir en la expresión génica a través de mecanismos moleculares relacionados con la acetilación de histonas, la activación de sirtuinas y el metabolismo neuronal energético [43].

La dieta cetogénica está basada en un alto aporte de grasas y una disminución significativa de los carbohidratos, lo que favorece que se produzcan cuerpos cetónicos, destacando el  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB), metabolito que sirve como fuente energética alternativa para el cerebro y realiza funciones epigenéticas. Según Fuso y Domenichelli (2019), el BHB actúa como inhibidor de las histona deacetilasas (HDACs), promoviendo un patrón de acetilación, que activa la expresión de genes neuroprotectores. Esta vía epigenética podría ayudar a mejorar la plasticidad sináptica, disminuir el estrés oxidativo y regular la inflamación cerebral, procesos que encontramos alterados en la EA.

Por otro lado, la restricción calórica, que consiste en reducir de manera moderada la ingesta de energía sin causar malnutrición, ha mostrado tener efectos positivos a nivel epigenético. Esta intervención puede activar la vía de las sirtuinas (SIRT1), grupo de proteínas con papeles clave en la regulación epigenética, la duración de las células y la neuroprotección. Además, la reducción del contenido calórico de la dieta se ha vinculado

con una disminución de la metilación anómala en genes proinflamatorios y con la mejora del metabolismo de las mitocondrias, lo que podría retrasar el avance del deterioro cognitivo [43].

Estas estrategias dietéticas apoyan el enfoque epigenético de la nutrición en la EA, demostrando que además de los componentes de la dieta, la organización metabólica y energética pueden afectar a diversos procesos moleculares relacionados con el deterioro cognitivo.

En conclusión, el seguimiento de patrones dietéticos como la dieta mediterránea, DASH y MIND, y otras estrategias como la dieta cetogénica o la restricción calórica, presenta efectos neuroprotectores claros a nivel clínico y molecular. Todas ellas influyen, en mayor o menor medida, en la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos. La evidencia es mayor para la dieta mediterránea, sin embargo, el hecho de la existencia de tantos elementos comunes entre estos tres patrones permite relacionarlas de manera sencilla. Estos descubrimientos remarcan el importante papel que cumple una alimentación equilibrada y adaptada. Estos descubrimientos, remarcan el importante papel que cumple una alimentación adecuada como herramienta para promover la salud del cerebro y prevenir o tratar este tipo de enfermedades siguiendo un enfoque integral y personalizado.

### 3.3.4 Reversibilidad epigenética y potencial terapéutico

La epigenética está caracterizada por los mecanismos descritos anteriormente, capaces de regular la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. Estos procesos son fundamentales para la diferenciación celular, el desarrollo del sistema nervioso y la adaptación al medio. Al contrario que las alteraciones o mutaciones genéticas, las modificaciones epigenéticas tienen una característica especial, su posibilidad de reversión. Esto implica que pueden ser modificadas por factores ambientales, como la alimentación, el estrés o el estilo de vida, creando la oportunidad de intervenir en enfermedades complejas, como la EA [7].

Que este proceso sea dinámico hace que la epigenética sea vista como un importante objetivo en contextos terapéuticos. En el caso de la EA, existe una alteración en los genes asociados a los procesos inflamatorios, el estrés oxidativo, la plasticidad sináptica y la neurogénesis. El hecho de poder ajustar estas rutas a través de intervenciones nutricionales aporta valor preventivo y terapéutico, incluso si la enfermedad ya ha comenzado [7].

### Cambios epigenéticos medibles tras intervención dietética:

Diversos estudios realizados en seres humanos y en modelos animales y celulares han evidenciado que ciertos nutrientes y patrones dietéticos son capaces de inducir modificaciones epigenéticas detectables. Un buen ejemplo de ello es el estudio llevado a cabo por Gensous et al. (2020), en el cual adultos mayores participaron durante un año siguiendo la dieta mediterránea. Se obtuvo como resultado una ralentización de la edad epigenética, con efectos particulares según la edad, el sexo y el país, indicando una influencia directa en el envejecimiento celular [39].

