

Nutrigenómica y Nutrigenética en la farmacia

David de Lorenzo, Fermín I. Milagro, J. Alfredo Martínez

Nutren-Nutrigenomics.

Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra.

Introducción

La alimentación es, de todos los factores ambientales a los que estamos expuestos, el más importante a la hora de sufrir enfermedades. Así, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, el cáncer y la diabetes son responsables de 35 millones de muertes al año en todo el mundo. En Europa, estas enfermedades crónicas no infecciosas representan el 70% de todos los fallecimientos, y se estima que esta cantidad aumentará hasta el 80% para el año 2030 (1). De hecho, una elevada proporción de las patologías (alrededor de un 80% de infartos y diabetes de tipo 2 y de un 40% de cánceres) podrían ser evitadas con una dieta adecuada y un aumento del consumo de alimentos beneficiosos para la salud, como las frutas y las verduras.

Prevención de enfermedades a través de la nutrición personalizada

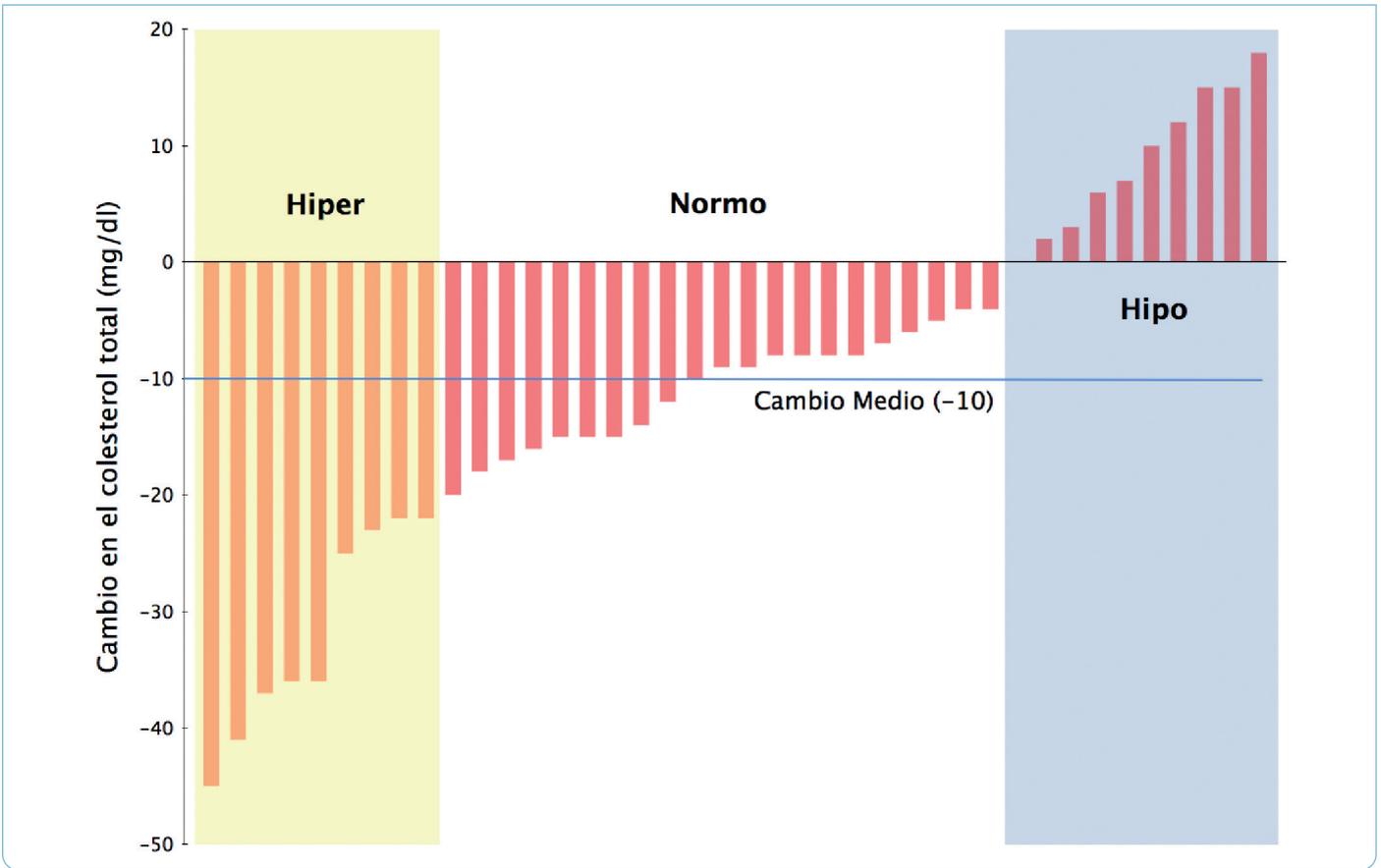
Aunque las recomendaciones nutricionales son generales, es bien conocido que la respuesta a cambios en los hábitos nutricionales es muy variable entre personas. Por ejemplo, niveles elevados de colesterol en suero están relacionados con un aumento del riesgo a desarrollar enfermedad cardiovascular. Frente a una intervención nutricional para reducir los niveles de colesterol, existen individuos que responden bien (hiper-respondedores) o que no responden al tratamiento (hipo-respondedores) (2). En la Figura 1 se representa una simulación (basada en datos reales) de los cambios en el colesterol total que experimentarían 40 personas tras una intervención nutricional, suponiendo una distribución normal (con una media de -10 mg/dl y una desviación típica de 20 mg/dl) de los valores obtenidos. De manera similar a lo que ocurre en los casos reales analizados, la simulación muestra que un número elevado de individuos presentan una respuesta en torno a la media (individuos normo-respondedores), mientras que existe un porcentaje no despreciable de individuos que presentan una disminución muy eleva-

da en los niveles de colesterol (individuos hiper-respondedores, a la izquierda del diagrama) y, a la derecha, un subconjunto de individuos que, o no disminuyen los niveles de colesterol, o incluso los incrementan.

Esta variabilidad en la respuesta a cambios en la dieta está en parte causada por las diferencias interindividuales del genoma humano. No existen dos copias del genoma humano idénticas: de media, un 1% de la secuencia nucleotídica es diferente entre dos genomas al azar, lo cual implica entre 3 y 6 millones de diferencias en la secuencia del ADN entre dos personas cualquiera (3,4). La inmensa mayoría de estas variaciones son polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs (Single Nucleotide Polymorphism, pronunciado snip), que son variaciones en la secuencia de ADN que afectan a un único nucleótido. Éstas y otras diferencias, como por ejemplo las estructurales, hormonales o epigenéticas, son las que en parte explican la heterogénea respuesta humana a la dieta, y también las que explican que las recomendaciones nutricionales generales no ayuden a todos por igual en la prevención de enfermedades.

