

Bioética y medicina personalizada en el envejecimiento: explorar las complejidades

Palloma Porto Almeida

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Resumen

La medicina personalizada surgió como un enfoque prometedor con el fin de proporcionar tratamientos únicos y personalizados a enfermedades utilizando herramientas genómicas. En los estudios de envejecimiento, la medicina personalizada puede transformar el tratamiento y la prevención de enfermedades asociadas a la edad y relacionadas con la nutrigenómica y la farmacogenómica. Sin embargo, el uso de datos genómicos en medicina personalizada plantea importantes preocupaciones bioéticas, incluidos temas como la privacidad, el consentimiento, la equidad y el posible uso indebido de los datos genómicos con fines discriminatorios. Así, es fundamental ponderar cuidadosamente los aspectos biomédicos, sociales y éticos de la medicina personalizada en el contexto de las afecciones relacionadas con la edad. Esta revisión pretende explorar los principales aspectos de la medicina personalizada sobre las enfermedades relacionadas con la edad en los datos farmacogenómicos y nutrigenómicos al abordar las preocupaciones bioéticas involucradas en el uso de estos datos.

Palabras clave: Envejecimiento. Bioética. Farmacogenética. Consejería médica. Nutrigenómica.

Resumo

Bioética e medicina personalizada no envelhecimento: explorando complexidades

A medicina personalizada surgiu como uma abordagem promissora para fornecer tratamentos exclusivos e personalizados para doenças usando ferramentas genômicas. No campo dos estudos do envelhecimento, a medicina personalizada tem grande potencial para transformar o tratamento e a prevenção de doenças associadas à idade e relacionadas à nutrigenômica e à farmacogenômica. No entanto, o uso de dados genômicos na medicina personalizada levanta preocupações bioéticas significativas, incluindo questões como privacidade, consentimento, equidade e potencial uso indevido de dados genômicos para fins discriminatórios. Portanto, é crucial considerar cuidadosamente os aspectos biomédicos, sociais e éticos da medicina personalizada no contexto de condições relacionadas à idade. Esta revisão tem o objetivo de explorar os principais aspectos da medicina personalizada concernentes a doenças relacionadas à idade nos dados farmacogenômicos e nutrigenômicos, abordando as preocupações bioéticas envolvidas no uso desses dados.

Palavras-chave: Envelhecimento. Bioética. Farmacogenética. Medicina concierge. Nutrigenômica.

Abstract

Bioethics and concierge medicine in aging: exploring complexities

Concierge medicine emerged as a promising approach to offer exclusive and personalized treatments using genomic tools. In aging studies, concierge medicine has the potential to transform the treatment and prevention of age-associated and related diseases through pharmacogenetics and nutrigenomics; however, its use of genomic data raises important bioethical concerns, including privacy, consent, equity issues and potential misuse of these data for discriminatory purposes. Hence, careful consideration should be given to the biomedical, social, and ethical aspects of concierge medicine in aging contexts. Our review explores the main aspects of age-related pharmacogenetics and nutrigenomics data in concierge medicine, discussing the bioethical concerns involved in its use.

Keywords: Aging. Bioethics. Pharmacogenetics. Concierge medicine. Nutrigenomics.

La autora declara que no existe ningún conflicto de interés.

La medicina personalizada es un método que utiliza la genómica y la biotecnología para desarrollar planes de tratamiento individualizados para pacientes con base en su información genética, así como información genómica, como ARN, proteínas y metabolitos¹. En una definición más amplia, se trata de un modelo de salud que incorpora los principios de predicción, personalización, prevención y participación, también conocido como medicina P4².

El uso de datos genómicos como base para la medicina personalizada plantea cuestiones sobre la privacidad, el consentimiento y la equidad. También existen preocupaciones sobre el posible uso indebido de estos datos con fines discriminatorios. Por lo tanto, es importante considerar cuidadosamente los aspectos biomédicos, sociales y éticos de la medicina personalizada en el contexto de las condiciones relacionadas con la edad.