En el estudio clínico realizado por Tremblay et al. (2017) se concluyó que la suplementación con omega-3 generó alteraciones significativas en el mecanismo de metilación del ADN producido en leucocitos periféricos, afectando a los genes relacionados con la inflamación y la función cognitiva [19]. Este descubrimiento apoya la idea de que con una intervención nutricional adecuada se puede cambiar el entorno epigenético, incluso en personas de edad avanzada.

Por otra parte, las vitaminas B12 y B9, han demostrado tener efectos indirectos sobre la metilación, disminuyendo la homocisteína. El metaanálisis realizado por Lee et al. (2024), mostró que una suplementación de estas vitaminas disminuyó de manera significativa los niveles de homocisteína en pacientes con EA, sugiriendo un efecto restablecedor en el metabolismo epigenético [32].

### Potencial de reversibilidad epigenética con intervención nutricional:

Además de demostrar que determinados nutrientes y dietas influyen en el proceso de metilación, varias investigaciones indican que, aparte de producirse cambios medibles, también pueden ser reversibles según la intervención. El estudio de Wu et al. (2024) indicó la existencia de una relación dosis-respuesta entre la ingesta de omega-3 y una ralentización de la edad epigenética, marcador asociado al envejecimiento biológico y la salud cerebral [20].

De manera similar, la evidencia lograda en el ámbito del desarrollo fetal indica que la existencia de niveles adecuados de vitaminas B12 y B9 durante el embarazo puede influir en la programación epigenética del embrión, afectando a la expresión génica relacionada con la neurogénesis y el metabolismo [34]. La programación temprana es sensible a la nutrición y el ambiente, probando que las marcas epigenéticas son adaptables y, en consecuencia, potencialmente reversibles.

Por otro lado, la dieta mediterránea se ha asociado tanto a beneficios clínicos en ancianos como a cambios en la expresión génica relacionada con la inflamación y la

plasticidad de las neuronas, fortaleciendo la idea de que puede ejercer una función como modulador epigenético con aplicaciones terapéuticas para la EA [40].

En resumen, los resultados analizados indican que los mecanismos epigenéticos no son fijos, es decir, se pueden alterar durante el ciclo vital a través de intervenciones externas como la alimentación [7]. Esta potencial capacidad de reversibilidad epigenética supone una gran oportunidad de intervención en los procesos moleculares presentes en la EA, incluso tras la aparición de los síntomas. De esta manera, las intervenciones nutricionales podrían ser utilizadas a nivel preventivo y como potenciales estrategias terapéuticas para influir en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas mediante una reprogramación epigenética.

## 4. Resultados

### 4.1 Impacto de micronutrientes en modificaciones epigenéticas

Los estudios analizados han demostrado que ciertos micronutrientes pueden inducir cambios epigenéticos significativos en relación con la EA. En especial, los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) han demostrado tener efecto en la metilación del ADN y en la expresión de genes neuroprotectores en varios modelos animales y humanos [19 - 23]. Estos efectos producen mejoras de biomarcadores asociados a la plasticidad sináptica y al envejecimiento epigenético [20,21]. Además, compuestos como los polifenoles (EGCG, resveratrol, curcumina) se han vinculado a mecanismos epigenéticos como la inhibición de DNMTs y la regulación de microARNs, reforzando el papel neuroprotector [24 - 28]. También las vitaminas del grupo B, especialmente las vitaminas B9 y B12, han demostrado regular la metilación del ADN interviniendo en el metabolismo de un carbono, presentando efectos beneficiosos sobre los niveles de homocisteína y los marcadores cognitivos [31-35].

### 4.2 Evidencia de la relación entre patrones dietéticos y prevención del Alzheimer.

En cuanto a los patrones dietéticos, la dieta mediterránea muestra la evidencia más consistente a nivel clínico y epigenético. Estudios como el proyecto de NU-AGE muestran que su seguimiento puede provocar un rejuvenecimiento epigenético y mejorar los biomarcadores asociados a la función cognitiva [39]. Las dietas DASH y MIND, aunque cuentan con un menor respaldo epigenético directo, han demostrado beneficios clínicos en la prevención del deterioro cognitivo [38,41]. En conjunto, estas dietas presentan rasgos comunes, como su elevado contenido en frutas, verduras, grasas saludables y compuestos antioxidantes, implicando una base común de acción epigenética en la prevención de la EA [40,42]

Por otro lado, están la dieta cetogénica y la restricción calórica, que han demostrado tener efectos epigenéticos positivos en modelos experimentales, como la activación de genes neuroprotectores, aunque su evidencia en humanos aún es limitada [43].