Un ejemplo muy ilustrativo de la limitada capacidad preventiva de las recomendaciones nutricionales generales es el caso descrito por Mattei y colaboradores en 2009 (5), que relacionaba la presión arterial, la ingesta de grasa y la variabilidad en el gen APOA5. La hipertensión, definida por valores de presión arterial superiores a 140 mm Hg (sistólica) y 90 mm Hg (diastólica), afecta en España a un 35% de la población adulta (más de 12 millones de individuos) y a más de 1.500 millones de personas en el mundo. Las pautas dietéticas para esas personas aconsejan limitar la ingesta de sal y disminuir el consumo de grasas, ya que estas últimas se relacionan con un aumento del peso y, por tanto, de la presión arterial. De hecho, se recomienda que las grasas no superen el 30% del aporte calórico de la dieta. Mattei y colaboradores observaron que una variante del gen APOA5, en concreto el polimorfismo rs3135506, influía en el efecto de la ingesta de grasa sobre la presión arterial. Este codón puede ser citosina (C) o guanina (G). El estudio observó que, en los indivi-

Figura 1. Simulación de los valores de cambio en los niveles de colesterol total tras una intervención nutricional, suponiendo una distribución normal con una media de -10 mg/dl y una desviación típica de 20 mg/dl. Cada barra en el eje de las X representa un individuo, y su respuesta en el cambio de colesterol es el correspondiente valor en el eje Y.



dos homocigotos GG, una ingesta de grasa superior al 30% de la energía total estaba asociada a una mayor presión arterial. Sin embargo, en los individuos con al menos una C (variantes CG o CC), un aporte de grasas superior al 30% de la energía ingerida estaba asociada a una menor presión arterial (ver Figura 2).

¿Por qué, sin embargo, se recomienda una reducción en la ingesta de grasa a todas las personas con hipertensión si, como hemos visto, podría llegar a ser contraproducente para las personas con genotipo CG o CC en el polimorfismo rs3135506 del gen APOA5? La respuesta es obvia si observamos que la frecuencia de la variante C es muy baja y que la frecuencia de individuos CG+CC es de un 14% de la población. Por lo tanto, la recomendación de reducir la ingesta de grasas si se padece hipertensión es probablemente adecuada para una mayoría de individuos (el grupo GG, un 86%).

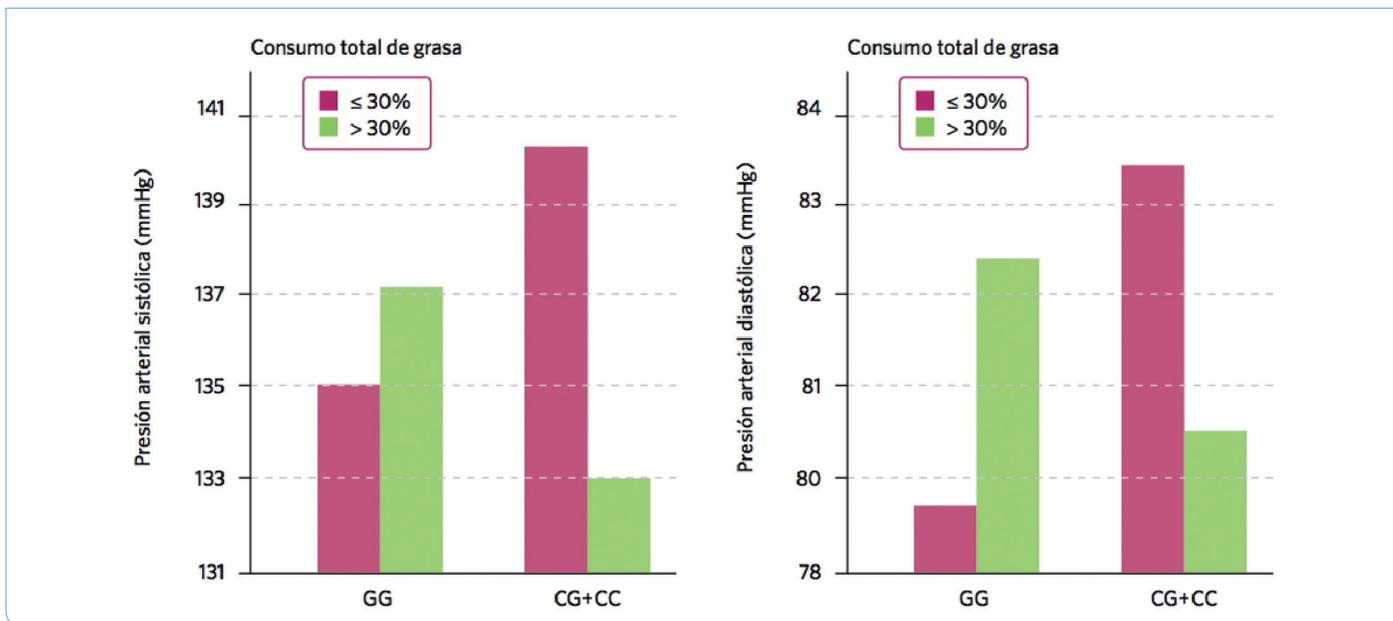
En la simulación anterior de los cambios en los niveles de colesterol tras una intervención nutricional, se observan tres clases de respuestas: hiper-, hipo- y normo-respuestas. Y aunque

desde el punto de vista del “bien común” podríamos considerar como “buena” la intervención nutricional (que como media reduce en 10 mg/dl los niveles de colesterol en sangre), un análisis más detallado de los resultados permite apreciar la gran variabilidad existente en la respuesta, observándose una reducción de los niveles de colesterol en 30 de los 40 individuos presentados (hiper- y normo-respondedores). Sin embargo, el 25% restante (hipo-respondedores) o no reducen sus niveles de colesterol o los aumentan.

De estos ejemplos se pueden deducir dos conclusiones importantes a la hora de entender la relación entre genética y nutrición:

- 1- Las recomendaciones nutricionales generales dirigidas a la sociedad (desde el punto de vista de la salud pública) son aquellas que producen un beneficio óptimo a la mayoría de la población. Sin embargo, puede haber un subgrupo de personas que no respondan de la misma manera que la mayoría. La causa de este comportamiento anómalo es en muchos casos genética, ya que la variación genética es una de

■ **Figura 2.** Modulación del efecto de la grasa total ingerida sobre la presión arterial, por parte de las variantes del polimorfismo rs3135506 del gen APOA5. Un mayor porcentaje de grasa total en la dieta está asociado a una mayor presión arterial (tanto sistólica como diastólica) en individuos con genotipo GG. En el resto de individuos, la asociación se da al contrario: a más grasa en la dieta, menor presión arterial.



Modificado de Mattei et al. "Apolipoprotein A5 Polymorphisms Interact with Total Dietary Fat Intake in Association with Markers of Metabolic Syndrome in Puerto Rican Older Adults", *The Journal of Nutrition* 2009;139:2301-2308.

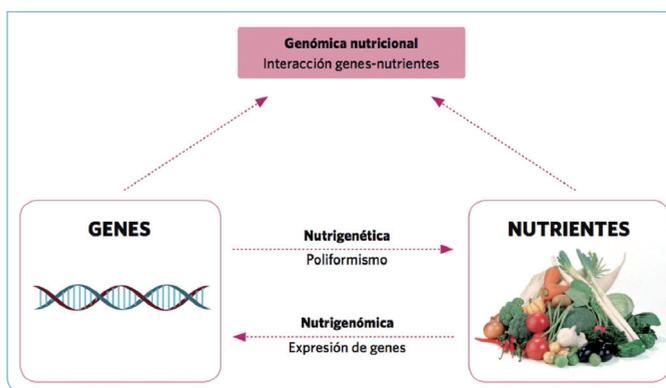
las principales fuentes de diferencias entre los individuos de una misma población que comparten un mismo ambiente.

