

16. La Nutrición personalizada: nutrigenética y nutrigenómica

DOLORES CORELLA PIQUER



Conceptos clave

- Desde hace décadas es conocida la existencia de una **respuesta interindividual distinta a la misma dieta**, habiéndose clasificado los individuos con respuestas extremas como hiporrespondedores o hiperrespondedores, en función de su menor o mayor cambio. Sin embargo, los factores implicados en esta diferente respuesta no son bien conocidos, hipotetizándose una importante modulación genética.
- **En la Nutrición del siglo XXI** será crucial la incorporación de los descubrimientos del genoma humano para un mejor conocimiento de la relación entre dieta y la salud, así como para el diseño de dietas personalizadas para la prevención y tratamiento de la enfermedad.
- Actualmente, se están identificando los **principales genes candidatos** implicados en la modulación genética de la respuesta fenotípica a la dieta. Estos genes candidatos poseen variaciones en su secuencia que pueden ser utilizadas como biomarcadores adaptados a cada problema de salud que se esté estudiando (DM, obesidad, cáncer, ECV, enfermedades digestivas, alergias, etc.).
- **Las variaciones más estudiadas** son los polimorfismos de un solo nucleótido (**SNP**, por sus siglas en inglés: *single nucleotide polymorphism*), aunque actualmente se están incorporando otros marcadores genéticos como variaciones en el número de copias (**CNV**, por sus siglas en inglés: *copy number variations*) y otros polimorfismos en el genoma.
- **Los estudios de asociación de genoma completo (GWA)** han permitido identificar nuevos genes hasta ahora desconocidos y que tienen gran interés en Nutrición.



- La **nutrigenética** es la disciplina que estudia la distinta respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo de cada individuo.
- La **nutrigenómica** estudia los mecanismos moleculares que explican la distinta respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo particular de cada individuo.
- Cada día es más rápido y económico realizar análisis genéticos a través de distintos **chips**. Sin embargo, todavía son necesarios más estudios antes de la aplicación de estos análisis en la práctica clínica.
- La **ultrasecuenciación** y la **epigenética** están comenzando a aportar nuevo conocimiento que en el futuro resultará muy útil en el ámbito de la genómica nutricional.

1 • Variabilidad en la respuesta a las intervenciones dietéticas

La Nutrición personalizada está cobrando cada día mayor relevancia para conseguir una mayor eficiencia en la consecución de los ON. Tras décadas en las que se prestaba menos atención a las particularidades de cada persona en cuanto a preferencias alimentarias, dificultades en el seguimiento de las dietas, etc., los profesionales de la Nutrición son cada vez más conscientes del mayor porcentaje de éxito en el resultado de una intervención dietética si se dedica una mayor atención a las características individuales de la persona participante para adaptar mejor las dietas.

Además de esta personalización basada en variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel de estudios, etc.), conductuales, psicoculturales y fenotípicas (mayor o menor peso, presencia o ausencia de hipercolesterolemia, hiperglucemia, etc.), existe también otro nivel más profundo de individualización de las dietas basado en el genoma. En este sentido, desde hace varias décadas, decenas de trabajos han demostrado diferencias interindividuales en la respuesta fenotípica de los individuos a la dieta, fundamentalmente en el ámbito de las ECV, la obesidad, la DM, etc.

Aunque en los estudios publicados se expresan los resultados de las intervenciones dietéticas como valores medios para los individuos analizados, lo cierto es que al examinar los datos de manera individual para cada participante en el estudio nos encontramos con una gran variabilidad en los resultados de la intervención. Podemos encontrar individuos en los que la dieta apenas ha producido ningún cambio en el parámetro estudiado, otros en los que la dieta ha producido cambios más grandes que los esperados, y aquellos en los que la dieta produce el cambio medio esperado. Varios estudios han clasificado a los individuos en normrespondedores, hiporrespondedores o hiperrespondedores en función de si su respuesta fenotípica a la dieta era la esperada, menor a la esperada o superior a la esperada, respectivamente (**Figura 1**).

Sin embargo, a pesar del conocimiento de esta distinta respuesta interindividual a la dieta, los mecanismos que la explican no se conocen, ya que en décadas pasadas pocas veces los investigadores se han interesado por estudiar esta variabilidad de manera detallada. Es más, en algunas ocasiones se ha atribuido la diferencia interindividual en las respuestas a las intervenciones dietéticas a un distinto cumplimiento de la dieta por parte de los participantes en los estudios, pero se ha comprobado que no siempre es