Conjuntamente, estas estrategias dietéticas tienen la posibilidad de modular el epigenoma de forma positiva frente al deterioro cognitivo.

#### 4.3 Potencial de reversión de marcas epigenéticas en modelos experimentales

Determinados estudios presentados indican que los cambios epigenéticos no son irreversibles. Intervenciones nutricionales específicas han demostrado ser capaces de revertir patrones anómalos de metilación o provocar modificaciones beneficiosas. Por ejemplo, el consumo de omega-3 y de vitaminas del grupo B puede reducir la edad epigenética y recuperar procesos de metilación deteriorados [21,32,39]. Estos resultados ofrecen una perspectiva prometedora hacia estrategias terapéuticas basadas en la nutrición, incluso en etapas avanzadas de la enfermedad.

Con el objetivo de resumir la evidencia estudiada, se ha elaborado una tabla resumen con los estudios más relevantes incluidos en el trabajo. Se presenta información clave sobre el tipo de estudio, el modelo utilizado, el nutriente o patrón dietético evaluado, el mecanismo epigenético involucrado y los resultados más significativos relacionados con la prevención o intervención terapéutica sobre la EA (véase anexo I).

También, para facilitar la aplicación de las evidencias encontradas, se ha incluido una tabla con alimentos fuente de los nutrientes analizados, organizada por su papel en los mecanismos epigenéticos relevantes en la EA (véase anexo II).

### 5. Discusión

#### 5.1 Comparación entre diferentes enfoques dietéticos

Los resultados indican que tanto los nutrientes individuales como los patrones dietéticos globales pueden afectar la regulación epigenética asociada con la EA. No obstante, su efecto y utilidad clínica varían en alcance y profundidad. Por una parte, nutrientes determinados como los ácidos grasos omega-3, los polifenoles o las vitaminas del grupo B, especialmente las vitaminas B9 y B12, han demostrado capacidad para modular la metilación del ADN o la expresión de microARNs, proporcionando un buen enfoque para estudiar mecanismos concretos. Sin embargo, la gran parte de estos efectos ha sido demostrada en modelos preclínicos o a través de biomarcadores específicos, lo que plantea dudas sobre su impacto directo en el tejido cerebral humano.

En cambio, los patrones dietéticos, sobre todo la dieta mediterránea, han demostrado una influencia epigenética más consistente, con evidencias detectadas tanto en marcadores biológicos como en avances clínicos en la población humana. Investigaciones como la del proyecto de NU-AGE han proporcionado evidencia sobre la capacidad de estas dietas para inducir cambios epigenéticos asociados a un envejecimiento saludable. La ventaja de este enfoque integral está en la mezcla de varios nutrientes bioactivos, que producen una acción sinérgica que va más allá de una intervención puntual. Aunque este enfoque complica el aislamiento de mecanismos concretos, sí representa de manera más precisa el contexto dietético real de la población.

## 5.2 Limitaciones de los estudios disponibles

Al interpretar los resultados, es fundamental tener en cuenta las limitaciones metodológicas de los estudios analizados. En primer lugar, una gran cantidad de investigaciones con resultados epigenéticos provienen de modelos animales o celulares, donde se facilita el hecho de aislar variables, pero se complica la extrapolación de los resultados a la población humana. A pesar de que diversos estudios en humanos han aportado datos prometedores, la dificultad de acceder al tejido cerebral y las diferencias individuales complican establecer una relación clara entre dieta y cambios epigenéticos funcionales.

De la misma manera, hay limitaciones relacionadas con el diseño de las investigaciones. Numerosos estudios utilizan muestras pequeñas, no realizan un seguimiento longitudinal o no controlan de manera adecuada las variables de confusión, como podrían ser la genética, microbiota o comorbilidades existentes. Además, en estudios sobre hábitos o patrones dietéticos, las diferencias en las definiciones de adherencia, dificulta la comparación de resultados. A nivel epigenético, la ausencia de marcadores estandarizados y la limitada información sobre la duración y reversibilidad de los efectos nutricionales representa vacíos importantes.