2- Las recomendaciones nutricionales dirigidas al individuo deberán tener en cuenta su perfil genético y ser por tanto personalizadas, para poder así detectar aquellas excepciones a las recomendaciones generales que, de otra manera, le podrían favorecer un estado patológico.

Nutrigenómica y Nutrigenética

La Nutrigenómica, o Genómica Nutricional en general, puede definirse como el estudio de las interacciones entre el genoma y los nutrientes, entendiendo genoma como un concepto amplio que abarca no sólo al ADN, sino también al conjunto de ARN y proteínas que se producen a partir de la información contenida en el ADN (también denominados transcriptoma y proteoma) y al conjunto de metabolitos que se incorporan en la dieta y/o se producen a través de la actividad del metabolismo (metaboloma). Existen por tanto múltiples posibles combinaciones entre nutrientes, ADN, ARN, proteínas y metabolitos, cuya interacción en las células del cuerpo humano y su efecto en la salud es el primer objetivo de estudio de la Nutrigenómica. Actualmente, la Genómica Nutricional puede subdividirse en dos partes (Figura 3), definidas por unos objetivos de conoci-

■ **Figura 3.** La Nutrigenómica o Genómica Nutricional se divide en 1- Nutrigenómica propiamente dicha, que estudia el efecto de los nutrientes en la actividad génica, y 2- la Nutrigenética, que analiza cómo las variabilidad del genoma afecta a la manera en que utilizamos los nutrientes, y cómo esta variabilidad está ligada a la aparición de enfermedades.



Fuente: D. de Lorenzo et al. (8).

miento claramente distintos:

1- La **Nutrigenómica** propiamente dicha estudia cómo los nutrientes de la dieta influyen en la homeostasis celular, alterando la expresión génica y la producción de proteínas y/o metabolitos. El metabolismo de los ácidos grasos es un buen ejemplo de la interacción entre nutrientes y genoma. La mayor parte de los genes implicados en este proceso están regulados por alguno de los tres miembros de la familia de

receptores PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), que funcionan así como sensores y reguladores del metabolismo de los ácidos grasos. En realidad son los diferentes ácidos grasos de la dieta los que interactúan con los tres receptores y activan así su propio metabolismo (6).

2- La **Nutrigenética** analiza cómo las distintas variantes del genoma humano influyen en la respuesta del organismo a los nutrientes, y cómo aumentan o disminuyen el riesgo a padecer enfermedades relacionadas con la nutrición. Un ejemplo clásico es el polimorfismo Rs1801133 en el gen de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que presenta dos posibles nucleótidos en la posición 677, una citosina (C) o una timina (T). Esta enzima es crucial para reducir los niveles circulantes de homocisteína, una molécula asociada a mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (7). Se ha observado que, en las personas homocigotas TT, la enzima MTHFR es termolábil y se destruye fácilmente con el calor corporal, por lo que tiene una menor actividad que en las personas con al menos una C (CC o CT). Sin embargo, esta falta de actividad enzimática puede compensarse con un aumento en la ingesta dietética de ácido fólico. De hecho, cuando los niveles séricos de folato son bajos los individuos con genotipo TT tienen elevados niveles de homocisteína, pero cuando su dieta es rica en ácido fólico presentan unos niveles de homocisteína similares a los individuos con la variante normal.

Perspectivas de la Nutrigenómica

La Nutrigenómica se encuentra con diversos problemas a la hora de su desarrollo y posterior aplicación práctica, y algunos de ellos son de difícil resolución con la tecnología actual. El más evidente es que nuestra dieta está compuesta de una mezcla heterogénea de moléculas químicas, algunas de ellas en concentraciones relativamente bajas, cuyo efecto en la salud debe ser considerado únicamente en el contexto de una exposición crónica a ellas. Un ejemplo muy gráfico es el resveratrol, un potente antioxidante presente en el vino tinto que parece ejercer efectos positivos únicamente en las personas que toman de manera habitual entre dos y tres copas de vino al día. Por este motivo, la identificación de los mecanismos moleculares a través de los cuales actúan estos nutrientes presentes a tan bajas concentraciones, es bastante complicada, y más aún su interacción con las distintas variantes genéticas.

Un segundo problema es común a la genómica y la genética

clínica: hacia finales del año 2010, se habían realizado un total de 700 estudios de asociación de genoma completo (GWAS), que ligaban unas 3.000 variantes genéticas a unas 150 enfermedades. Sin embargo, a pesar incluso de que este catálogo crece incesantemente, la mayor parte de las variantes encontradas hasta ahora explican sólo una parte muy pequeña de las diferencias interindividuales en la predisposición genética a la enfermedad. Es el denominado “problema de la heredabilidad perdida”. Un análisis publicado en junio de 2010 (9) estimaba que, sumando todos los estudios realizados para la enfermedad de Crohn (enfermedad crónica autoinmune en la cual el sistema inmunitario del individuo ataca su propio intestino produciendo inflamación), existían 142 SNPs asociados con la enfermedad, pero que sólo podían explicar el 20% de la variación genética existente para dicha enfermedad (denominada *heredabilidad*). En otras palabras, en promedio, estas variantes están presentes en un 20% de los enfermos, mientras que en el 80% restante la aparición de la enfermedad viene determinada por otras variantes desconocidas.

Las causas de esta *heredabilidad* perdida se han explicado de dos maneras (10):

- 1- Existe un gran número de variantes comunes, de las cuales sólo unas pocas han sido identificadas hasta ahora, cuya contribución a la enfermedad es reducida.
- 2- Las variantes que más contribuyen a la enfermedad no son comunes, sino raras (con una frecuencia menor de un 1%), y por tanto difíciles de detectar con el tipo de estudios utilizados hasta ahora.

Ambas explicaciones no son mutuamente excluyentes y muy probablemente ambas sean ciertas, en mayor o menor medida según la enfermedad. Estudios con un mayor tamaño muestral han permitido encontrar nuevas variantes y aumentar el porcentaje de heredabilidad explicado en rasgos como el índice de masa corporal o IMC (11) o los niveles de lípidos en sangre (12). A pesar de que la contribución de los marcadores genéticos conocidos es en la mayoría de las veces moderada, en algunos casos el efecto terapéutico tras la actuación farmacológica sobre algunos de los genes implicados es significativamente mayor. Sirva como ejemplo el caso del gen HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa), una de cuyas variantes genéticas determina un pequeño cambio en los niveles de LDL de sólo 2,8 mg/dl. Sin embargo, este gen es la diana de las conocidas estatinas, un fármaco tomado por millones de personas y que puede llegar a reducir significativamente los niveles de colesterol LDL.