El campo de la medicina ha sufrido una transformación: el enfoque ha pasado del tratamiento de enfermedades a la promoción del bienestar, lo que significa priorizar la prevención en lugar del tratamiento. Este cambio de paradigma implica el uso de información personalizada del paciente para implementar medidas proactivas que prevengan la enfermedad antes de que surja, enfatizando así un enfoque más integral e individualizado de los cuidados de salud³.

Para una mayor promoción de la salud entre las personas mayores, se han desarrollado activamente varias áreas, como la nutrigenómica y la farmacogenómica⁴⁻⁷. Estos campos tienen como objetivo profundizar la comprensión de las necesidades específicas de los pacientes mayores y crear intervenciones específicas para mejorar su salud y prevenir enfermedades relacionadas con la edad (ERE).

A pesar de los beneficios potenciales del uso de datos genéticos para desarrollar los planes necesarios de tratamiento y prevención, existen varias preocupaciones, en particular en cuanto a la privacidad, el prejuicio y la objeción a cubrir los costos del tratamiento⁸. Para que los datos genéticos estén disponibles, es necesario enfrentar los desafíos de almacenamiento, compartimiento y protección de esta información. También existe el riesgo de que los individuos enfrenten discriminación con base en su información genética. Además, puede haber reluctancia por parte de los prestadores de cuidados de salud o de las compañías de seguros en cubrir los costos del tratamiento con base en la información genética.

Estas preocupaciones ponen de manifiesto la necesidad de lineamientos y políticas éticas que equilibren los beneficios potenciales de la medicina personalizada con la protección de la privacidad y los derechos del paciente. Esta revisión se centra en las cuestiones antedichas y en su impacto en el tratamiento de pacientes con ERE. Además, examinará las complejidades bioéticas inherentes a los campos anteriormente mencionados. El objetivo es proporcionar una visión integral de estos campos emergentes y de sus posibles beneficios y desafíos, así como las consideraciones éticas que implica la medicina personalizada para la atención al paciente mayor.

Envejecimiento y enfermedades relacionadas

Aunque el envejecimiento es un proceso complejo que implica muchos factores, generalmente se define como el declive gradual e irreversible de la función fisiológica^{9,10}. Los cambios pueden afectar varios ámbitos del cuerpo, incluida la función celular, el metabolismo y la función de los órganos¹¹. Los mecanismos subyacentes al envejecimiento aún no son totalmente comprendidos, pero probablemente implican una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida.

El impacto del envejecimiento ocasiona un mayor riesgo de ERE, como enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades metabólicas y cáncer, lo que también plantea un desafío significativo para la estabilidad social y económica.

Las enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA), están fuertemente asociadas con el envejecimiento. Las características de la EA abarcan la presencia de placas amiloides fuera de la célula, ovillos neurofibrilares (NFT) dentro de la célula y la hiperfosforilación de la proteína Tau¹². El envejecimiento cerebral se caracteriza por un entorno proinflamatorio, señalización alterada y acumulación de glía senescente¹³.

En el caso de la EA, las principales células fagocíticas del cerebro, las microglías, ven perjudicadas sus habilidades neuroprotectoras y se produce una neuroinflamación de bajo grado^{13,14}. La presencia de astrocitos reactivos y la disminución del número de células madre neurales y de la capacidad de neurogénesis también se asocian a enfermedades neurodegenerativas.

Las células senescentes se acumulan con el envejecimiento y pueden contribuir al desarrollo y a la progresión del cáncer al promover un estado inflamatorio por medio de la expresión del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP)¹⁵. Las vías de señalización NF- κ B y p38MAPK participan en la liberación de SASP, que puede promover la invasión de células cancerígenas y la transición epitelial-mesenquimatosa (EMT)¹⁶.

Las modificaciones epigenéticas se han identificado como los principales contribuyentes al desarrollo y a la progresión del cáncer. Patrones aberrantes de metilación del ADN que a menudo se observan en el envejecimiento, como la hipermetilación de los genes p21^{WAF1/CIP1} y p16^{INK4a}, pueden impulsar el desarrollo del cáncer¹⁷. Las modificaciones de histonas, incluidas las pérdidas en la acetilación y metilación de histonas, se observan con frecuencia en las células cancerígenas. El papel de las histonas desacetilasas (HDAC) en el desarrollo y en la progresión del cáncer está bien establecido. Además, las HDAC están estrechamente relacionadas con la progresión y con el pronóstico de varios tipos de cáncer, incluido el urogenital, el reproductivo y el gastrointestinal¹⁸.