Todo ello limita la aplicabilidad clínica de los resultados, reforzando la necesidad de investigaciones más consistentes y multidisciplinares que combinen nutrición, neurociencia y epigenética.

## 5.3 Implicaciones clínicas y futuras líneas de investigación

A pesar de las limitaciones mencionadas, la información en esta revisión permite crear hipótesis fundamentadas acerca del valor clínico de la epigenética nutricional en el contexto de la EA. El hecho de que numerosas modificaciones epigenéticas sean

potencialmente reversibles indica un posible papel terapéutico que podría incorporarse en prevención, sobre todo en fases preclínicas o en personas con un leve deterioro cognitivo.

No obstante, todavía no es posible elaborar recomendaciones nutricionales personalizadas basadas en perfiles epigenéticos. Para conseguir esto, se necesitará identificar biomarcadores que demuestren respuesta nutricional epigenética en humanos y crear herramientas accesibles para su estudio. De la misma manera, es importante realizar ensayos clínicos con intervenciones alimentarias prolongadas que evalúen el impacto real de la nutrición sobre la progresión de la enfermedad, la función cognitiva y los marcadores epigenéticos cerebrales.

Las investigaciones futuras deberían analizar la influencia de elementos moduladores como la genética individual, la edad, el sexo o el estado inflamatorio, para poder tener una mejor compresión sobre qué perfiles de pacientes pueden salir más beneficiados de estas estrategias.

## 6. Conclusiones

### 6.1 Importancia de la epigenética en la prevención del Alzheimer

La epigenética se ha establecido como un elemento clave en la comprensión de los mecanismos relacionados con la EA. Su función como mediadora entre el ambiente y la expresión génica ofrece nuevas visiones para la investigación de enfermedades complejas, en las que los factores genéticos por sí mismos no justifican la totalidad de los casos. En este contexto, comprender cómo cambian los patrones epigenéticos con el envejecimiento facilita el desarrollo de modelos de prevención más personalizados o individualizados. Por otra parte, la capacidad de reversibilidad de estas marcas epigenéticas añade un valor terapéutico importante, posibilitando llevar a cabo intervenciones incluso en etapas tempranas de la enfermedad.

### 6.2 Rol de la nutrición en la prevención y manejo del Alzheimer

Diversos estudios han demostrado que determinados nutrientes pueden funcionar como moduladores epigenéticos, obteniendo efectos directos sobre procesos relacionados con la neuroprotección, la inflamación cerebral y la plasticidad sináptica. De esta manera, una dieta equilibrada y rica en compuestos bioactivos, como los ácidos grasos omega-3, los polifenoles y las vitaminas B9 y B12, podría ayudar a mantener un ambiente epigenético positivo, retrasando el deterioro cognitivo asociado a la EA.

En resumen, la nutrición no funciona únicamente como un factor de riesgo o protección, sino que se establece como una potencial herramienta en el manejo a nivel clínico o tratamiento de la enfermedad, obteniendo un enfoque tanto preventivo como terapéutico.

### 6.3 Perspectivas de la epigenética nutricional en la neurodegeneración

El campo de la epigenética nutricional se presenta como una línea de investigación en crecimiento con gran potencial de aplicación práctica. A pesar de que la mayoría de la evidencia disponible proviene de estudios en animales y modelos preclínicos, se están dando pasos hacia el diseño de ensayos en humanos que desarrollen nuevas tecnologías para conocer biomarcadores epigenéticos y herramientas para supervisar las intervenciones dietéticas, este área podría integrarse en planes de salud pública dirigidos a un envejecimiento activo y saludable. En resumen, la fusión entre epigenética y nutrición crea una gran oportunidad para frenar el avance de la EA y mejorar la calidad de vida de las personas mayores de manera integral y personalizada.