Tabla 1 | Genética de algunas enfermedades complejas relacionadas con la nutrición

Enfermedad	Número Marcadores	Genes y mecanismo	Referencia
Diabetes de tipo 2	39 SNVs	Situados en genes relacionados con la secreción de insulina, que apuntaría a ser la causa principal de esta enfermedad, más que hacia la resistencia a la insulina	Voight BF et al. (14)
Síndrome de Crohn	71 SNVs	Situados en genes relacionados con la inmunidad, autofagia y señalización celular por interleucinas.	Franke A et al. (15)
Genética de los lípidos (LDL, HDL y triglicéridos)	95 SNVs	59 de estas 95 regiones genómicas nunca habían sido anteriormente asociadas con el metabolismo lipídico. Algunos de estos nuevos genes encontrados tienen un efecto directo en los niveles lipídicos en plasma, lo cual ha permitido identificar nuevas vías metabólicas que podrían ser diana de nuevos fármacos	Teslovich TM et al. (16)
Obesidad	7 SNVs	7 variantes asociadas al peso corporal, IMC y circunferencia de la cintura. La mayoría de ellos tienen que ver con la regulación del apetito.	Bauer F et al. (17)

Por último, dado que existen millones de SNPs (algunos conocidos y otros por ahora poco estudiados), por el momento es muy difícil analizar las complejas interacciones que pueden darse entre todos ellos ya que algunos de ellos pueden proteger frente a la enfermedad y otros pueden ser alelos de riesgo. A ello hay que añadir que muchos SNPs parecen conferir riesgo de desarrollar enfermedad en individuos de determinado origen étnico pero no en otros. Un ejemplo es el polimorfismo rs17782313 del gen MC4R, que en numerosos estudios realizados en europeos aparece relacionado con obesidad infantil pero que no lo hace en africanos (13).

Genética de las enfermedades complejas

La base genética de la mayor parte de las enfermedades complejas humanas incluye un número relativamente elevado de genes. La mayoría de los SNPs involucrados tienen un efecto bajo sobre la enfermedad que determinan, aunque tomados en su conjunto pueden llegar a aumentar el riesgo de padecerla en un 10%-50% (siendo el efecto similar al de las variables ambientales). Muchos de los genes identificados a través de los estudios de asociación ya se conocían, pero muchos otros son nuevos y han ayudado a entender las bases metabólicas de estas enfermedades (Tabla 1).

Por ejemplo, con nuestro conocimiento actual, los factores genéticos explican sólo un 17% de la heredabilidad del IMC (18). El restante 83% quizás pueda explicarse en un futuro al realizar estudios longitudinales que tengan en cuenta la variación en el tiempo de la heredabilidad (no es lo mismo en la adolescencia

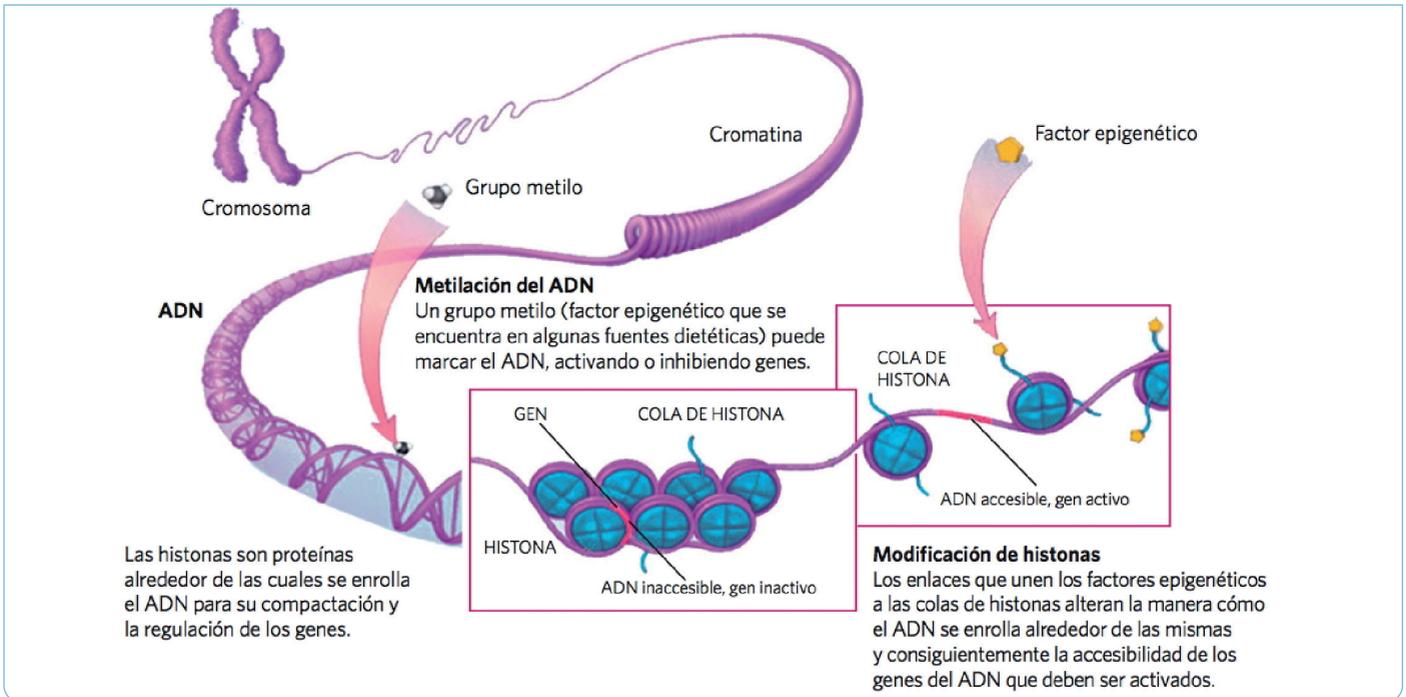
que en personas ancianas), o por otros factores como la epigenética y las variaciones en la microbiota intestinal.

Epigenoma y Metagenoma

El epigenoma

Hasta hace poco se pensaba que la mayor parte de la variación heredable que se observaba en la población era debida a cambios en la secuencia del ADN. Los SNPs producirían un cambio en la estructura o expresión de la proteína derivada del gen, lo que originaría un efecto a nivel fenotípico como, por ejemplo, un cambio en el color de los ojos o la susceptibilidad a una enfermedad. El proyecto genoma humano era en parte un esfuerzo de catalogación de esta variación genética. Una vez conseguido este objetivo, se pensaba que sería relativamente fácil y rápido relacionar esta variación con aquellas enfermedades que tienen un componente genético. Sin embargo no ha sido así, y eso es debido a que no sólo los cambios en la secuencia de ADN influyen en el fenotipo. También las modificaciones epigenéticas pueden afectar al fenotipo, pero no lo hacen a través de cambios en la forma o de función del producto del gen, como hacen los SNPs. Los cambios epigenéticos se definen como aquellas alteraciones que afectan al ADN pero que no implican cambios en su secuencia de bases nucleotídicas. Estas alteraciones consisten en marcas químicas que influyen en dónde y cuándo un determinado gen debe activarse así como en la magnitud de la activación. Aunque se conocen varios mecanis-

■ **Figura 4.** Mecanismos epigenéticos: A- Metilación del ADN, consistente en la incorporación de grupos metilo en posiciones concretas del ADN. B- Modificación de histonas. Las histonas son proteínas alrededor de las cuales se compacta el ADN para darle estabilidad en el cromosoma. Esta modificación cambia su capacidad de adhesión y compactación del ADN.



Fuente: Modificado a partir del U.S. National Institute of Health.

mos epigenéticos que regulan la actividad génica, los más estudiados son la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas (Figura 4).