El envejecimiento afecta significativamente al sistema cardiovascular, aumentando la prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) como hipertensión, aterosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los tejidos cardiovasculares sufren alteraciones patológicas con el envejecimiento, lo que resulta en hipertrofia, alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI), reducción de la capacidad de reserva sistólica del VI, aumento de la rigidez arterial y compromiso de la función endotelial¹⁹.

Durante la última década, el campo de estudios sobre el envejecimiento presentó una nueva hipótesis: una dieta alta en calorías sin ejercicio puede tener efectos perjudiciales al inhibir la expresión de “genes de la longevidad” que facilitan las defensas celulares contra el envejecimiento y la ERE²⁰. Esta visión se opone a la tesis tradicional de que la ECV resulta de la acumulación de ácidos grasos y colesterol en los tejidos, estimulando la producción de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS)²¹.

Las alteraciones metabólicas y sistémicas son consecuencias conocidas del proceso de envejecimiento. Entre estas alteraciones, la disfunción del tejido adiposo (TA) es una característica significativa, lo que resulta en resistencia a la insulina e

inflamación crónica, además de un mayor riesgo de obesidad y diabetes tipo 2 (DM2)²². Los estudios sugieren que los eventos moleculares y celulares que contribuyen al daño relacionado con la edad del TA comienzan en el TA subcutáneo debido a la función reducida de las células presentadoras de antígenos residentes (APC), el aumento de la inflamación y la acumulación de células senescentes^{22,23}.

Además, los individuos con DM2 a menudo presentan una carga elevada de células senescentes en su TA, como lo demuestra el aumento de los niveles de expresión de marcadores como SA- β -gal, p53, p21 y componentes proinflamatorios de SASP, incluidos IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF- α ²⁴. La hipometilación relacionada con la senescencia se observa principalmente en genes que tienen expresión reducida en células en proliferación, pero alta expresión en células senescentes. Esto incluye genes que codifican objetivos p53, p21 y p16, así como los dos componentes proinflamatorios principales del SASP, IL-6 e IL-8^{15,25}.

La inflamación crónica estéril desencadenada por el envejecimiento y la obesidad puede conducir a un círculo vicioso entre la senescencia y la hipometilación del ADN²².

Medicina personalizada y enfermedades relacionadas con el envejecimiento

Nutrigenómica

La nutrigenómica estudia los nutrientes y las estructuras alimentarias capaces de actuar sobre la expresión génica, entendiendo cómo interactúan los diferentes nutrientes y patrones alimentarios con el ADN de un individuo, afectando a su salud y al proceso de envejecimiento. Este enfoque tiene el potencial de proporcionar recomendaciones e intervenciones dietéticas personalizadas con base en la composición genética de un individuo para prevenir la ERE y promover el envejecimiento saludable²⁶.

El polimorfismo de nucleótido único (SNP) puede contribuir parcialmente a las variaciones en las respuestas individuales a los componentes alimentarios bioactivos. Por ejemplo, Zeisel²⁷, al investigar los SNP que alteran el riesgo de desarrollar disfunción orgánica debido a la baja ingesta de colina, demostró que las mujeres en premenopausa portadoras de un SNP

común (metileno tetrahidrofolato deshidrogenasa MTHFD1-G1958A) son 15 veces más susceptibles a presentar síntomas de deficiencia de colina que los individuos que carecen de este SNP cuando siguen una dieta baja en colina²⁷.

Además, existe una correlación entre el riesgo de cáncer de mama y ciertas variantes genéticas que controlan el metabolismo de la homocisteína, como la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la metionina sintasa (MTR). Esta correlación es particularmente fuerte en individuos que tienen una ingesta más baja de folato, vitamina B6 y vitamina B12²⁸.

