

Instituto 
NutriGenómica

Curso Nutrigenomica y Avanzado

Instituto 
NutriGenómica

Dra. Elia Obis Monné

Departamento de Formación Instituto Nutrigenomica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Metabolómica y genómica. Herramientas para el diagnóstico nutricional molecular.

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Metabolómica y genómica. Herramientas para el diagnóstico nutricional molecular.

1. ¿Qué es la metabolómica?

2. Nutrigenómica, metabolómica y dieta. Link entre genotipo, fenotipo y seguimiento de tratamientos nutricionales

3. Papel de la metabolómica en la identificación de respondedores y no respondedores

4. Perfiles metabolómicos como herramientas de diagnóstico

5. Ejemplos de perfiles metabolómicos en el diagnóstico de enfermedades

6. Ejemplos de la relación entre tratamiento dietético y cambio en perfiles metabolómicos.

Instituto 
NutriGenómica

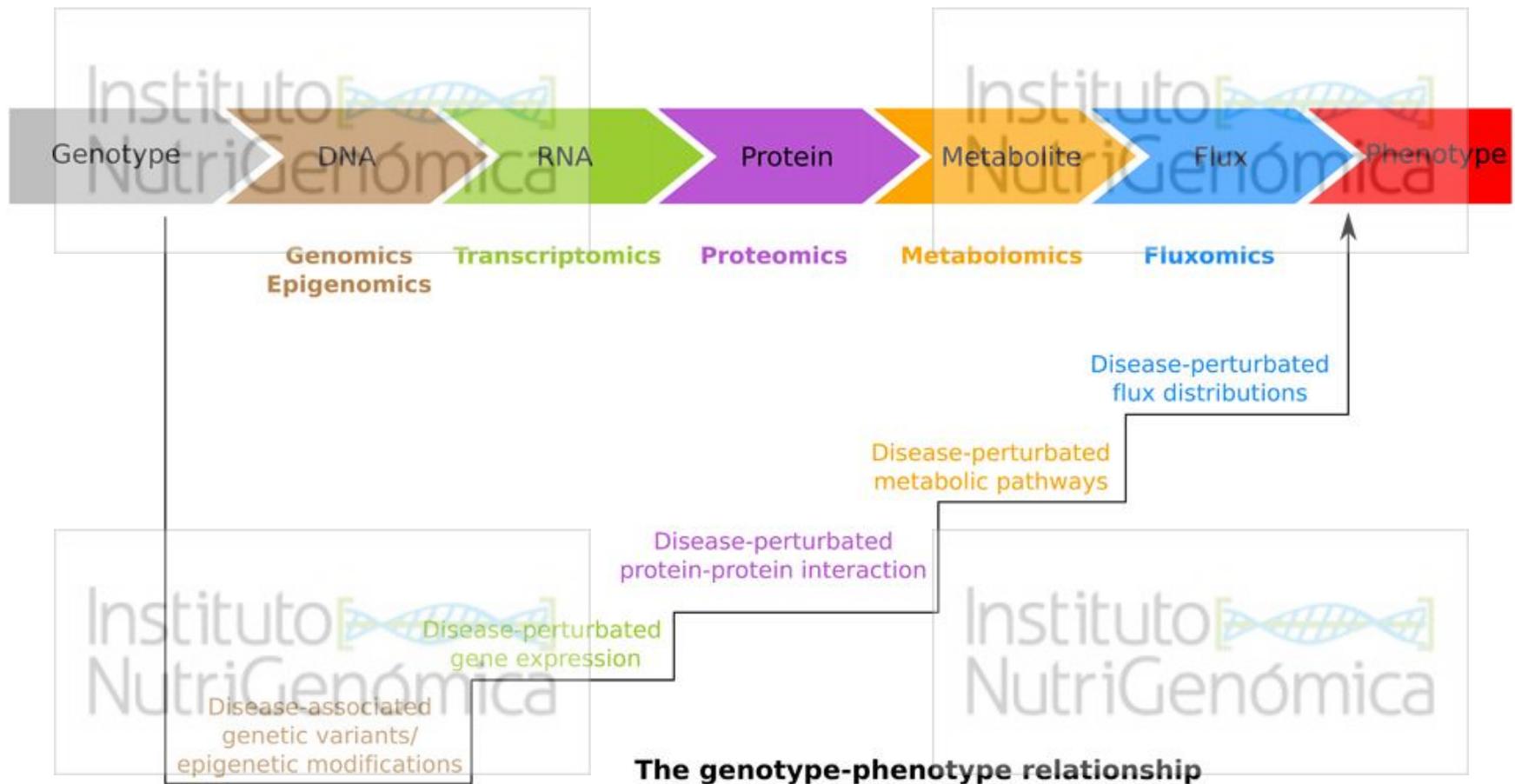
Instituto 
NutriGenómica

1. ¿Qué es la metabolómica?