Durante los últimos años se ha estudiado la relación entre factores ambientales, cambios epigenéticos y las enfermedades complejas más comunes, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y la obesidad. Como las modificaciones epigenéticas pueden incluso ser heredadas, son de hecho factores hereditarios (aunque no genéticos) de predisposición a la enfermedad. En este caso, al incorporar el estudio del epigenoma individual en la determinación de la susceptibilidad a enfermedades y la personalización de la nutrición, la pregunta que surge es qué genes y/o variantes se encuentran activados o silenciados epigenéticamente. Se ha de tener en cuenta que, al contrario de las mutaciones del ADN, los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles. Por tanto, aunque no podemos modificar nuestra predisposición genética a las enfermedades, si es posible, al menos teóricamente (a través de fármacos o nutrientes epigenéticamente activos), modificar las predisposiciones epigenéticas. El objetivo en los próximos años es por lo tanto identificar los factores ambientales (entre ellos los factores nutricionales) que modifican las marcas epigenéticas, así como las dosis necesarias en las diferentes etapas de

la vida, con el fin de personalizar la nutrición y reducir así la probabilidad de padecer enfermedades a través del cambio de las marcas epigenéticas.

Así, algunos de los alimentos que tienen propiedades bioactivas beneficiosas para la salud actúan afectando a las enzimas implicadas en la creación y borrado de marcas epigenéticas. Ese es el caso de algunos polifenoles como la genisteína de la soja y la epigallocatequina del té verde, pero también del resveratrol del vino tinto y de los isotiocianatos, presentes en alimentos como el brócoli, las coles de Bruselas o la coliflor. Los efectos que, a nivel de la maquinaria de programación epigenética, tienen estos componentes bioactivos presentes en frutas y verduras podrían explicar la clara asociación observada entre su consumo y la disminución del riesgo a padecer varios tipos de cáncer. En concreto, estos compuestos probablemente actúan activando los genes supresores de tumores mediante una reducción de su hipermetilación, evitando así la aparición de mutaciones que producirían una transformación neoplásica de la célula y la consiguiente aparición del tumor.

El metagenoma

El microbioma humano puede llegar a constituir el 40-50% del

volumen de la materia presente en el tracto digestivo, y tiene importantes efectos a nivel nutricional, fisiológico e inmunomodulador. Sin embargo, todavía es muy básica la información metabólica disponible en relación al tipo de microbioma, y no se conocen todas las especies y cepas bacterianas presentes en el intestino humano. En este campo también se pone en evidencia que las recomendaciones nutricionales generalistas no tienen sentido. Así, la información del tipo de microbioma (lo que se conoce como enterotipo) de cada individuo puede contribuir a la elaboración de dietas personalizadas que pudieran ser óptimamente aprovechadas por el microbioma personal.

En un importante estudio en 2006, el grupo liderado por Jeffrey Gordon encontró una asociación significativa entre la composición del microbioma y la obesidad en humanos (19). El descubrimiento de que la obesidad podría tener un componente microbiano tuvo un gran impacto por sus claras implicaciones terapéuticas. Ya se conocía desde 2004 que al trasplantar el microbioma de ratones normales a ratones mantenidos en un ambiente estéril, éstos últimos incrementaban su grasa corporal sin un aumento de su ingesta calórica. La explicación es sencilla: el microbioma ayuda a procesar y digerir muchos nutrientes que sin ellos no es posible digerir. Por tanto la nueva presencia de un microbioma desarrollado en los ratones trasplantados aumentaba la cantidad de energía extraída de los alimentos ingeridos, y de ahí se explica el aumento de la cantidad de grasa corporal. Se sabía también que las diferencias en el microbioma de ratones genéticamente obesos frente a los no obesos se centraban en los dos grupos principales de bacterias del microbioma: las Firmicutes y las Bacteroidetes. Así, los ratones obesos tenían hasta un 50% menos de Bacteroidetes y, por tanto, más Firmicutes que sus parientes no obesos. En un estudio similar, Gordon y su equipo de colaboradores encontraron que en los seres humanos se repetía el mismo patrón: las personas obesas tenían más Firmicutes y menos Bacteroidetes que las no obesas. En un estudio paralelo, el equipo de Gordon encontró la explicación: al comparar una muestra del ADN extraído de bacterias de ratones obesos y no obesos, vieron que el metagenoma de los ratones obesos contenía una mayor cantidad de genes relacionados con el metabolismo y degradación de carbohidratos complejos, como por ejemplo el almidón. Así consiguen catalizar los carbohidratos complejos de una manera mucho más eficiente que los ratones no obesos, proporcionando así a sus hospedadores una mayor cantidad de moléculas pequeñas de azúcares fácilmente absorbibles por el intestino, y por tanto una mayor cantidad de calorías a partir de la misma

cantidad de alimento. Sin embargo, no está todavía claro si esta energía adicional obtenida puede llegar a explicar la diferencia en grasa corporal observada por Gordon y su equipo de colaboradores.

Aunque las diferencias interindividuales en la microbiota intestinal pueden proceder de seguir durante años diferentes tipos de dietas (especialmente en relación con fibra, polisacáridos y grasas), la respuesta de la microbiota a los cambios en la dieta también varía entre los diferentes individuos. Por ello, diversos estudios abordan la optimización del enterotipo individual a través de la ingesta de pre- y probióticos según los requerimientos nutricionales individuales determinados por el genoma y el epigenoma (20).

Nutrigenómica aplicada a las enfermedades complejas

A falta de un modelo teórico lo suficientemente complejo que permita registrar las interacciones existentes entre los nutrientes y el genoma humano, los estudios epidemiológicos y clínicos realizados hasta ahora se han limitado a analizar el efecto de diferentes componentes nutricionales en la actividad de un único gen, así como el papel de variantes genéticas individuales en la aparición de enfermedades relacionadas con la dieta. Así, se han conseguido identificar relaciones como por ejemplo la de la ingesta de grasas y la aparición de enfermedades cardiovasculares, y se han establecido modelos simples de predicción de la enfermedad basados en biomarcadores intermedios (como puede ser la relación entre LDL y HDL en la predisposición a arteriosclerosis). También se han identificado variantes genéticas que pueden explicar la variabilidad interindividual observada en la respuesta a la dieta: por ejemplo en el gen de la Apolipoproteína E, determinadas variantes predisponen a una peor relación LDL/HDL, y por tanto a la formación de placas arterioscleróticas.

Los estudios clínicos y epidemiológicos realizados durante la última década han permitido un mayor conocimiento no sólo de los efectos que la dieta tiene en el metabolismo humano sino también de las variantes genéticas de riesgo para determinadas enfermedades asociadas con la nutrición. Esta información, disponible en bases de datos públicas (véase Tabla 2), ha permitido la aparición de servicios de asesoramiento nutricional basados en la información genética individual. En muchos casos, estos servicios realizan su asesoramiento nutricional sobre la base de alimentos ya existentes en el mercado. Sin embargo

Tabla 2 | Bases de datos públicas con información relevante para la nutrigenómica práctica