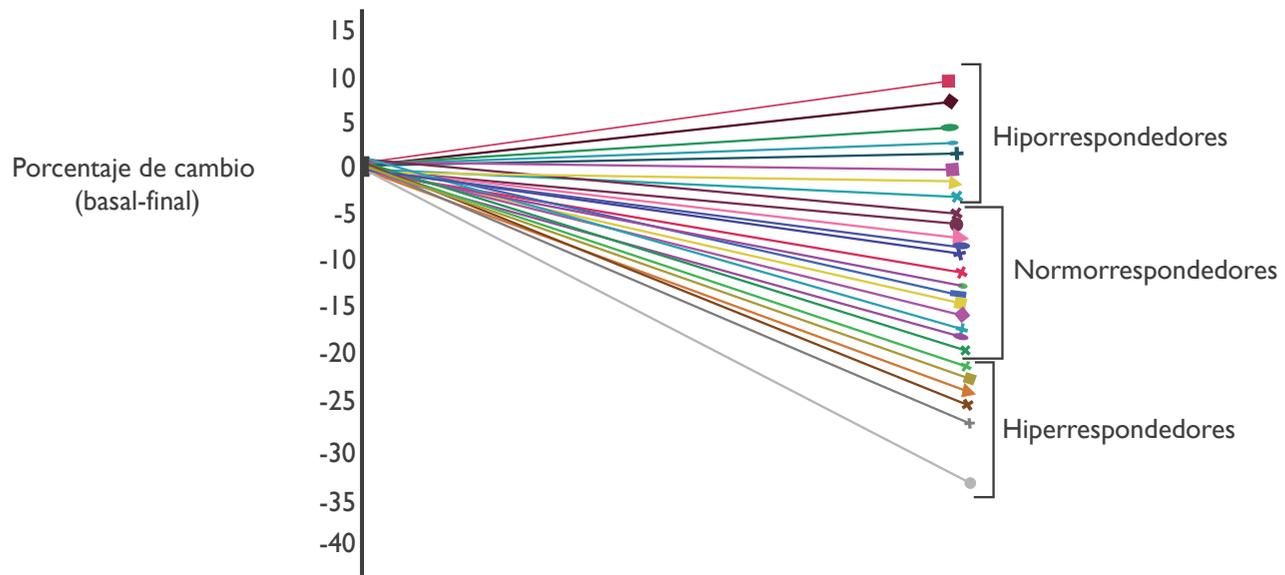


Figura 1. Variabilidad en la distinta respuesta fenotípica a la dieta y clasificación de los individuos según la misma en hiperrespondedores, normorrespondedores e hiporrespondedores

así. Por ello, se piensa que el conocimiento del genoma humano puede ser muy importante para ayudar a descifrar los mecanismos moleculares que determinan dicha respuesta interindividual y generar así una serie de biomarcadores de respuesta que permitan conocer con antelación a la intervención dietética, el posible éxito de la misma. Todavía no disponemos de estos biomarcadores genéticos para aplicarlos con validez en las intervenciones dietéticas destinadas a conseguir una Nutrición personalizada, pero muchos grupos de investigación en todo el mundo están trabajando de manera rigurosa en la elucidación de los mismos y en un futuro próximo se espera disponer de paneles de tales biomarcadores para aplicarlos a las distintas intervenciones dietéticas específicas de cada problema de salud.

En este sentido, podemos citar la iniciativa de la EUROpean micronutrient RECOmmendations Aligned (EURRECA) Network of Excellence que

tiene como objetivo incorporar datos genéticos para estimar la variabilidad en la absorción y en los efectos de determinados micronutrientes (fundamentalmente hierro, cinc, folato y vitamina B₁₂) y así poder personalizar más las recomendaciones de los mismos en los distintos problemas de salud relacionados con ellos⁽¹⁾. Para conseguir estos objetivos es necesario integrar datos de metaanálisis de diferentes estudios que analicen las distintas respuestas a estos micronutrientes en función de variaciones en el genoma, teniendo en cuenta también otras variables no genómicas que puedan tener un efecto confusor. Para ello es imprescindible tener buenos conocimientos genéticos tanto a nivel funcional de las vías en las que actúan los diferentes genes implicados, como a nivel de tecnología genómica y bioinformática para conocer las distintas formas de variación en el ADN, las mejores técnicas para su determinación y los nuevos avances que se están produciendo en estas disciplinas. Por ello revisaremos

(1)
Fairweather-Tait SJ. Contribution made by biomarkers of status to an FP6 Network of Excellence, EUROpean micronutrient RECOmmendations Aligned (EURRECA). *Am J Clin Nutr* 2011;94:651S-654S.

(2)

Collins FS, Green ED, Guttmacher AE y col.; US National Human Genome Research Institute. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003;422:835-847.

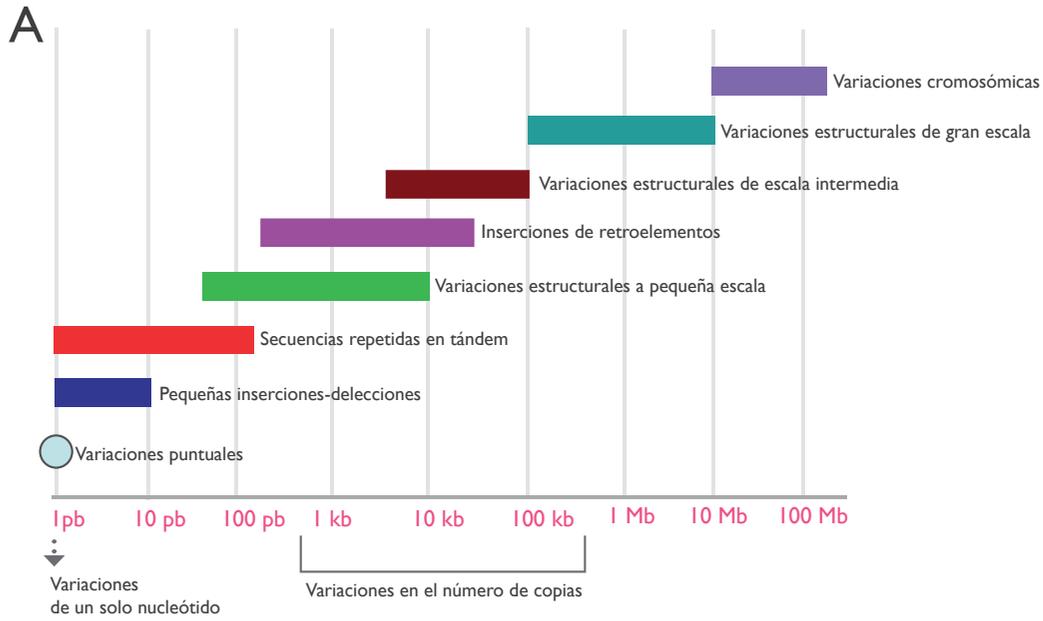
brevemente las generalidades del genoma humano, la importancia del Proyecto Genoma Humano y la situación actual del análisis de las variaciones en el genoma y su aplicación en los estudios nutricionales.