Los alimentos pueden influir en la expresión de genes y vías de señalización implicadas en la DM2 y el cáncer. Se ha demostrado que la naringina, un compuesto abundante en las frutas cítricas y algunas verduras, mejora la función de las células β y reduce la resistencia a la insulina, por lo que actúa como un potente agente hipoglucemiante por medio de la interacción genética, lo que a su vez aumenta la actividad de los receptores activados por el proliferador peroxisomal (PPAR- γ).

Por otra parte, se ha descubierto que la biotina, que se encuentra en varias fuentes de alimentos, como la espinaca, los huevos, el boniato y las almendras, aumenta la secreción de insulina y la función de los islotes por medio de la interacción genética, lo que indica un aumento en la actividad de Forkhead Box A2 (FOXA2), HNF-4 α , un factor de transcripción nuclear y canal de calcio neuroendocrino/tipo cerebral, subunidad alfa-1 (CACNA1D). Estos hallazgos sugieren que los compuestos bioactivos específicos en los alimentos pueden desempeñar un papel importante en la regulación de la expresión génica relacionada con la DM2, lo que muestra cómo los compuestos alimentarios están relacionados con la expresión y modulación génica.

Se constató que la restricción calórica (RC) aumenta la esperanza de vida en varios organismos, como humanos, ratones y primates no humanos²⁹⁻³¹. Esto puede deberse a la inducción de sirtuinas, especialmente la sirtuina 1 (SIRT1)³². La activación de SIRT1 y HDAC1 por restricción calórica induce efectos de desacetilación que dan como resultado alteraciones en la expresión génica de genes clave del envejecimiento, incluidos p53, Foxo, Ku70, PGC-1 α y p16^{INK4a}³³. La disminución en la expresión génica de p16^{INK4a} resultante de la activación de SIRT1 por CR contribuye al retraso del proceso de envejecimiento y a la extensión de la vida útil, una vez que p16^{INK4a}

es un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina ligado a la regulación de la senescencia celular³⁴.

Se relató que la RC induce mecanismos de defensa contra el estrés, especialmente aquellos relacionados con la desintoxicación de especies reactivas de oxígeno (ERO) en roedores, un factor de riesgo para el cáncer y ECV³⁵. Debido a esto, la RC se ha asociado con una reducción en la incidencia de ERE³⁶. Por lo tanto, es importante mantener un peso saludable y evitar la ingesta excesiva de calorías⁴. Este enfoque resalta la importancia de la nutrición para intervenir en la genómica, y la RC es una posible estrategia para promover el envejecimiento saludable.

El modelo de *Drosophila* se empleó en un estudio para rastrear, de forma económica y rápida, compuestos potencialmente bioactivos y sus efectos sobre los factores relacionados con el envejecimiento, incluida la vida útil y el estrés oxidativo. Evangelakou y colaboradores³⁷ proporcionaron ejemplos de compuestos bioactivos, como polifenoles, flavonoides y ácidos grasos omega-3 que han demostrado tener un impacto en las vías relacionadas con el envejecimiento en el modelo de *Drosophila*^{38,39}. También observaron la importancia de combinar intervenciones dietéticas con ejercicios o tratamientos farmacológicos para promover un envejecimiento saludable.

Estos datos resaltan la manera en que la nutrigenómica impacta en la salud de las personas mayores y en el desarrollo de planes nutricionales personalizados. Sin embargo, la nutrigenómica es un campo complejo, y la interpretación de los datos genéticos requiere conocimiento y experiencia especializados. Por lo tanto, existe el riesgo de que los individuos reciban información imprecisa o engañosa, lo que podría afectar negativamente a su salud. Es importante asegurar que los individuos tengan acceso a información precisa y confiable, con profesionales que puedan ayudarlos a interpretar y a aplicar la información correctamente.

Además, existe la necesidad de considerar el potencial de sesgo social y cultural en el desarrollo de planes de nutrición personalizados. La composición genética de un individuo está moldeada por factores genéticos y ambientales, incluidos los culturales y sociales. Así, los planes nutricionales personalizados pueden estar sesgados hacia ciertas culturas o grupos sociales. Por lo tanto, es importante garantizar que los planes nutricionales personalizados se desarrollen de manera culturalmente sensible e inclusiva.