Enfermedad	Contenido	Dirección web
EMBL	Información sobre genes, en forma de secuencias de ADN y ARN.	www.ebi.ac.uk/embl
dbSNP	Información sobre la variación genética humana en forma de SNP.	www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP
HapMap	Catálogo de variantes genéticas en diferentes poblaciones humanas.	hapmap.ncbi.nlm.nih.gov
1000 genomes	Variación contenida en las secuencias completas de 1.000 individuos humanos adultos (en construcción).	www.1000genomes.org
SNPedia	Página wiki con información sobre los efectos conocidos sobre el ser humano de la variante genética de un solo nucleótido (SNP).	www.snpedia.com
Uni-Prot	Información sobre proteínas en forma de secuencias de aminoácidos e información funcional.	www.ebi.ac.uk/uniprot
PIR	Herramientas para el análisis de secuencias proteicas.	pir.georgetown.edu
Brenda	Información sobre enzimas.	www.brenda-enzymes.org
TRANSFAC	Información sobre factores de transcripción y regulación génica.	www.gene-regulation.com
TRANSPATH	Información sobre vías de transducción de señal y las reacciones en las que están implicadas.	www.gene-regulation.com
GeneNet	Descripción y visualización de redes génicas.	www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/g
KEGG	Compendio de reacciones bioquímicas que relacionan genes y proteínas, así como las vías metabólicas que las contienen.	enenet
PubMed	Biblioteca electrónica de publicaciones científicas.	www.genome.jp/kegg

algunas de ellas han creado y patentado su propia línea de alimentos (denominados nutracéuticos o nutrifármacos) destinados, según sus fabricantes, a optimizar la disminución del riesgo genético heredado.

La combinación de la información de riesgo genético y la epidemiología de los nutrientes proporciona una información que permite comenzar a establecer recomendaciones nutricionales individuales (Figura 5). Pero según se vaya avanzando en el conocimiento de la genética de las enfermedades complejas y su interacción con los nutrientes, será necesario desarrollar sistemas expertos que sean capaces de considerar toda la información conjuntamente.

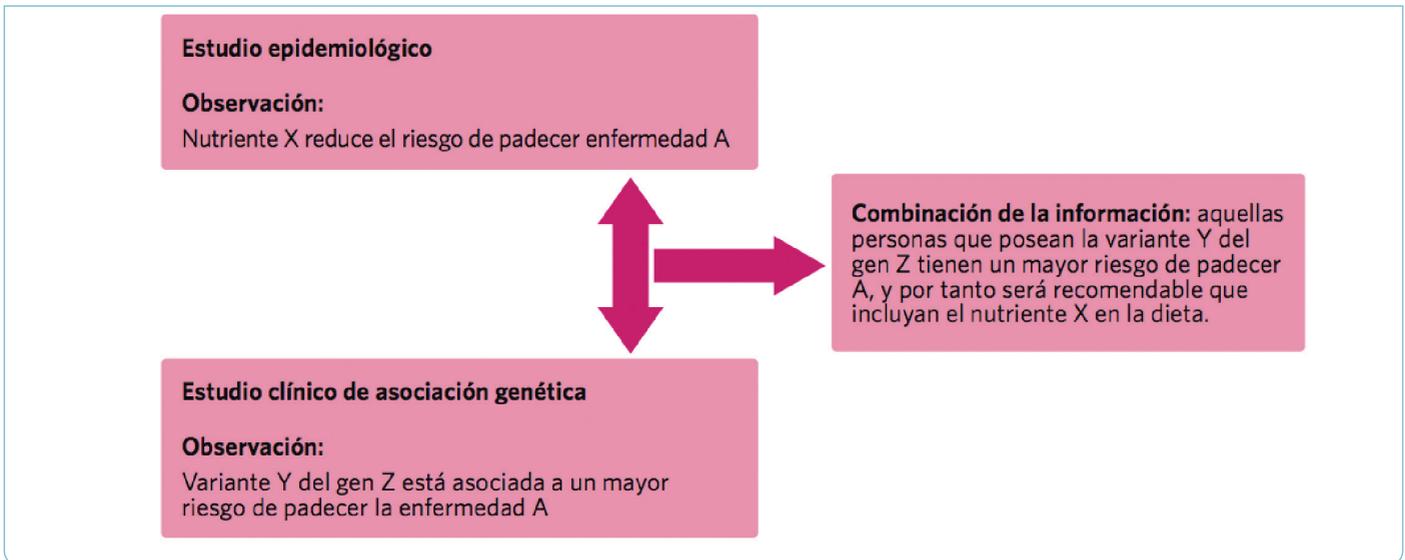
Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares, como la mayoría de enfermedades complejas, tienen un componente multifactorial marcado que tiende a limitar la eficacia de los tratamientos empleados actualmente. Desde un punto de vista clínico, el tratamiento actual de la enfermedad está limitado a la identificación y actuación sobre los síntomas clínicos clásicos descritos en el es-

tudio de Framingham sobre los marcadores de riesgo cardiovascular (hipertensión, niveles elevados de lípidos sanguíneos, hábitos de tabaquismo, entre otros). Aunque existe suficiente información sobre los posibles tratamientos nutricionales a utilizar con el fin de reducir estos marcadores de riesgo, no existe un consenso sobre las recomendaciones en las que se debería basar una dieta óptima, principalmente debido a que los efectos observados en diferentes poblaciones tienden a ser contradictorios, evidenciando la necesidad de determinar las variables individuales que predisponen a la diversidad observada en la respuesta. De entre todas las variables que influyen en la respuesta al tratamiento nutricional (como edad, sexo, uso de fármacos, niveles iniciales de colesterol en sangre o a la misma fase de la enfermedad), la variación genética parece ser el factor estático que mejor podría explicar las diferencias observadas en los tratamientos.

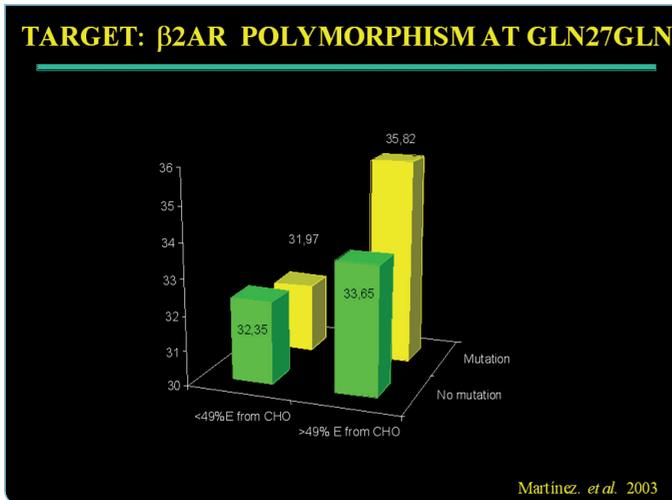
Se han realizado alrededor de 74 estudios sobre el efecto de diferentes intervenciones nutricionales en los niveles de lípidos plasmáticos y en la respuesta de las lipoproteínas a la dieta, en grupos con diferentes variantes genéticas. Como conclusión de estos estudios, las variaciones genéticas en APOA1, APOA4,

■ **Figura 5.** La Nutrigenómica aplicada combina información epidemiológica con información de riesgo genético, para producir recomendaciones nutricionales personalizadas.



Fuente: D. de Lorenzo et al. (8).

■ **Figura 6A.** Los individuos mutados para el SNP rs1042714 del gen ADRB2 presentan mayor IMC solamente cuando la ingesta calórica procedente de los hidratos de carbono supera el 49% del total.