2 • Generalidades del genoma humano y su aplicación en el estudio de la variabilidad

Aunque antes de la década de 1980 ya se había realizado la secuenciación de genes aislados de algunos organismos, así como de genomas de entidades subcelulares (algunos plásmidos y virus), el conocimiento del genoma humano era tremendamente limitado. Ante esta precariedad de conocimientos y siendo cada vez más reconocida la importancia de la dotación genética en los procesos de salud-enfermedad, no es de extrañar que en 1985 surgiera la iniciativa de secuenciar el genoma humano. A finales de los 80 y principios de los 90, se oficializa el inicio del denominado Proyecto Genoma Humano. El siglo XXI comenzó con la publicación de los resultados de uno de los proyectos de mayor envergadura, colaboración internacional y potenciales repercusiones sobre la salud que se hayan realizado en todos los tiempos: el Proyecto Genoma Humano, cuya fecha oficial de finalización se dató en abril de 2003 para hacerla coincidir con los 50 años transcurridos desde que en abril de 1953 Watson y Crick describieran la estructura de la doble hélice del ADN. De acuerdo con la visión de Collins⁽²⁾ en la publicación conmemorativa de la finalización del Proyecto Genoma Humano, la secuenciación del genoma humano tan sólo constituye los cimientos de un edificio sobre el cual se tienen que levantar distintas plantas que suponen las distintas aplicaciones de la información generada por el mismo en varios ámbitos con creciente nivel de complejidad. Así, el

primer nivel del edificio sería la genómica para la biología; el segundo nivel, la genómica para la salud; y el tercer nivel, la genómica para la sociedad. Seis pilares básicos soportarían estos niveles: financiación, desarrollo de nuevas tecnologías, avances en computación, formación en estas nuevas tecnologías, educación y estudio de las implicaciones éticas, legales y sociales de dichos descubrimientos.

En la actualidad, no sólo se ha determinado la secuencia de varios miles de millones de pares de bases en el genoma humano, sino que se han desarrollado instrumentos y técnicas que permiten obtener resultados de análisis genéticos cada vez más rápidos y económicos, al tiempo que se han realizado enormes esfuerzos con impresionantes frutos en el ámbito de la bioinformática con potentes bases de datos de secuencias, de proteínas de vías metabólicas, etc., que ponen a disposición de la comunidad científica una ingente cantidad de información nunca antes generada. Así, cada día son más accesibles los chips que permiten realizar análisis de alta densidad de polimorfismos en el ADN de cada paciente, generando al mismo tiempo información sobre 500.000 (500 K), 1.000.000 (1.000 K) o un número mayor de polimorfismos genéticos. Las variaciones en el genoma no sólo se limitan a los polimorfismos de un solo nucleótido, conocidos como SNP por sus siglas en inglés (*single nucleotide polymorphism*), y entre los que se encontraría por ejemplo el polimorfismo rs9939609 en el gen *FTO* (*fat mass and obesity gene*), recientemente relacionado con mayor riesgo de obesidad. En la **Figura 2A**, se presenta un esquema que contiene el nombre de los diferentes tipos de variaciones en el ADN y el rango de los tamaños de los fragmentos implicados. De acuerdo con el tamaño de los fragmentos, además de los SNP, podemos encontrar inserciones y deleciones de pequeñas secuencias de ADN en cualquier lugar del



La ultrasecuenciación permite tener datos directos de todas las variaciones en el genoma de un individuo mediante secuenciación directa del ADN.



Figura 2. Tipos de variaciones en el ADN en función de su tamaño **(A)** y detección de las mismas a través de la ultrasecuenciación **(B)**

(3)

Perry GH, Dominy NJ, Claw KG y col. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet* 2007;39:1256-1260.

(4)

Davey JW, Hohenlohe PA, Etter PD y col. Genome-wide genetic marker discovery and genotyping using next-generation sequencing. *Nat Rev Genet* 2011;12:499-510.

genoma que pueden dar lugar a cambios de las pautas de lectura, etc.

Un ejemplo de este tipo sería el del polimorfismo +2138InsCAGACC en el gen del receptor 3 de la melanocortina (MC3R). Este polimorfismo consiste en la inserción de seis nucleótidos CAGACC en posición +2138 del gen *MC3R*. En algunos estudios este polimorfismo se ha asociado con menor peso corporal en personas obesas y menor riesgo de obesidad, ya que dicha inserción podría influir en la expresión del gen y su subsiguiente acción, induciendo una disminución de la ingesta de alimentos. Otras variaciones en el genoma son las denominadas secuencias cortas repetidas en tándem o las inserciones de retroelementos. Sin embargo, en los últimos años, las variaciones que más interés han despertado han sido las denominadas CNV, que consisten en variaciones en el número de copias de segmentos específicos de cada gen, con un tamaño mínimo de 1.000 pares de bases. Cada día se van publicando más asociaciones entre distintas CNV en el genoma y varias enfermedades. De los distintos estudios publicados en los que se analizan CNV, uno de los que tuvo más impacto inicial en ciencias de la Nutrición fue el publicado en 2007 por Perry y col.⁽³⁾ en el que asociaban el número de copias del gen de la amilasa de la saliva (*AMY1*) con la cantidad de la proteína amilasa en la saliva, observando también que los individuos de las poblaciones que consumen dietas ricas en almidón poseen un mayor número de copias del gen *AMY1* que los individuos de aquellas poblaciones que consumen tradicionalmente dietas pobres en almidón. Por ejemplo, los yakutos –un grupo de etnia turca– del Ártico, cuya dieta tradicional consiste en pescado, tienen menos copias de *AMY1* que los japoneses, cuya dieta incluye alimentos con alto contenido de almidón como el arroz. Estos hallazgos se han relacionado con la evolución humana, de forma que la

habilidad humana para digerir alimentos con alto contenido de almidón como las patatas, podría explicar el éxito del homo sapiens sobre otras especies.