## 7. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Demencia [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2024 [citado 2025 Jun 6]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Long S, Benoit C, Weidner W, editores. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2023: Cómo reducir el riesgo de demencia: nunca es demasiado pronto, nunca es demasiado tarde [Internet]. Londres: Alzheimer's Disease International; 2023 [citado 2025 Jun 6]. Disponible en: [https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023\\_Spanish.pdf](https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023_Spanish.pdf)
3. MedlinePlus. ¿Qué es la epigenética? [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU.; [actualizado 2023 Sep 19; citado 2025 Jun 6]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/comofuncionangenes/epigenetica/>
4. Daoud de Daoud G. La epigenética el futuro de la prevención y tratamiento de muchas enfermedades. Gen. 2016;70(4):193-206.
5. Bertoglia MJ, Morris-Blanco KC, Vemuganti R. Epigenetic mechanisms of neurodegenerative diseases and acute brain injury. Neurochem Int. 2020 Feb;133:104642. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104642.
6. Van Zundert B, Montecino M. Epigenetics and neurodevelopmental disorders. In: Patel VB, Preedy VR, editors. The Neuroscience of Aging: From Genes to Therapeutics. Cham: Springer; 2025. p. 37-59.
7. Legüe M. Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo y su modulación por factores ambientales. Rev Med Clin Condes. 2022;33(4):415-425.
8. Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. Mol Aspects Med. 2013 Jul-Aug;34(4):753-64. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.018.

9. Casavilca-Zambrano S, Cancino-Maldonado K, Jaramillo-Valverde L, Guio H. Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. *Rev Neuropsiquiatr.* 2019;82(4):247-257.
10. Jeremic D, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD. Targeting epigenetics: A novel promise for Alzheimer's disease treatment. *Prog Neurobiol.* 2024;236:102624.
11. Athanasopoulos D, Karagiannis G, Tsolaki M. Recent Findings in Alzheimer Disease and Nutrition Focusing on Epigenetics. *Adv Nutr.* 2016 Sep 15;7(5):917-27. doi: 10.3945/an.116.012229.
12. Li JZ, Ramalingam N, Li S. Targeting epigenetic mechanisms in amyloid- $\beta$ -mediated Alzheimer's pathophysiology: unveiling therapeutic potential. *Neural Regen Res.* 2025 Jan 1;20(1):54-66. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01827.
13. Xiao X, Liu X, Jiao B. Epigenetics: Recent Advances and Its Role in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 2020 Oct 15;11:538301. doi: 10.3389/fneur.2020.538301.
14. Behl T, Kyada A, Roopashree R, Nathiya D, Arya R, Kumar MR, Khalid M, Gulati M, Sachdeva M, Fareed M, Patra PK, Agrawal A, Wal P, Gasmi A. Epigenetic biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic and prognostic relevance. *Ageing Res Rev.* 2024 Dec;102:102556. doi: 10.1016/j.arr.2024.102556.
15. Friso S, Udali S, De Santis D, Choi SW. One-carbon metabolism and epigenetics. *Mol Aspects Med.* 2017 Apr;54:28-36. doi: 10.1016/j.mam.2016.11.007.
16. Ji Y, Wu Z, Dai Z, Sun K, Wang J, Wu G. Nutritional epigenetics with a focus on amino acids: implications for the development and treatment of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2016 Jan;27:1-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.003.
17. Bekdash RA. Epigenetics, Nutrition, and the Brain: Improving Mental Health through Diet. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 4;25(7):4036. doi: 10.3390/ijms25074036.