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

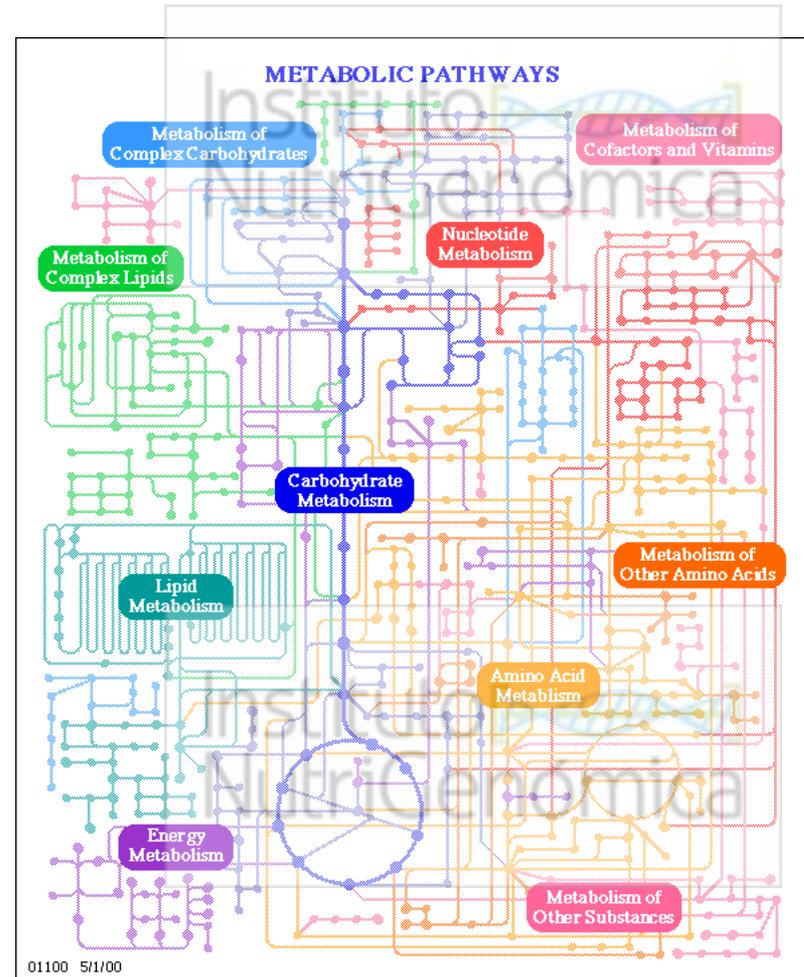
1. ¿Qué es la metabolómica?