Farmacogenómica

La medicina de precisión avanza por medio de la farmacogenómica (PGx), que implica la personalización de la selección y dosificación de medicamentos con base en las características genéticas del paciente. Los médicos expresaron su entusiasmo por varias ventajas potenciales de la prueba PGx, como brindar orientación sobre el inicio de nuevos medicamentos, facilitar la toma de decisiones compartida y minimizar el proceso de prueba y error para encontrar un régimen de tratamiento adecuado. Estas ventajas son particularmente valiosas para pacientes mayores con comorbilidades y polifarmacia⁴⁰.

Además de las variaciones genéticas y de los cambios en la metilación del ADN y en la estructura de la cromatina, los microARN (miARN), una familia de pequeños ARN no codificantes (generalmente de 20 a 24 nucleótidos de longitud), participan en la regulación de la traducción de proteínas con un mecanismo de alta precisión que ajusta la expresión génica en diferentes tejidos y células⁴¹. Esto hace que los miARN sean moduladores epigenéticos cruciales, que influyen en las redes reguladoras de genes que participaron en la absorción, el metabolismo y la disposición de los fármacos. Los miARN se han mostrado prometedores como diana terapéutica.

En un estudio para identificar posibles medicamentos de precisión para pacientes con cáncer de mama, Xu y colaboradores⁴² analizaron la diafonía entre diferentes vías de riesgo mediadas por miARN. Usando herramientas bioinformáticas para analizar la expresión génica y los objetivos de miARN en el cáncer de mama, fueron capaces de identificar varios miARN que participaban en la regulación de las vías de riesgo y podrían ser objetivos potenciales para tratamientos con fármacos. Esto proporcionó *insights* sobre los mecanismos moleculares del cáncer de mama, cuya incidencia aumenta con el envejecimiento, y sugirió un nuevo enfoque para tratamientos personalizados.

Usada para tratar diversas afecciones cardiovasculares, la warfarina es un anticoagulante oral afectado por el SNP en los genes CYP2C9 y VKORC1. CYP2C9 es responsable del metabolismo y eliminación de la S-warfarina y pertenece a la superfamilia del citocromo P450. VKORC1 codifica un objetivo de la warfarina, el complejo epóxido reductasa de vitamina K subunidad 1. El conocimiento del SNP en estos genes crea la posibilidad de un tratamiento

personalizado con warfarina para ofrecer beneficios significativos y eficiencia para los pacientes cardiovasculares. Cabe resaltar que la mayoría de los participantes de este estudio era de personas mayores, lo que pone énfasis a la contribución de la farmacogenómica a la salud de las personas mayores⁴³.

El gen APOE4 se asocia con un mayor riesgo de EA, pero su influencia en la eficacia de los medicamentos aún no está clara. Si bien los estudios iniciales sugirieron una eficacia reducida en los portadores de APOE4, estudios posteriores relataron resultados contradictorios para los inhibidores de la colinesterasa, como la tacrina, el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina⁴⁴⁻⁴⁷. También se evaluaron asociaciones entre polimorfismos en acetilcolinesterasa, colina acetiltransferasa y CYP2D6, así como respuestas diferenciales al tratamiento⁴⁸, pero los estudios sobre las reacciones adversas a los medicamentos se limitan a daños hepáticos inducidos por la tacrina. El enfoque GPx puede ayudar a proporcionar una mejor opción en el tratamiento adecuado para los pacientes con Alzheimer.

Entre los aspectos bioéticos que implica la GPx, cabe resaltar las consideraciones y principios relacionados con el uso de la información genética para respaldar las decisiones de tratamiento farmacológico. Por ejemplo, los pacientes pueden estar preocupados por su privacidad y por la confidencialidad de su información genética o pueden sentirse presionados para someterse a pruebas o a tratamientos con base en su perfil genético. Además, el costo de las pruebas farmacogenómicas y la medicina personalizada podría ampliar la brecha entre ricos y pobres. También existe el riesgo de un acceso desigual a los cuidados de salud y al tratamiento, en particular para las comunidades marginadas, que pueden no tener acceso a las últimas tecnologías farmacogenómicas.