18. Polverino A, Sorrentino P, Pesoli M, Mandolesi L. Nutrition and cognition across the lifetime: an overview on epigenetic mechanisms. *AIMS Neurosci.* 2021 Jul 15;8(4):448-476. doi: 10.3934/Neuroscience.2021024.
19. Tremblay BL, Guénard F, Rudkowska I, Lemieux S, Couture P, Vohl MC. Epigenetic changes in blood leukocytes following an omega-3 fatty acid supplementation. *Clin Epigenetics.* 2017 Apr 26;9:43. doi: 10.1186/s13148-017-0345-3.
20. Wu D, Jia Y, Liu Y, Shang M. Dose-response relationship of dietary Omega-3 fatty acids on slowing phenotypic age acceleration: a cross-sectional study. *Front Nutr.* 2024;11:1424156.
21. Beauregard LH, Bazarian JJ, Johnson BD, Cheng H, Ellis G, Kronenberger W, Calder PC, Chen Z, Silveyra P, Quinn PD, Newman SD, Mickleborough TD, Kawata K. Investigating omega-3 fatty acids' neuroprotective effects in repetitive subconcussive neural injury: Study protocol for a randomized placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2025 Apr 24;20(4):e0321808. doi: 10.1371/journal.pone.0321808.
22. Cutuli D, Landolfo E, Decandia D, Nobili A, Visconti MT, La Barbera L, Sacchetti S, De Bartolo P, Curci A, D'Amelio M, Farioli-Vecchioli S, Petrosini L. Neuroprotective Role of Dietary Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in the Presence of Basal Forebrain Cholinergic Neurons Degeneration in Aged Mice. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 4;21(5):1741. doi: 10.3390/ijms21051741. Erratum in: *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 22;23(13):6916. doi: 10.3390/ijms23136916.
23. Ceccarini MR, Ceccarelli V, Codini M, Fettucciari K, Calvitti M, Cataldi S, Albi E, Vecchini A, Beccari T. The Polyunsaturated Fatty Acid EPA, but Not DHA, Enhances Neurotrophic Factor Expression through Epigenetic Mechanisms and Protects against Parkinsonian Neuronal Cell Death. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 19;23(24):16176. doi: 10.3390/ijms232416176.
24. Jalouli M, Rahman MA, Biswas P, Rahman H, Harrath AH, Lee IS, Kang S, Choi J, Park MN, Kim B. Targeting natural antioxidant polyphenols to protect neuroinflammation and neurodegenerative diseases: a comprehensive review. *Front Pharmacol.* 2025 Jan 24;16:1492517. doi: 10.3389/fphar.2025.1492517.

25. Arias-Sánchez RA, Torner L, Fenton Navarro B. Polyphenols and Neurodegenerative Diseases: Potential Effects and Mechanisms of Neuroprotection. *Molecules*. 2023 Jul 14;28(14):5415. doi: 10.3390/molecules28145415.
26. Nan S, Wang P, Zhang Y, Fan J. Epigallocatechin-3-Gallate Provides Protection Against Alzheimer's Disease-Induced Learning and Memory Impairments in Rats. *Drug Des Devel Ther*. 2021 May 13;15:2013-2024. doi: 10.2147/DDDT.S289473.
27. Izquierdo V, Palomera-Ávalos V, Pallàs M, Griñán-Ferré C. Resveratrol Supplementation Attenuates Cognitive and Molecular Alterations under Maternal High-Fat Diet Intake: Epigenetic Inheritance over Generations. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 1;22(3):1453. doi: 10.3390/ijms22031453. Erratum in: *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 25;22(17):9155. doi: 10.3390/ijms22179155.
28. Khongrum J, Mairuae N, Thanchomnang T, Zhang M, Bai G, Palachai N. Synergistic Neuroprotection Through Epigenetic Modulation by Combined Curcumin-Enriched Turmeric Extract and L-Ascorbic Acid in Oxidative Stress-Induced SH-SY5Y Cell Damage. *Foods*. 2025 Mar 5;14(5):892. doi: 10.3390/foods14050892.
29. Liu F, Bai Q, Tang W, Zhang S, Guo Y, Pan S, Ma X, Yang Y, Fan H. Antioxidants in neuropsychiatric disorder prevention: neuroprotection, synaptic regulation, microglia modulation, and neurotrophic effects. *Front Neurosci*. 2024 Dec 5;18:1505153. doi: 10.3389/fnins.2024.1505153.
30. Zhao R, Han X, Jiang S, Zhao W, Liu J, Zhang H, Mao X, Zhang M, Lei L, You H. Association of Dietary and Supplement Intake of Antioxidants with Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Alzheimers Dis*. 2024;99(s1):S35-S50. doi: 10.3233/JAD-220909.
31. Srivastava SB. Cognitive Decline and Vitamins. *Am J Lifestyle Med*. 2025 Feb 12:15598276251319728. doi: 10.1177/15598276251319728.