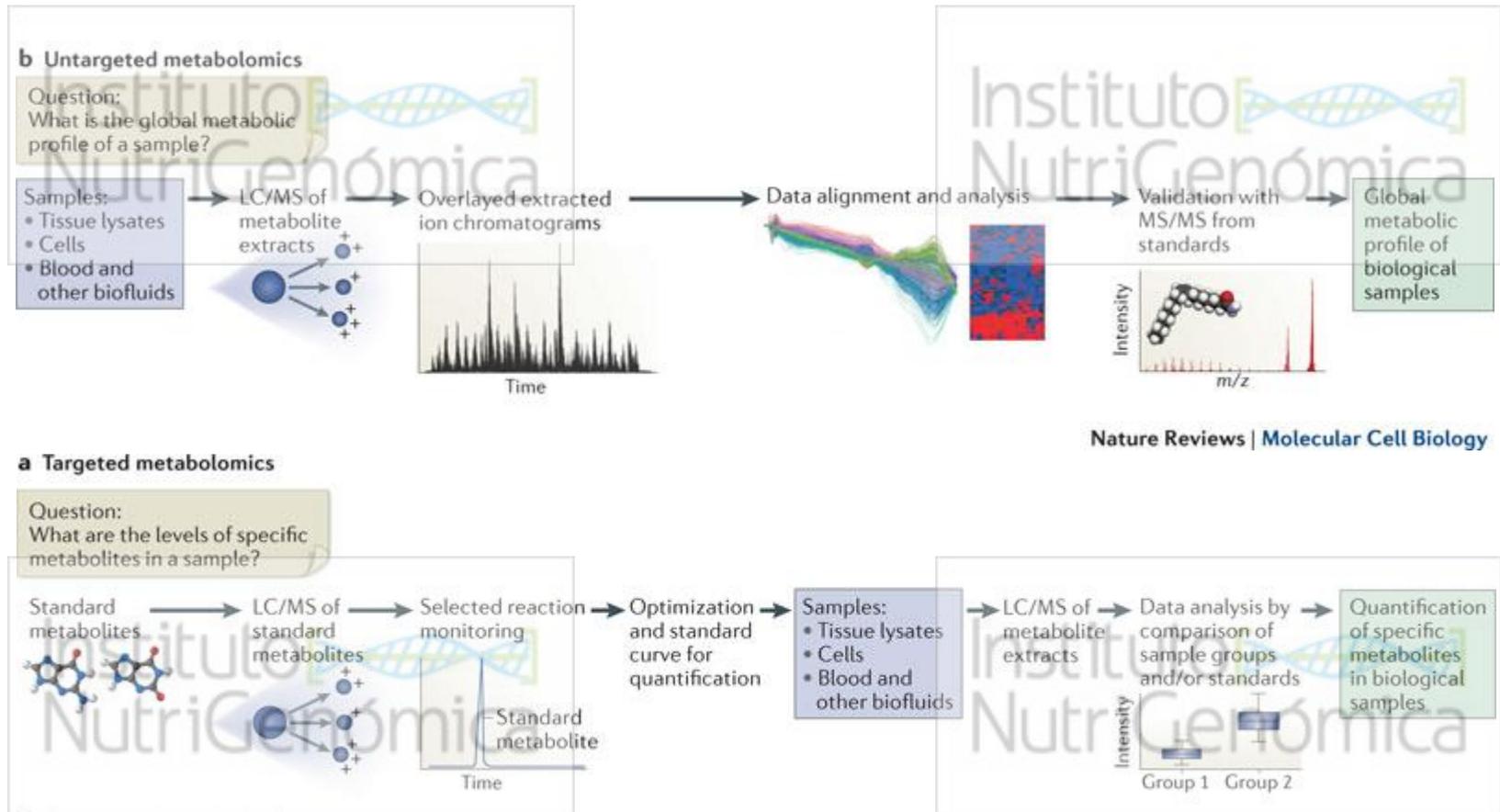
Front. Physiol., 09 December 2015

1. ¿Qué es la metabolómica?

- Peso molecular pequeño
- Células, tejidos u organismos
- Péptidos, **nucleósidos**, **azúcares**, ácidos orgánicos, cetonas, aldehídos, aminas, **aminoácidos**, **lípidos**, esteroides, fenoles, drogas, etc.
- Pueden ser productos humanos o de microbiota



1. ¿Qué es la metabolómica?



Nature Reviews Molecular Cell Biology 13, 263-269 (April 2012)

1. ¿Qué es la metabolómica?

	NMR	MS
Sensibilidad	Baja pero mejorable	Alta
Selectividad	NO selectiva normalmente	Ambas (dirigida y no dirigida)
Medida de la muestra	Una sola medida permite detectar los metabolitos presentes a concentraciones de NMR	Diferentes técnicas de cromatografía para diferentes clases de metabolitos
Recuperación de la muestra	No destructiva	Destructiva, pero usa poca muestra
Reproducibilidad	Muy alta	Moderada
Preparación de la muestra	Mínima	Necesita diferentes columnas y optimización de la ionización
Muestras de tejidos	Si	No
Numero de metabolitos detectables en una muestra de orina	40-200	Más de 500
Análisis dirigido	No es ideal	Ideal
Estudios in vivo	Si	No

Methods Mol Biol. 2015;1277:161-93.

1. ¿Qué es la metabolómica?