Consideraciones finales

La medicina personalizada supone una gran esperanza para la prevención y el tratamiento de ERE, y la nutrigenómica y la farmacogenómica son componentes importantes de este enfoque. Sin embargo, existen varias preocupaciones bioéticas relacionadas con el uso de datos genómicos para la medicina personalizada en estudios de envejecimiento que

deben abordarse. Una de las principales preocupaciones es la privacidad de los datos genómicos.

Los pacientes pueden dudar en someterse a pruebas genéticas por temor a la discriminación basada en su predisposición genética a ciertas enfermedades. Por ejemplo, un individuo con alto riesgo de desarrollar EA puede sufrir discriminación en el entorno laboral o por parte de las compañías de seguros. Es importante asegurar que los pacientes tengan control sobre sus datos genómicos y que se tomen medidas para proteger su privacidad.

Para concluir, los campos de la nutrigenómica y la farmacogenómica son una gran promesa para la medicina personalizada en ERE. La nutrigenómica puede proporcionar *insights* sobre las necesidades

nutricionales únicas de un individuo y cómo pueden verse afectados por su composición genética, mientras que la farmacogenómica puede orientar la selección y dosificación personalizada de medicamentos con base en las características genéticas.

Sin embargo, el uso de datos genómicos en la medicina personalizada plantea preocupaciones bioéticas significativas. Existe la necesidad de una mayor educación y sensibilización acerca de las implicaciones éticas de la medicina personalizada tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes. Es importante asegurar que los pacientes comprendan de forma completa de los riesgos y beneficios y puedan tomar decisiones informadas sobre sus cuidados.

Referencias

1. Institute of Medicine (United States). Integrating large-scale genomic information into clinical practice: Workshop summary. Washington: National Academies Press (US); 2012.
2. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* [Internet]. 2012 [acceso 10 abr 2023];29(6):613-24. DOI: 10.1016/j.nbt.2012.03.004
3. Li Z, Zhang Z, Ren Y, Wang Y, Fang J, Yue H *et al*. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology* [Internet]. 2021 [acceso 10 abr 2023];22(2):165-87. DOI: 10.1007/s10522-021-09910-5
4. Riscuta G. Nutrigenomics at the interface of aging, lifespan, and cancer prevention. *J Nutr* [Internet]. 2016 [acceso 10 abr 2023];146(10):1931-9. DOI: 10.3945/jn.116.235119
5. Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and personalized medicine. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 [acceso 10 abr 2023];11(6):679. DOI: 10.3390/genes11060679
6. Ryan L, Hay M, Huentelman MJ, Duarte A, Rundek T, Levin B *et al*. Precision aging: Applying precision medicine to the field of cognitive aging. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2019 [acceso 10 abr 2023];11:128. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00128
7. Müllers P, Taubert M, Müller NG. Physical exercise as personalized medicine for dementia prevention? *Front Physiol* [Internet]. 2019 [acceso 10 abr 2023];10:672. DOI: 10.3389/fphys.2019.00672
8. Brothers KB, Rothstein MA. Ethical, legal and social implications of incorporating personalized medicine into healthcare. *Per Med* [Internet]. 2015 [acceso 10 abr 2023];12(1):43-51. DOI: 10.2217/pme.14.65
9. Cai Y, Song W, Li J, Jing Y, Liang C, Zhang L *et al*. The landscape of aging. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2022 [acceso 10 abr 2023];65(12):2354-454. DOI: 10.1007/s11427-022-2161-3
10. Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell* [Internet]. 2005 [acceso 10 abr 2023];120(4):437-47. DOI: 10.1016/j.cell.2005.01.027
11. Liochev S. Which is the most significant cause of aging? *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2015 [acceso 10 abr 2023];17;4(4):793-810. DOI: 10.3390/antiox4040793
12. Xia X, Jiang Q, McDermott J, Han JDJ. Aging and Alzheimer's disease: Comparison and associations from molecular to system level. *Aging Cell* [Internet]. 2018 [acceso 10 abr 2023];17(5):e12802. DOI: 10.1111/accel.12802
13. Olah M, Patrick E, Villani AC, Xu J, White CC, Ryan KJ *et al*. A transcriptomic atlas of aged human microglia. *Nat Commun* [Internet]. 2018 [acceso 10 abr 2023];9(1):539. DOI: 10.1038/s41467-018-02926-5