El análisis de cada una de estas variaciones en el ADN requiere de técnicas específicas que hacen difícil conocer al mismo tiempo en una misma persona cuáles son todas las variaciones que posee en su ADN y cuáles de ellas son las que más se asocian a un determinado fenotipo. Como solución a este problema existe la opción de la secuenciación directa del genoma. Esta técnica nos permite ver todo tipo de variaciones, ya que nos da la secuencia directa del genoma, pero hasta hace poco técnicamente era lenta y cara. Sin embargo, recientemente se ha mejorado muchísimo la tecnología, se ha abaratado el coste y se está avanzando mucho en las técnicas de secuenciación completa del genoma denominada ultra-secuenciación o *next-generation sequencing* (Figura 2B). Esta técnica puede tener una gran repercusión en el estudio de las interacciones gen-dieta. Tras la publicación de las secuencias completas de dos genomas diploides individuales (el primero de ellos en junio de 2007, perteneciente a James Watson, y el segundo de ellos, en septiembre de 2007, perteneciente a Craig Venter), se han extendido estas técnicas a los principales laboratorios, abaratándose paulatinamente su coste. Actualmente, estas técnicas no sólo se aplican a la obtención de datos de la secuencia de ADN, sino que también pueden resultar muy útiles en epigenética⁽⁴⁾. Toda esta ingente cantidad de información tendrá que ser integrada en las distintas ciencias de la salud, incluyendo las ciencias de la Alimentación y la Nutrición, para obtener un mejor conocimiento no sólo del riesgo de enfermedad determinado por el genoma, sino también para conocer cómo los factores ambientales, entre los que se incluyen los componentes de los alimentos, pueden interaccionar

con dicho genoma para modificar el riesgo de enfermedad.

3 • Efecto de los componentes de los alimentos en la expresión de determinados genes y su repercusión en la salud-enfermedad

Otro enfoque diferente para abordar el efecto de la dieta sobre el genoma, además del estudio de la variabilidad en la secuencia de bases del mismo, es ver cómo los alimentos de la dieta a través de sus nutrientes y componentes no nutritivos pueden actuar potenciando o reprimiendo la expresión de algún gen clave cuyos niveles de expresión puedan influir de manera significativa determinando un mayor o menor riesgo de enfermedad. Esta regulación de la expresión génica es muy importante si tenemos en cuenta que actualmente se estima que tan sólo existen unos 30.000 o 35.000 genes en el genoma humano y que esta cantidad de genes es muchísimo menor a la esperada inicialmente en base al número de proteínas estimadas (tres o cuatro veces más). En este sentido, actualmente se sabe que cada gen puede codificar más de un producto funcional y estructuralmente diferente, al existir importantes sistemas de regulación postranscripcional y postraduccional (que pueden ser fuertemente modulados por la concentración de distintos componentes de los alimentos), que contribuirían a esta variabilidad. En los estudios de expresión génica podemos analizar cómo el consumo de determinados alimentos o componentes de los mismos puede alterar o no la expresión de algún gen candidato. Cuando estos estudios impliquen la utilización de muestras de tejidos de difícil acceso en humanos (hígado, páncreas, riñón, etc.), la mayoría de los resultados procederá de estudios en animales de experimentación alimentados

con distintas dietas. Sin embargo, en la actualidad existen cada vez más estudios de expresión génica publicados en seres humanos en los que se analiza la expresión de los genes de interés en leucocitos o muestras de TA tras el consumo de diferentes dietas. En estos estudios, el investigador puede centrarse en un conjunto pre-seleccionado de genes candidatos relacionados con el fenotipo que está investigando (por ejemplo, DM) y analizar estos genes de manera específica (por ejemplo, investigar la influencia del consumo de aceite de oliva sobre los niveles de expresión del gen *POLK*), u optar por realizar técnicas de investigación masiva de miles de genes al mismo tiempo utilizando los denominados *arrays* de expresión de genoma completo⁽⁵⁾. Estos *arrays* permiten estudiar el efecto del consumo del alimento o patrón de alimentos elegidos al mismo tiempo sobre todos los genes del genoma. Mediante un análisis estadístico complejo, podemos obtener información de cuales son los genes sobre- o infraexpresados en comparación con una situación control. Debido a que estas técnicas tienen gran variabilidad, actualmente suelen utilizarse como primer cribado para identificar los genes diferencialmente expresados, siendo necesaria la posterior validación de los genes identificados a través de estudios de expresión individual mediante RT-PCR. En la **Figura 3** se esquematiza este proceso.

En la actualidad se están publicando muchos estudios de análisis de expresión de este tipo, uno de los pioneros fue el realizado en 2006 por van Erk y col.⁽⁶⁾, en el que estudiaron cómo un desayuno alto en proteínas o alto en HC influía en la expresión génica en hombres sanos. Para ello partieron de ocho voluntarios que sometieron a los dos desayunos diferentes y analizaron la influencia de estos desayunos en la expresión del genoma completo a través del Affymetrix Human Expression U133A 2.0 Genechip. Concluyeron

(5)

Masotti A, Da Sacco L, Bottazzo GF y col. *Microarray technology: a promising tool in nutrigenomics. Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:693-698.

(6)

van Erk MJ, Blom WA, van Ommen B y col. *High-protein and high-carbohydrate breakfasts differentially change the transcriptome of human blood cells. Am J Clin Nutr* 2006;84:1233-1241.