Monitorizar cinéticas de enzimas y vías metabólicas

Monitorizar interacciones entre genes y ambiente

Identificar funciones desconocidas de genes y proteínas

Rastrear efectos de nutrientes, toxinas y drogas

Generar perfiles metabólicos para estados patológicos

Obtener una visión general del metabolismo y los tratamientos

Acelerar las evaluaciones y los diagnósticos

Evaluar y identificar estados patológicos de manera más rápida, precisa y económica

Evaluar rápidamente los efectos de intervenciones, desde el deporte a la cirugía.

Methods Mol Biol. 2015;1277:161-93.

Instituto NutriGenómica

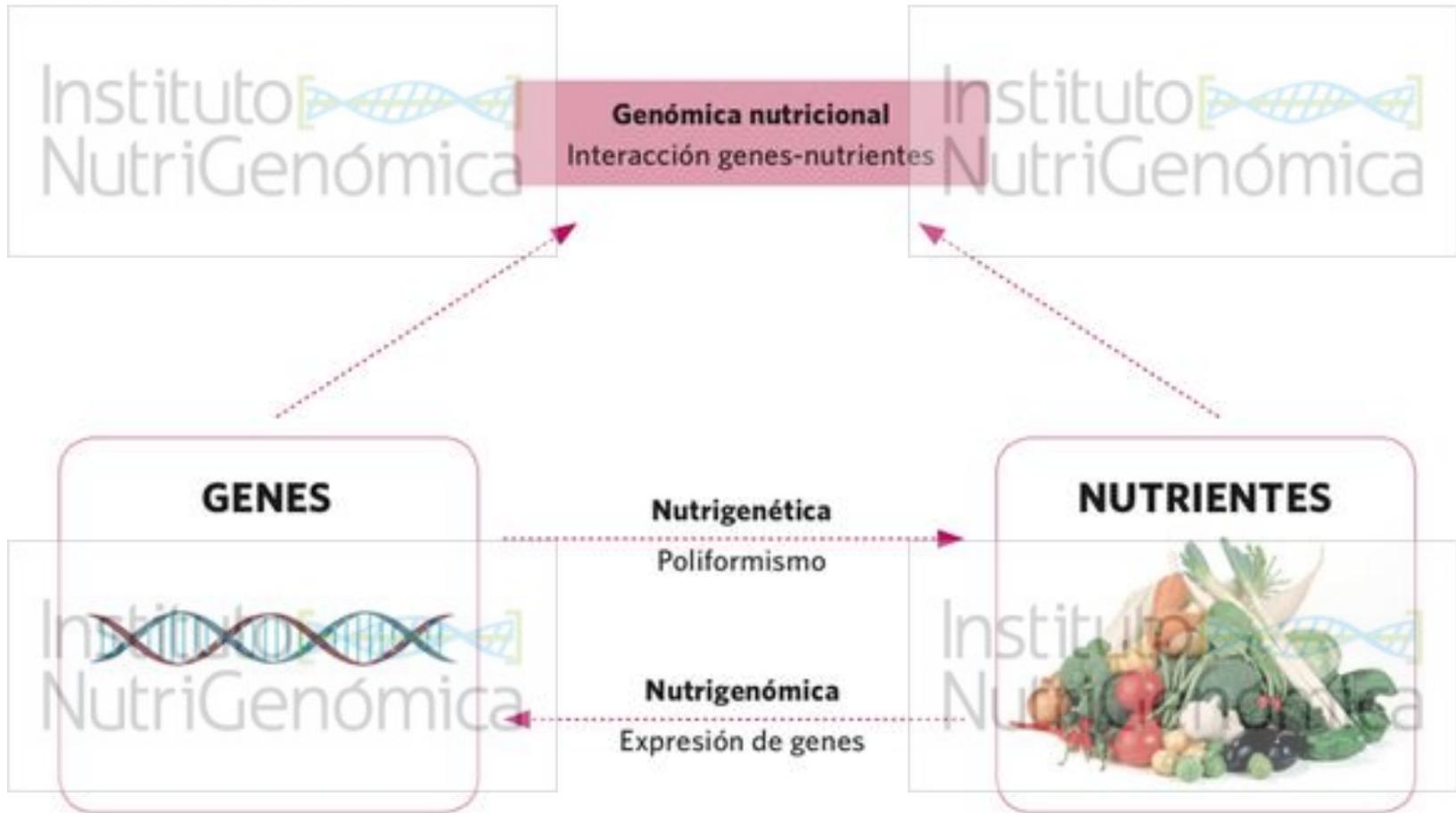
2. Nutrigenómica, metabolómica y dieta. Link entre genotipo, fenotipo y seguimiento de tratamientos nutricionales