14. Harry GJ. Microglia during development and aging. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 [acceso 10 abr 2023];139(3):313-26. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.04.013
15. Faget DV, Ren Q, Stewart SA. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2019 [acceso 10 abr 2023];19(8):439-53. DOI: 10.1038/s41568-019-0156-2
16. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2010 [acceso 10 abr 2023];5(1):99-118. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144
17. Li Y, Tollefsbol TO. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Curr Med Chem* [Internet]. 2010 [acceso 10 abr 2023];17(20):2141-51. DOI: 10.2174/092986710791299966
18. Li Y, Seto E. HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2016 [acceso 10 abr 2023];6(10):a026831. DOI: 10.1101/cshperspect.a026831
19. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises. *Circulation* [Internet]. 2003 [acceso 10 abr 2023];107(2):346-54. DOI: 10.1161/01.cir.0000048892.83521.58
20. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* [Internet]. 2012 [acceso 10 abr 2023];110(8):1097-108. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246876
21. Sinclair DA. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2005 [acceso 10 abr 2023];126(9):987-1002. DOI: 10.1016/j.mad.2005.03.019
22. Spinelli R, Parrillo L, Longo M, Florese P, Desiderio A, Zatterale F *et al.* Molecular basis of ageing in chronic metabolic diseases. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020 [acceso 10 abr 2023];43(10):1373-89. DOI: 10.1007/s40618-020-01255-z
23. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scoble H *et al.* Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* [Internet]. 2010 [acceso 10 abr 2023];9(5):667-84. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x
24. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T *et al.* A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med* [Internet]. 2009 [acceso 10 abr 2023];15(9):1082-7. DOI: 10.1038/nm.2014
25. So AY, Jung JW, Lee S, Kim HS, Kang KS. DNA methyltransferase controls stem cell aging by regulating BMI1 and EZH2 through microRNAs. *PLoS One* [Internet]. 2011 [acceso 10 abr 2023];6(5):e19503. DOI: 10.1371/journal.pone.0019503
26. Marcum JA. Nutrigenetics/nutrigenomics, personalized nutrition, and precision healthcare. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2020 [acceso 10 abr 2023];9(4):338-45. DOI: 10.1007/s13668-020-00327-z
27. Zeisel SH. Nutritional genomics: defining the dietary requirement and effects of choline. *J Nutr* [Internet]. 2011 [acceso 10 abr 2023];141(3):531-4. DOI: 10.3945/jn.110.130369
28. Jiang-Hua Q, De-chuang J, Zhen-duo L, Shu-de C, Zhenzhen L. Association of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase polymorphisms with breast cancer risk and interaction with folate, vitamin B6, and vitamin B12 intakes. *Tumour Biol* [Internet]. 2014 [acceso 10 abr 2023];35(12):11895-901. DOI: 10.1007/s13277-014-2456-1
29. Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, Johnson SC, Weindruch R, Anderson RM. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun* [Internet]. 2014 [acceso 10 abr 2023];5(1):3557. DOI: 10.1038/ncomms4557
30. Redman LM, Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2011 [acceso 10 abr 2023];14(2):275-87. DOI: 10.1089/ars.2010.3253
31. Weindruch R, Walford RL, Fligiel S, Guthrie D. The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr* [Internet]. 1986 [acceso 10 abr 2023];116(4):641-54. DOI: 10.1093/jn/116.4.641
32. Ramis MR, Esteban S, Miralles A, Tan D-X, Reiter RJ. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2015 [acceso 10 abr 2023];146-148:28-41. DOI: 10.1016/j.mad.2015.03.008