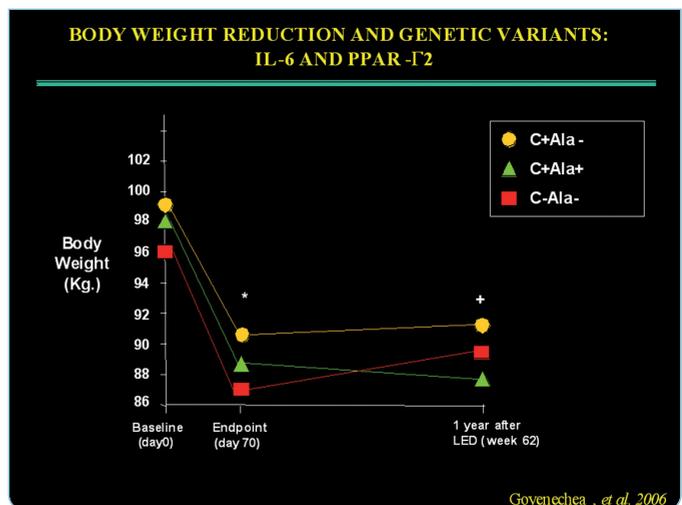


APOB y APOE parecen contribuir a la heterogeneidad en la respuesta lipídica a las intervenciones dietéticas. Todos estos genes son regulados directa o indirectamente por PPAR α y otros receptores nucleares.

Obesidad

Se conocen muchos SNPs que parecen aumentar la probabilidad de desarrollar obesidad en determinados grupos de población. Sin embargo, se conoce menos acerca de las interacciones de algunas de esas variantes genéticas con la dieta y de

■ **Figura 6B.** Sólo el grupo que no tenía la variante C en el SNP-174G/C del gen IL6 y que además no tenía Alanina en el SNP rs1801282 de PPARG (en rojo) recuperó el peso perdido tras la intervención nutricional de pérdida de peso.



las variantes entre sí. Por ejemplo, en un estudio de Martínez et al. (2003) se observó que la variante rs1042714 del gen ADRB2 (receptor adrenérgico b2) puede ser C o G. Los individuos mutados (GG) tienden a tener mayor IMC que los no mutados aunque, como se observa en la figura 6A, eso ocurre solo si el porcentaje de energía de la dieta procedente de los hidratos de carbono es superior al 49% (21).

En otro estudio de 2006 (figura 6B), se observó que todos los participantes de un estudio para combatir la obesidad disminuyeron su peso corporal una media de 9 kg tras 70 días de dieta hipocalórica (22). Se estudiaron dos SNPs en esta población:

uno en el promotor del gen de la interleucina 6 (IL-6), que puede ser G o C (-174 G/C), y otro en el gen PPARG (rs1801282), que puede provocar una sustitución de una prolina por una alanina. Un año después, la mayoría de los participantes mantenía el peso perdido excepto un grupo de ellos que se caracterizaba por ser GG para el SNP de IL-6 y tener prolina en PPARG. Este resultado indica que la recuperación del peso perdido no estaba ligada a una única variante genética sino que estaba asociada a la interacción entre dos SNPs. Estos sencillos ejemplos nos hablan de que existen múltiples interacciones entre la secuencia genética y la dieta, y también entre las diversas variantes genéticas de nuestro ADN, que influyen en el fenotipo y el desarrollo de enfermedad. La complejidad de tales interacciones requiere modernas herramientas bioinformáticas que solo ahora están empezando a ser utilizadas.

Un caso práctico

Supongamos el caso de un paciente que tiene dificultades para controlar sus niveles de LDL, a pesar de hacer ejercicio y haber probado varios fármacos sin éxito. Tras una evaluación nutricional, se observa que su ingesta de grasas es correcta, según las recomendaciones generales. Las grasas representan el 30% del total de energía que ingiere, y se reparten entre un 5% de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), un 17% de ácidos grasos monoinsaturados y un 7% de ácidos grasos saturados. Aparentemente, no hay razones para una intervención nutricional. Sin embargo, un análisis del genoma de dicho paciente muestra que presenta una variante del gen 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa que le hace muy poco sensible a las estatinas, lo cual explica el reducido éxito de la intervención farmacológica. Por tanto, su opción principal para mejorar los niveles de ácidos grasos es a través de cambios en la dieta y el estilo de vida.

Si se continúa el análisis de otras variantes genéticas asociadas con el metabolismo lipídico, observamos que presenta un polimorfismo en el gen APOA1, asociado a una correlación positiva entre los niveles de HDL y la ingesta de PUFA. De aquí podemos concluir una primera recomendación: aumentando los niveles de PUFA en su dieta, aumentará los niveles de HDL protectores.

Una tercera variante en su genoma, localizada en el gen de la lipasa hepática, ha sido asociada a un aumento de HDL si la ingesta de grasas supone menos del 30% del total de energía. Esta información proporciona una segunda recomendación sobre la cantidad de grasa total a ingerir.

Como podemos observar en este ejemplo, la Nutrigenómica permite, a través del conocimiento del genoma individual, realizar recomendaciones nutricionales no sólo cuantitativas (en el ejemplo anterior, la ingesta de energía proveniente de grasas debe representar menos del 30% de la energía total ingerida), sino también cualitativas (recomendación de aumentar la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta, frente a otros tipos de grasas). Sin embargo, y aunque es notable el avance en la investigación del diagnóstico genético y en la prevención de las enfermedades cardiovasculares a través de la Nutrigenómica, en casos de información contradictoria no existe un acuerdo sobre el tratamiento individualizado que debe recibir el paciente. Por ejemplo, un individuo puede presentar una variante en APOE que responda mejor a la suplementación con ácidos grasos omega-3, pero también una variante en el gen 5-LO que con dosis elevadas de ácidos grasos omega-3 le induzca un mayor grado de inflamación. Desde el punto de vista clínico resultaría difícil realizar una recomendación acertada, y en estos casos se tiende a dar prioridad a aquellas variantes sobre las que existe una mayor evidencia epidemiológica.

Sin embargo, la aplicación de la Nutrigenómica basada en unos pocos y relevantes polimorfismos es ciertamente limitada. La facilidad de acceso a estudios de genoma completo (GWAS) obligará a la integración de la información proveniente de múltiples variantes. Aunque actualmente no disponemos de esta capacidad integrativa, es desde luego la aproximación más lógica, ya que nos permitiría desarrollar tratamientos nutricionales realmente individualizados.

Futuro de la Nutrigenómica

Durante los últimos años se ha extendido el concepto de dietas personalizadas como la solución a los trastornos de la salud derivados de una mala alimentación. Pero ¿hasta qué punto está preparada la ciencia de la Genómica Nutricional y los profesionales que con ella trabajan, para dar respuesta a esta necesidad? El futuro de la nutrición y la salud humana pasa por la comprensión de las interacciones entre tres conjuntos de genomas:

1. El Genoma Humano, con mayúsculas, en su versión más amplia, que incluye genoma, epigenoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma.
2. El genoma de nuestros alimentos, ya que hemos de pensar que son seres vivos y, como tales, poseen un genoma que sintetiza moléculas bioactivas algunas de las cuáles, por si-

militud estructural, pueden llegar a interferir con nuestro metabolismo. Un ejemplo claro serían los fitoestrógenos presentes en la soja (como la isoflavona genisteína), moléculas sintetizadas por la planta y que, por su similitud con el estrógeno humano, son capaces de unirse a los mismos receptores y competir con el estrógeno natural.