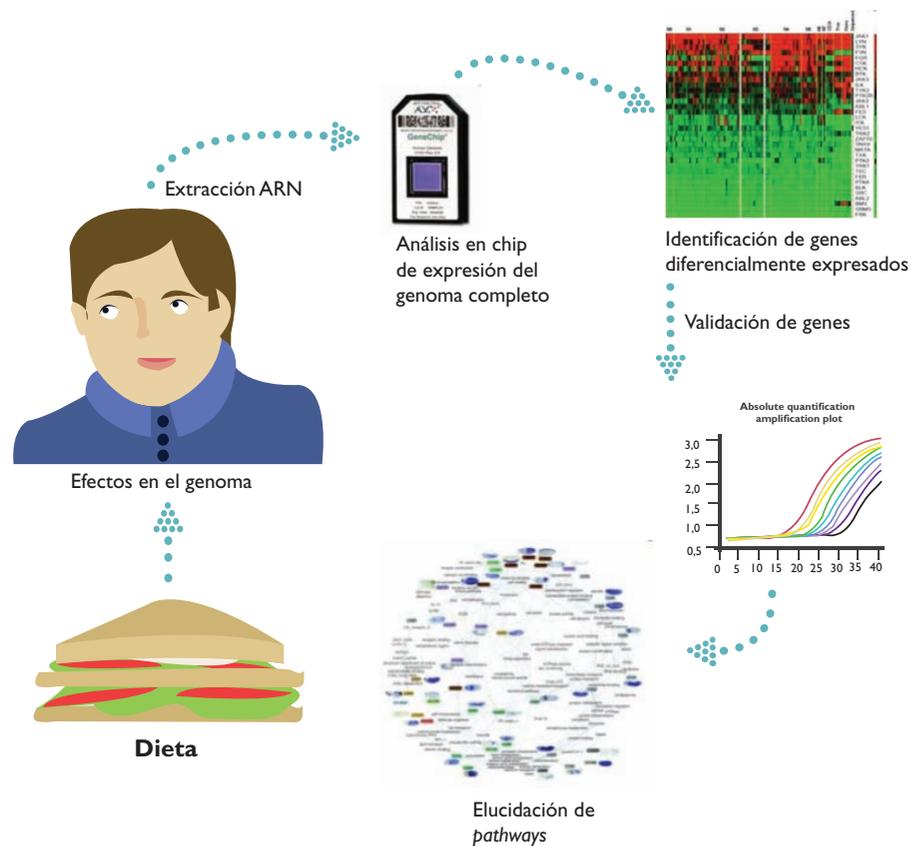


Figura 3. Esquema de las etapas para el análisis del efecto de la dieta en la expresión de genes empleando chips de genoma completo

que estos desayunos de distinta composición en macronutrientes provocaban una diferente expresión en 141 genes. Mediante análisis bioinformáticos identificaron este conjunto de genes diferencialmente expresados y observaron que se encontraban sobrerrepresentados genes implicados en la respuesta inmune. Además, el consumo de un desayuno rico en HC provocó una mayor expresión de genes implicados en el metabolismo de la glucosa, mientras que el desayuno rico en proteínas se asoció con una expresión diferencial de genes relacionados con la biosíntesis proteica. En los últimos años se está estandarizando mucho más la metodología en los análisis de expresión de genoma completo para minimizar la gran variabilidad de resultados que se han publicado. También se

está trabajando en los denominados análisis de *pathways* que pretenden fundamentar de una manera más biológica los resultados obtenidos y no limitarse a un listado de genes inconexos de difícil interpretación.

4 • Otras -ómicas básicas en relación con el genoma

Los estudios de expresión genética se denominan también estudios de transcriptómica. Complementaria a la transcriptómica, tenemos la proteómica. El término “proteoma” fue usado por primera vez en 1995 para describir el conjunto de **proteínas** de un **genoma**, una célula o un tejido. La **proteómica** es el estudio a gran

escala de los productos génicos de un genoma mediante métodos bioquímicos, con el fin de obtener una visión global e integrada de los procesos celulares. Actualmente, la proteómica está evolucionando muy rápidamente y se están delimitando distintas áreas de especialización. La incorporación de la proteómica en estudios nutricionales presenta grandes oportunidades. Paralela a la proteómica, tenemos la **metabolómica** que se centra en el análisis de las miles de moléculas que son producto del metabolismo, como azúcares, grasas, y otras moléculas no proteicas⁽⁷⁾. Más complejidad que la metabolómica posee la **biología de sistemas**, que estudia procesos biológicos en el organismo utilizando un enfoque sistémico y basado en la modelización.

En los últimos años está cobrando un enorme protagonismo la denominada epigenómica o **epigenética**, término propuesto por C.H. Waddington para referirse a los cambios reversibles en el ADN que hacen que unos genes se expresen o no dependiendo de condiciones exteriores. La información epigenética modula la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN. Se está trabajando en el estudio de los distintos tipos de modulación epigenómica. El más conocido es el que implica la metilación del ADN. Al igual que existen estudios que analizan mediante chips el genoma completo, también se puede estudiar el denominado metiloma. Las variaciones en el grado de metilación del ADN también se han relacionado con distintas enfermedades, y los estudios que proponen estudiar de manera completa la metilación del ADN con los fenotipos de enfermedad se denominan EWASs (Epigenome-Wide Association study)⁽⁸⁾. Además de estos estudios que analizan directamente el grado de metilación con la enfermedad, también se pueden plantear investigaciones de cómo la dieta influye en la metilación del ADN y analizar la interacción conjunta

entre estas variables, sin olvidar tampoco las variaciones en el genoma para tener un mayor nivel de integración.

5 • Concepto de genómica nutricional: nutrigenética y nutrigenómica

La integración de los conocimientos y herramientas derivadas de la genómica en el ámbito de las ciencias de la Nutrición ha dado lugar a la nueva disciplina denominada genómica nutricional⁽⁹⁾. La genómica nutricional es una disciplina muy reciente y todavía existe cierta confusión en la delimitación de sus conceptos. Muchas veces se utilizan como sinónimos los términos de genómica nutricional, nutrigenética, nutrigenómica, Nutrición molecular, etc. Sin embargo, en los tres últimos años se está empezando a observar un mayor consenso en la delimitación del alcance de estos conceptos^(9,10). Así, el concepto de **genómica nutricional** supone una mayor generalización, hace referencia al estudio conjunto de la Nutrición y el genoma incluyendo todas las demás -ómicas derivadas de la genómica, y que dependiendo de su nivel de actuación, se han denominado: transcriptómica (estudio del ARN), proteómica (estudio del proteoma) y metabolómica (estudio del metaboloma). Un nivel similar de generalización se expresa cuando se hace referencia al concepto de interacción gen-dieta. Este concepto, ampliamente utilizado por su analogía con las interacciones gen-ambiente⁽¹⁰⁾, se aplica para expresar la idea del estudio de una influencia conjunta de la susceptibilidad genética y un comportamiento ambiental (no genético), en este caso la dieta, en la etiología de una determinada enfermedad.