33. Li Y, Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic regulation of caloric restriction in aging. *BMC Med* [Internet]. 2011 [acceso 8 ago 2023];9(1):98. DOI: 10.1186/1741-7015-9-98
34. Li Y, Tollefsbol TO. p16INK4a suppression by glucose restriction contributes to human cellular lifespan extension through SIRT1-mediated epigenetic and genetic mechanisms. *PLoS One* [Internet]. 2011 [acceso 10 abr 2023];24;6(2):e17421. DOI: 10.1371/journal.pone.0017421
35. Walsh ME, Shi Y, Van Remmen H. The effects of dietary restriction on oxidative stress in rodents. *Free Radic Biol Med*. 2014 [acceso 10 abr 2023];66:88-99. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.037
36. Weiss EP, Fontana L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 2011 [acceso 10 abr 2023];301(4):H1205-19. DOI: 10.1152/ajpheart.00685.2011
37. Evangelakou Z, Manola M, Gumeni S, Trougakos IP. Nutrigenomics as a tool to study the impact of diet on aging and age-related diseases: the Drosophila approach. *Genes Nutr* [Internet]. 2019 [acceso 10 abr 2023];14(1):12. DOI: 10.1186/s12263-019-0638-6
38. Shaidi F, Naczki M. Phenolics in food and nutraceuticals [Internet]. Boca Raton: CRC; 2003 [acceso 10 abr 2023]. DOI: 10.1201/9780203508732
39. Piegholdt S, Rimbach G, Wagner AE. The phytoestrogen prunetin affects body composition and improves fitness and lifespan in male *Drosophila melanogaster*. *FASEB J* [Internet]. 2016 [acceso 10 abr 2023];30(2):948-58. DOI: 10.1096/fj.15-282061
40. Wake DT, Ilbawi N, Dunnenberger HM, Hulick PJ. Pharmacogenomics: prescribing precisely. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019. [acceso 10 abr 2023];103(6):977-90. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.07.002
41. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2011 [acceso 10 abr 2023];12(12):861-74. DOI: 10.1038/nrg3074
42. Xu Y, Lin S, Zhao H, Wang J, Zhang C, Dong Q *et al.* Quantifying risk pathway crosstalk mediated by miRNA to screen precision drugs for breast cancer patients. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019 [acceso 10 abr 2023];10(9):657. DOI: 10.3390/genes10090657
43. Al-Eitan LN, Almasri AY, Khasawneh RH. Impact of CYP2C9 and VKORC1 Polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness in Jordanian cardiovascular patients during the initiation therapy. *Genes (Basel)* [Internet]. 2018 [acceso 10 abr 2023];9(12):578. DOI: 10.3390/genes9120578
44. Farlow MR, Lahiri DK, Poirier J, Davignon J, Schneider L, Hui SL. Treatment outcome of tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subjects with Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet]. 1998 [acceso 10 abr 2023];50(3):669-77. DOI: 10.1212/WNL.50.3.669
45. Suh GH, Jung HY, Lee CU, Oh BH, Lee SK, Lee NJ *et al.* Effect of the apolipoprotein E epsilon4 allele on the efficacy and tolerability of galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2006. [acceso 10 abr 2023];21(1):33-9. DOI: 10.1159/000089217
46. Choi SH, Kim SY, Na HR, Kim B-K, Yang DW, Kwon JC, Park MY. Effect of ApoE genotype on response to donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2008 [acceso 10 abr 2023];25(5):445-50. DOI: 10.1159/000124752
47. Bizzarro A, Marra C, Acciarri A, Valenza A, Tiziano FD, Brahe C, Masullo C. Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2005 [acceso 10 abr 2023];20(4):254-61. DOI: 10.1159/000087371
48. Chan A, Pirmohamed M, Comabella M. Pharmacogenomics in neurology: current state and future steps. *Ann Neurol* [Internet]. 2011 [acceso 10 abr 2023];70(5):684-97. DOI: 10.1002/ana.22502

Palloma Porto Almeida – Magíster – pahporto@gmail.com

 0000-0002-1588-8722

Correspondencia

Palloma Porto Almeida – Rua Itabaiana, 278, ap. 402, Grajaú CEP 20561-055. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Recibido: 4.5.2023

Revisado: 5.7.2023

Aprobado: 21.7.2023