3. Finalmente un tercer genoma, el genoma de nuestro microbiota. De hecho, el 90% de las células de nuestro cuerpo son bacterias, y sólo un 10% son células humanas. Durante su paso por el tracto gastrointestinal, los nutrientes son metabolizados por esta enorme cantidad y diversidad de bacterias, y nosotros absorbemos los resultados de su metabolismo y los subproductos asociados.

Ante esta complejidad de nutrientes, ADN, ARN, proteínas y metabolitos, ¿qué puede hacer la Nutrigenómica? ¿Es quizás una utopía pensar que algún día podremos no sólo conocer todas las posibles interacciones entre nutrientes y biomoléculas como el ADN, sino también las consecuencias en nuestra salud de dichas interacciones? A corto plazo es poco probable, aunque su contribución a la comprensión de las causas de las enfermedades comunes relacionadas con la alimentación es hoy día considerable. Pero su mayor contribución a la salud humana será a medio y largo plazo gracias al avance en el conocimiento de los siguientes puntos clave:

- La identificación de los factores (factores de transcripción, moléculas transportadoras, etc.) que actúan como sensores de nutrientes, así como los nutrientes a los que son sensibles y los genes sobre los que actúan.
- La identificación de las vías metabólicas y los genes influenciados por los nutrientes, así como del efecto que éstos producen en la actividad génica.
- La comprensión de los procesos de desregulación metabólica producida por nutrientes y la identificación de genotipos, epigenotipos y metagenotipos de riesgo que los favorecen.
- El desarrollo de modelos y biomarcadores que permitan detectar señales de desregulación metabólica o estrés celular producido por la dieta y que pueda desembocar en trastornos de la salud.
- La elaboración de sistemas expertos que permitan, computacionalmente, integrar toda esta información para poder determinar la nutrición óptima en base al genoma individual.

Otra de las aportaciones significativas de los estudios de asociación es que, gracias a ellos, el estudio de la genética humana ha pasado del determinismo clásico (en el cual poseer una mutación equivalía a desarrollar una enfermedad) a un modelo

probabilístico típico en el estudio de enfermedades complejas: el estar sano o enfermo se determina con una probabilidad (por ejemplo tener un 40% de probabilidad de padecer obesidad), predisposición genética calculada a partir de las variantes genéticas presentes en el genoma individual. De hecho, el futuro de la nutrigenética pasa por generar “scores” o sistemas de puntuación en los que se atribuya un valor diferente a cada SNP, según sea éste protector o inductor de enfermedad, y se sumen todos ellos (23).

Por último, la forma de aplicar la nutrigenética a las enfermedades más comunes debe contemplar siempre la explicación previa por parte de un profesional de la salud que, además, debe recopilar el máximo de información (no solo el test genético sino también el estado de salud y el nutricional) mediante el uso de técnicas de antropometría y bioquímica, informe psicosocial e historia dietética. Este profesional (o equipo de profesionales) debe estar formado en genética, metabolismo y nutrición, y se encargaría de dar a conocer los resultados, emitiendo un informe riguroso y comprensible para el cliente, con unas recomendaciones claras y en ningún caso contradictorias que no deben ser solo por escrito. Por último, y no menos importante, se responsabilizaría también del seguimiento, durante las primeras semanas o meses, de los consejos acordados con el fin de aclarar las dudas que se presenten y de aportar la flexibilidad requerida por el tratamiento a fin de hacerlo lo más personalizado posible.

En las sociedades desarrolladas, debido a los problemas de salud derivados de un estilo de vida y una alimentación inadecuados, se observa un gran interés por las dietas personalizadas y la Nutrigenómica. Debido a esta demanda, ya existen empresas que se dedican a proporcionar asesoramiento nutricional basado en la información genética obtenida del paciente/cliente. Sin embargo, muchas de estas empresas proporcionan información que puede llevar a engaño si no es interpretada por un profesional, y que con frecuencia se utiliza para promocionar suplementos nutricionales a precios abusivos. Este tipo de acción es posible gracias a que las consecuencias en la salud de un asesoramiento nutricional incorrecto no se suelen apreciar hasta el medio-largo plazo e incluso, en muchas ocasiones, son difíciles de demostrar. Pero precisamente porque existen consecuencias para la salud, este tipo de actitudes no son éticas bajo ningún concepto. Por tanto, la actividad de toda empresa que se dedique a la genómica nutricional debería ser regulada por ley, o al menos por una asociación profesional (una Asociación Española de Nutrigenómica y Nutrigenética)

que por el momento no existe pero que debería ser implementada.

El hecho de que la Nutrigenómica trabaje sobre el acervo genético humano implica la necesidad de prestar atención al tratamiento que se le da a dicha información, la manera en que se obtiene y la estricta confidencialidad del servicio. Es importante que la información que se proporciona al cliente sea clara y refleje los objetivos del estudio, y que la manera en que se comunican los resultados sea perfectamente compren-

sible. En el almacenamiento, tanto del material biológico como de la información genética de los clientes, se deben seguir las normas que proporcionan instituciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización del Genoma Humano (HUGO - Human Genome Organisation) y la Organización de Genómica Nutricional (NUGO - Nutrigenomics Organisation). En la página web de esta última (<http://www.nugo.org>) hay disponible una guía bioética para los estudios de Nutrigenómica.

Bibliografía

1. Bloom DE et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
2. Martijn B et al. Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *Am J Epidemiol* 1986;123(2):221-234.
3. Lander et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409(6822):860-921.
4. Venter et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304-51.
5. Mattei et al. Apolipoprotein A5 Polymorphisms interact with total dietary fat intake in association with markers of metabolic syndrome in puerto rican older adults. *J Nutr* 2009;139:2301-2308.
6. Kliewer et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:239-63.
7. Schwahn B, Rozen R. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences. *Am J Pharmacogenomics* 2001;1(3):189-201.
8. De Lorenzo D et al. Nutrigenómica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada. Libro. ISBN: 978-8493891015. Libbooks, Barcelona, 2011.
9. Park J et al. Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. *Nature Genetics* 2010;42:570-575.
10. Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 2008;456(7218):18-21.
11. Speliotes EK et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics* 2010;42:937-48.
12. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466:707-13.
13. Grant et al. Investigation of the Locus Near MC4R With Childhood Obesity in Americans of European and African Ancestry. *Obesity* 2009;17:1461-5.
14. Voight BF et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature Genetics* 2010;42:579-589.
15. Franke A et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature Genetics* 2010;42:1118-1125.
16. Teslovich TM et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466:707-713.
17. Bauer F et al. Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr* 2009;90:951-959.
18. Yang J et al. Genome partitioning of genetic variation for complex traits using common SNPs. *Nature Genetics* 2011;43:519-25.
19. Ley RE et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-1023.
20. Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev* 2012;70(Suppl 1):S10-3.
21. Martinez JA et al. Obesity Risk Is Associated with Carbohydrate Intake in Women Carrying the Gln27Glu β 2-Adrenoceptor Polymorphism. *J Nutr* 2003;133(8):2549-54.
22. Goyenechea E et al. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor- γ 2 gene polymorphisms. *Br J Nutr* 2006;96(5):965-72.
23. Cornelis MC, Hu B. Gene-Environment Interactions in the Development of Type 2 Diabetes: Recent Progress and Continuing Challenges. *Annual Review of Nutrition* 2012;32:245-59.