Dentro del amplio marco del concepto de genómica nutricional, podemos destacar dos

(7)

Cai Z, Zhao JS, Li JJ y col. A combined proteomics and metabolomics profiling of gastric cardiac cancer reveals characteristic dysregulations in glucose metabolism. *Mol Cell Proteomics* 2010;9:2617-2628.

(8)

Rakyan VK, Down TA, Balding DJ y col. Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nat Rev Genet* 2011;12:529-541.

(9)

Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:71-118.

(10)

Corella D, Ordovas JM. Single nucleotide polymorphisms that influence lipid metabolism: Interaction with Dietary Factors. *Annu Rev Nutr* 2005;25:341-390.

(9)

Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:71-118.

(10)

Corella D, Ordovas JM. Single nucleotide polymorphisms that influence lipid metabolism: Interaction with Dietary Factors. *Annu Rev Nutr* 2005;25:341-390.

(11)

Brennan RO. Nutrigenetics. *New Concepts for Relieving Hypoglycemia*. M Evans Inc. New York. 1975.

subconceptos denominados nutrigenética y nutrigenómica. En sus antecedentes remotos, el término nutrigenética fue empleado por primera vez en 1975 por el doctor Brennan en su libro titulado *Nutrigenetics: New Concepts for Relieving Hypoglycemia*⁽¹¹⁾; mientras que el término nutrigenómica fue utilizado en 1999 por DellaPenna aplicado a denominar la disciplina científica dedicada a estudiar el genoma de las plantas con objeto de producir en las mismas un óptimo contenido en micronutrientes para mejorar su aplicación en la protección de la salud humana.

Actualmente, existe amplio consenso en considerar la **nutrigenética** como la disciplina que estudia la distinta respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo de cada individuo^(9,10). El término nutrigenómica está sujeto a una mayor variabilidad en su delimitación y, aunque ha sido muy utilizado en sentido amplio englobando también el ámbito de la nutrigenética, actualmente parece que existe una tendencia a considerar la **nutrigenómica** como la disciplina que estudia los mecanismos moleculares que explican la distinta respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo. La nutrigenómica, por tanto, se centraría más en estudiar cómo los nutrientes regulan la expresión de los genes, cómo afectan los polimorfismos en la expresión y regulación, y cómo se interrelacionan estos cambios con aspectos proteómicos y metabólicos.

6 • Aplicaciones de las distintas -ómicas en el ámbito de la Nutrición

La realización de análisis genéticos cada vez más rápidos y sofisticados nos permite conocer las variaciones en cualquier lugar del genoma. Queda por establecer la relevancia de dichas variaciones genéticas determinando el riesgo de

enfermedad. Muchas de las variantes genéticas ocurren en intrones, o no implican cambios de aa aunque tengan lugar en zonas exónicas. Otras veces, ocurren variaciones en el número de copias de un gen, para las que todavía no se conoce bien su significado. Cuando las variaciones en el genoma implican cambios de aa o se encuentran en la región promotora afectando la transcripción o generan una potencial regulación por micro-ARN, es más fácil estudiar su funcionalidad y ligarlas con un mayor nivel de causalidad a los fenotipos resultantes. De todas formas, sea cual sea la naturaleza de la variación genética producida, si ésta está relacionada directa o indirectamente con alguna enfermedad, la primera reflexión es si esta asociación con el riesgo de enfermedad se produce de manera determinista (genotipo = fenotipo), o cabría la posibilidad de que existiera lo que se denomina modulación o interacción ambiental.

En términos amplios, el ambiente (o también denominado factores ambientales) estaría constituido por todos aquellos factores no genéticos, e incluiría: los estilos de vida (dieta, ejercicio físico, consumo de tabaco, alcohol, estrés, etc.), el medio ambiente (contaminantes químicos, contaminantes físicos, microorganismos, etc.) y la asistencia sanitaria (fármacos, intervenciones quirúrgicas, otros cuidados de salud, etc.). Para algunas enfermedades será cuantitativamente más importante la influencia genética, mientras que para otras lo será la ambiental, pero en ambas tiene que producirse dicha interacción para llegar al resultado final en forma de fenotipo expresado.

Cobran así un nuevo protagonismo las denominadas interacciones gen-ambiente en la etiología y prevención de la enfermedad. De esta forma, la información aportada por un análisis genético tan sólo nos indicaría una situación provisional de riesgo que podríamos modular en

función de los factores ambientales a los que estuviéramos expuestos. De entre todos los factores ambientales, la dieta parece ser el cuantitativamente más importante, ya que desde nuestra concepción y a lo largo de la vida, el ser humano está continuamente expuesto a la dieta. Además, la dieta presenta grandes posibilidades de modificación y de adaptación a los requerimientos concretos de cada persona. Existen ejemplos clásicos de interacciones gen-dieta en las denominadas enfermedades metabólicas clásicas como la galactosemia, la fenilcetonuria, la hiperhomocisteinemia congénita, etc., en las que se puede modificar el fenotipo del enfermo conferido por alteraciones en algún gen, con una dieta adecuada y compatible con la actividad enzimática que ha resultado dañada por la mutación genética (por ejemplo, dietas bajas en galactosa, dietas bajas en fenilalanina o dietas ricas en ácido fólico, respectivamente). A partir de este modelo de interacción gen-dieta y de los ejemplos aportados por las enfermedades monogénicas, se quiere ampliar el conocimiento a las enfermedades más complejas y prevalentes, como son las ECV, el cáncer, las demencias, la DM, la obesidad, etc. Para ello son necesarias todavía más investigaciones, y conseguir también un mejor conocimiento del genoma.

Del mismo modo, las ciencias de la alimentación también han pasado de un esquema conceptual, en el que se admitía que la dieta producía el mismo efecto en todos los individuos (Figura 4A), a un modelo de modulación genética (Figura 4B), en el que se admite que los efectos de una misma dieta pueden ser diferentes en distintos individuos en función de sus variaciones en el genoma. De acuerdo con ello, el primer nivel de aplicación de la genómica en Nutrición podría ser en términos de nutrigenética, es decir estudiar cómo las variaciones en la molécula de ADN de cada individuo puede

relacionarse con una distinta respuesta a la dieta. Paralelamente a nivel nutrigenómico, los estudios de transcriptómica, metabolómica e incluso epigenómicos pueden ir aportando las bases mecanísticas de los efectos observados a nivel nutrigenético.