32. Linus Pauling Institute. Vitamina B12 [Internet]. Corvallis (OR): Oregon State University; [actualizado 2023 Mar; citado 2025 Jun 6]. Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-B12>
33. Lee CY, Chan L, Hu CJ, Hong CT, Chen JH. Role of vitamin B12 and folic acid in treatment of Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized control trials. *Aging (Albany NY)*. 2024 May 2;16(9):7856-7869. doi: 10.18632/aging.205788.
34. Zhang C, Luo J, Yuan C, Ding D. Vitamin B12, B6, or Folate and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(2):781-794. doi: 10.3233/JAD-200534.
35. Rodríguez-Cano AM, Perichart-Perera O, Gutiérrez-Castrellón P. Importancia de la vitamina B12 y el folato en la salud perinatal. *Gac Med Mex*. 2020;156(Supl 3):27-36.
36. Brito Jácome C, Crespo Vizcaíno E, García Rusca A, Jacquin Serna O. ¿Lo que comemos puede cambiar la expresión de nuestros genes? *Biociencias*. 2022;16(2):e9655.
37. Lorenzo-Mora AM, Lozano-Estevan MDC, Ghazi Y, González-Rodríguez LG. Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición [Alzheimer's disease. Current evidence on the preventive role of nutrition]. *Nutr Hosp*. 2023 Nov 22;40(Spec No2):41-45. Spanish. doi: 10.20960/nh.04954.
38. Zúñiga Barra MJ, Navarro Herrera C, Estremadoyro Baraona C, Vásquez Vergara F. Impacto de las dietas MIND, Mediterránea y DASH en la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo en la persona mayor: una revisión sistemática. *Nutr Clín Med*. 2024;18(3):121-136
39. Gensous N, Garagnani P, Santoro A, Giuliani C, Ostan R, Fabbri C, Milazzo M, Gentilini D, di Blasio AM, Pietruszka B, Madej D, Bialecka-Debek A, Brzozowska A, Franceschi C, Bacalini MG. One-year Mediterranean diet promotes epigenetic rejuvenation with country- and sex-specific effects: a pilot study from the NU-AGE project. *Geroscience*. 2020 Apr;42(2):687-701. doi: 10.1007/s11357-019-00149-0.

40. Kenanoglu S, Gokce N, Akalin H, Ergoren MC, Beccari T, Bertelli M, Dundar M. Implication of the Mediterranean diet on the human epigenome. *J Prev Med Hyg.* 2022 Oct; 17;63(2 Suppl 3):E44-E55. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2746.
41. Abdala B, Gajardo J, Zamorano M, López-Espinoza M. Efectividad de la dieta MIND en la reducción del riesgo de deterioro cognitivo y mejora de la función cerebral en adultos mayores: revisión sistemática. *Arch Latinoam Nutr.* 2024;74(4):297-308.
42. Sasaki T, Kawamura M, Okuno C, Lau K, Riel J, Lee M-J, Miller C. Impact of Maternal Mediterranean-Type Diet Adherence on Microbiota Composition and Epigenetic Programming of Offspring. *Nutrients.* 2024;16(1):47.
43. Fuso A, Domenichelli C. Diet, Epigenetics, and Alzheimer's Disease. In: Patel V, Preedy V, editores. *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics.* Cham: Springer; 2019 [citado 2025 Jun 6].

## 8. Anexos

Anexo I: tabla resumen de los 12 estudios seleccionados más relevantes.

N.º	Autor/a Año	Tipo de estudio	Intervención / Nutriente / Dieta	Modelo	Mecanismo epigenético implicado	Resultados principales
1	Polverino et al. (2021)	Revisión bibliográfica	Omega-3 (EPA/DHA)	Humanos/ Animales/ Células	Metilación del ADN, histonas, microARNs	Los omega-3 modulan vías epigenéticas implicadas en la cognición y neuroprotección.
2	Tremblay et al. (2017)	Ensayo clínico	Suplementación con omega-3	Humanos	Metilación del ADN en leucocitos	Cambios epigenéticos en genes relacionados con inflamación y cognición.
3	Wang et al. (2024)	Estudio transversal	Ingesta de omega-3	Humanos	Edad epigenética (metilación)	Una alta ingesta se asocia con desaceleración de la edad epigenética.
4	Nan et al. (2021)	Estudio en animales	ECGC (té verde)	Ratas	Regulación de genes y plasticidad sináptica	El ECGC protege contra el deterioro cognitivo producido por la EA.
5	Izquierdo et al. (2021)	Estudio en animales	Resveratrol	Ratones	Metilación del ADN y efectos en las generaciones posterioras	Mejoras cognitivas e implicaciones epigenéticas heredables.