7 • Ejemplos relevantes de interacciones gen-dieta

Nuestro grupo de investigación, liderado por el doctor José M. Ordovás, en el Nutrition and Genomics Laboratory del Human Nutrition Research Center en Boston, Estados Unidos, ha sido pionero en la investigación y publicación de las denominadas interacciones gen-dieta que han sentado las bases del nacimiento de la nutrigenética y de la nutrigenómica. En este sentido, cabe destacar el primer estudio de interacción gen-dieta publicado por el grupo de investigación a principios del año 2000⁽¹²⁾, que sirvió de base para establecer la metodología de la investigación en nutrigenética y ha sido posteriormente tomado como ejemplo metodológico por el resto de grupos de investigación en genómica nutricional para realizar los posteriores estudios. En dicho trabajo, llevado a cabo en la cohorte de Framingham, en Estados Unidos, investigamos qué componente de la dieta podía modificar el efecto del gen *APOE* en las concentraciones de LDLc. El gen *APOE* está localizado en el cromosoma 19 y codifica una proteína con diversas funciones que ha sido implicada en el metabolismo lipídico, determinando fundamentalmente las concentraciones plasmáticas de LDLc. Este gen presenta variaciones comunes en su secuencia que dan lugar a cambios de aa en la proteína en posiciones 112 y 158. En función de estos cambios, se distinguen tres alelos en la población, denominados: E2, E3 y E4. El alelo E2 posee el aa cisteína en las dos posiciones, el E3 posee cisteína

(12)

Corella D, Tucker K, Lahoz C y col. Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2001;73:736-745.

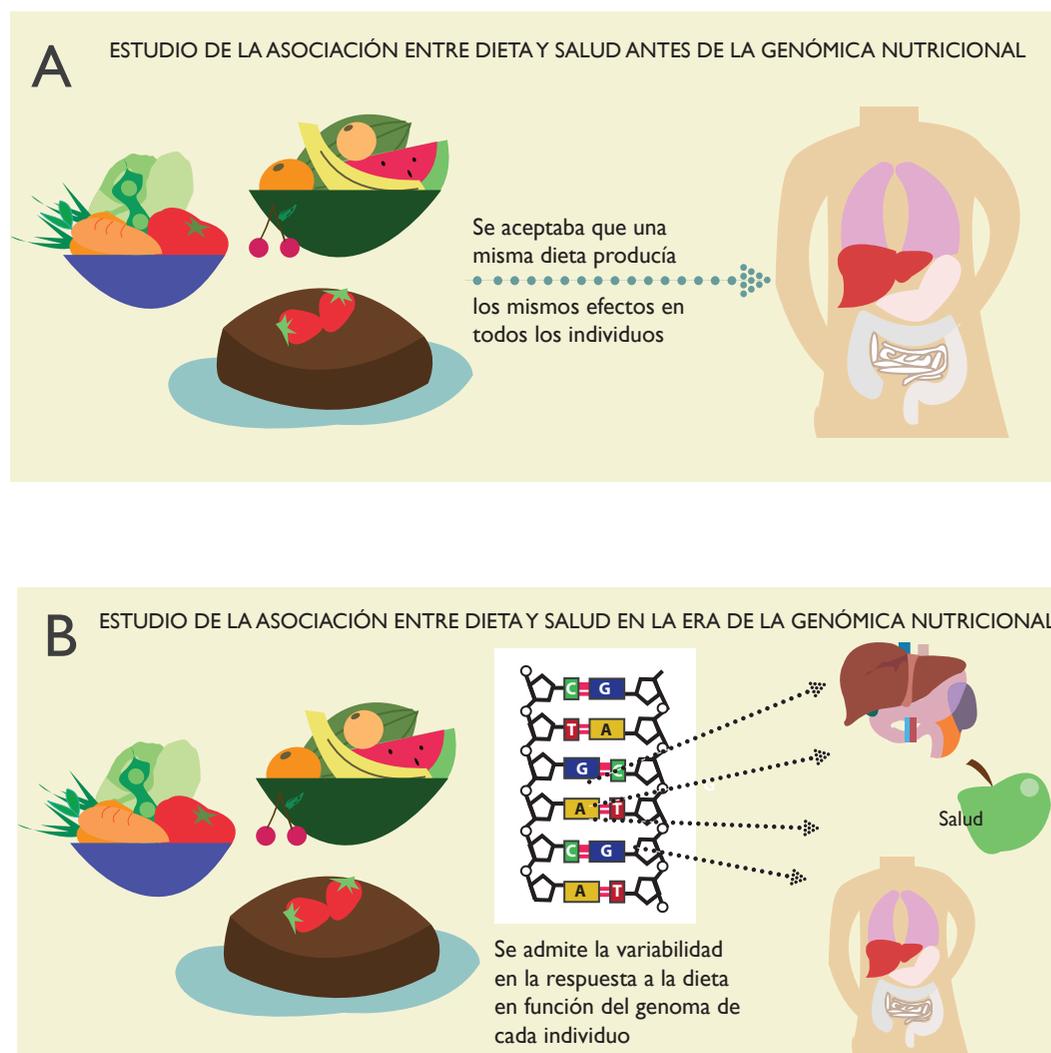


Figura 4. Esquema de la asociación dieta-enfermedad antes de la genómica nutricional (A) y tras incorporar la variabilidad individual que permite medir la genómica nutricional (B)

en el aa 112 y arginina en el 158 y el alelo E4 posee arginina en ambas posiciones. La frecuencia de dichos alelos varía según el origen geográfico de la población. En general, para población caucásica se ha estimado en: E2, 7%; E3, 78%, y E4, 15%. En general, los portadores del alelo E2 presentan menores concentraciones plasmáticas de LDLc que los homocigotos E3/E3; mientras que los portadores del alelo E4, presentan concentraciones de LDLc