6	Khongrum et al. (2025)	Modelo celular	Curcumina + Vitamina C	Células SH-SY5Y	Inhibición de DNMT, estrés oxidativo	Neuroprotección vía regulación epigenética sinérgica.
7	Lee et al. (2024)	Metaanálisis (ECA)	Vitamina B12 + Vitamina B9	Humanos con EA	Reducción de homocisteína, implicaciones en metilación	Mejora cognitiva y reducción significativa de homocisteína.
8	Linus Pauling Institute.	Revisión técnica	Vitamina B12	Humanos	Participación en síntesis de SAM y metilación del ADN	Un déficit de B12 altera la expresión génica y mielinización.
9	Ramírez-Garza et al. (2020)	Revisión bibliográfica	Vitamina B12 + Vitamina B9	Humanos (embarazo/desarrollo)	Programación epigenética fetal	Un déficit de estas vitaminas altera la metilación y afecta al desarrollo neurológico.
10	Gensous et al. (2020)	Ensayo clínico	Dieta mediterránea	Humanos mayores	Metilación del ADN y edad epigenética	La dieta ralentiza el envejecimiento epigenético
11	López Espinoza et al. (2024)	Revisión sistemática	Dietas DASH y MIND	Humanos	No evaluados directamente	Una alta adherencia reduce el riesgo de deterioro cognitivo y de EA.
12	Fuso & Domenichelli (2017)	Revisión bibliográfica	Dieta cetogénica y restricción calórica	Animal/Celular	Inhibición de HDAC y activación de sirtuinas	Potencial terapéutico a través de una remodelación epigenética.

Anexo II: tabla de alimentos fuente de nutrientes con efectos epigenéticos.

Nutriente / Compuesto	Tipo de compuesto	Alimentos fuente principales	Mecanismo epigenético implicado	Evidencia / Estudios relevantes
Omega-3 (EPA/DHA)	Ácidos grasos poliinsaturados	Pescado azul (salmón, sardinas, caballa), nueces, semillas de chía y lino	Modulación de la metilación del ADN, regulación de microARNs, reducción de HDAC	Polverino et al. (2021) Tremblay et al. (2017)
EGCG	Polifenol (catequinas)	Té verde	Regulación de genes relacionados con plasticidad sináptica y estrés oxidativo	Nan et al. (2021)
Resveratrol	Polifenol (estilbeno)	Uvas negras, vino tinto, frutos del bosque	Metilación del ADN, efectos transgeneracionales	Izquierdo et al. (2021)
Curcumina	Polifenol (curcuminoide)	Cúrcuma	Inhibición de DNMTs, reducción del estrés oxidativo	Khongrum et al. (2025)
Vitamina C	Vitamina y antioxidante hidrosoluble	Frutas cítricas, fresas, kiwi, pimiento rojo	Apoyo a mecanismos antioxidantes y epigenéticos (sinergia con polifenoles)	Khongrum et al. (2025)
Vitamina B12	Vitamina hidrosoluble	Hígado, carne roja, pescado, huevos, lácteos	Participa en la síntesis de SAM, metilación del ADN	Linus Pauling Institute. Lee et al. (2024)

Vitamina B9	Vitamina hidrosoluble	Verduras de hoja verde, legumbres, cítricos	Participa en el ciclo de un carbono y metilación del ADN	Lee et al. (2024) Ramírez-Garza et al. (2020)
Polifenoles generales	Polifenoles diversos	Frutas, verduras, cacao, café, especias	Inhibición de HDAC, regulación de microARNs	Jalouli et al. (2025)