más elevadas que los anteriores. Además, el alelo E4 se ha asociado a un mayor riesgo de ECV y de enfermedad de Alzheimer. Aunque inicialmente pensamos que la grasa saturada de la dieta podría tener un efecto modulador del genotipo de la APOE en las concentraciones de LDLc, no encontramos interacción estadísticamente significativa con la grasa. Sin embargo, sí que encontramos interacción estadísticamente significativa con el consumo de alcohol⁽¹²⁾. De

acuerdo con dicha interacción, las personas portadoras del alelo E2 tendrían menores concentraciones de LDLc sólo si tienen un consumo regular de alcohol, mientras que en no consumidores de alcohol no se observaban las menores concentraciones del LDLc. Por el contrario, en los portadores del alelo E4, el consumo de alcohol incrementaría las concentraciones de LDLc en comparación con los no consumidores. A pesar de varias décadas de estudio, todavía no se conoce bien la modulación dietética de los fenotipos determinados por este gen, sirviéndonos de reflexión acerca del incipiente nivel de conocimientos en esta nueva disciplina y la necesidad de seguir profundizando en la misma antes de pretender aplicaciones inmediatas en salud pública.

Aunque los resultados de este estudio sí se han replicado de manera parcial en otros estudios independientes, el principal problema en general de los estudios de nutrigenética ha sido la falta de replicación. La mayoría de estudios publicados son casos únicos de observación de interacciones gen-dieta que no han podido ser observados en otras poblaciones al intentar replicar los resultados. Esto supone una seria limitación para las aplicaciones de la nutrigenética, por lo que la tendencia actual es la de buscar la replicación en una o varias poblaciones antes de publicar una interacción gen-dieta estadísticamente significativa. De manera notable, podemos destacar la reciente publicación de una interacción gen-dieta replicada simultáneamente en tres poblaciones⁽¹³⁾. Se trata de la interacción entre un polimorfismo en el promotor de la APOA2-265 T>C y la grasa saturada de la dieta determinando el IMC. Tanto en los participantes en el Framingham Offspring Study, como en el Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network Study y en el Boston-Puerto Rican Centers on Population Health and Health Disparities Study, este polimorfismo (homocigotos CC) solo

se asociaba con mayor IMC y mayor riesgo de obesidad si el consumo de grasa saturada era alto (22 g/día; equivalente a un 10% de la energía de la dieta). Sin embargo, si el consumo de grasa saturada era inferior, no observamos asociación entre esta susceptibilidad genética y mayor riesgo de obesidad.

8 • Situación actual y perspectivas futuras

De acuerdo con el planteamiento teórico y los resultados de múltiples estudios publicados que han demostrado interacciones gen-dieta, se podría aplicar la genómica nutricional al diseño de una alimentación más individualizada o personalizada para cada individuo siguiendo el siguiente proceso: en primer lugar, se extraería una muestra biológica de un individuo, a partir de la cual se extraería su ADN. Mediante modernos sistemas de análisis genético se determinaría su perfil genético en los genes de interés. Una vez conocido su perfil genético, se accedería a potentes bases de datos de conocimiento conteniendo resultados de estudios que indicaran qué tipo de combinación de alimentos sería la más adecuada según su perfil genético para prevenir o tratar la enfermedad de interés en el individuo, según estos alimentos indicados y las preferencias del individuo se le recomendaría la mejor dieta personalizada. Sin embargo, este proceso todavía no es una realidad, ya que si bien se dispone de la tecnología necesaria para realizar análisis genéticos rápidos y fiables, no se dispone de la información necesaria para saber cuál es la dieta más indicada en función del perfil genético, ya que todavía falta por realizar muchos estudios. En esta etapa se está en una fase muy incipiente debido a las grandes dificultades metodológicas de llevar a cabo estudios de epidemiología nutricional con grandes poblaciones en los que se mida la

(13)

Corella D, Peloso G, Arnett DK y col. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med* 2009;169:1897-1906.

(9)

Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:71-118.

dieta con suficiente validez y precisión⁽⁹⁾. Aunque se están realizando importantes metaanálisis sumando centenares de miles de individuos en el tamaño de muestra, la medida de la dieta acumula demasiado error en las diferentes poblaciones y es difícil obtener resultados replicables. Además, es necesario integrar muchas disciplinas y conocimientos diversos que no siempre confluyen en los mismos profesionales y resulta complejo y costoso de abordar.

Por otra parte, para que la genómica nutricional tenga aplicación en la sociedad es necesario realizar mayor formación en esta disciplina entre los profesionales de la salud relacionados con la Nutrición así como proporcionar conocimientos básicos del genoma a la población general. También la industria alimentaria tiene que colaborar en este proceso participando en el desarrollo de nuevos alimentos adaptados a las necesidades genéticas específicas de los

diferentes grupos de individuos. En los últimos años, se han creado diversos centros e institutos de investigación en genómica nutricional en muchos países de todos los continentes y se está integrando la investigación genómica en los centros de Nutrición clásica. Siendo realistas y a pesar de que nos gustaría poder hablar de un mayor avance, los conocimientos generados tan sólo se encuentran a un nivel preliminar; sin embargo, dadas las crecientes inversiones, se espera que en plazo medio se puedan obtener los resultados esperados para que las actuales promesas de la genómica nutricional puedan convertirse pronto en realidades y contribuir así a mejorar el nivel de salud de la población.

PÁGINAS WEB DE INTERÉS

Genes, dieta y ECV: http://www.investigacionyciencia.es/Archivos/11-07_Ordovas.pdf

Siglas utilizadas en este capítulo

aa: aminoácidos; **CNV:** *copy number variations* (variaciones en el número de copias); **DM:** diabetes mellitus; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **HC:** hidratos de carbono; **IMC:** índice de masa corporal; **LDLc:** colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; **ON:** objetivos nutricionales; **SNP:** *single nucleotide polymorphism*; **TA:** tejido adiposo.