Instituto NutriGenómica

Instituto  NutriGenómica

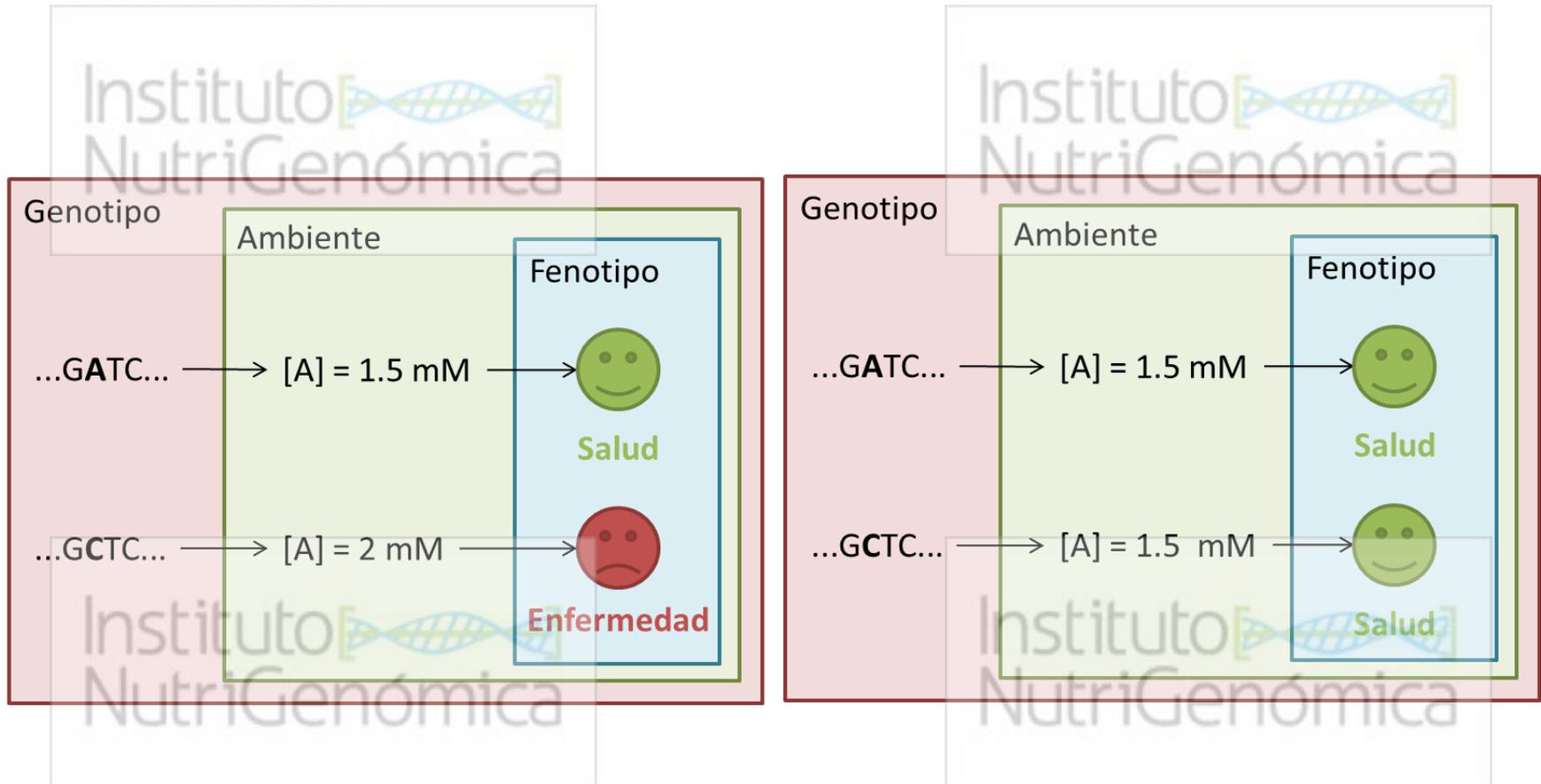
Instituto  NutriGenómica

2. Nutrigenómica, metabolómica y dieta. Link entre genotipo, fenotipo y seguimiento de tratamientos nutricionales



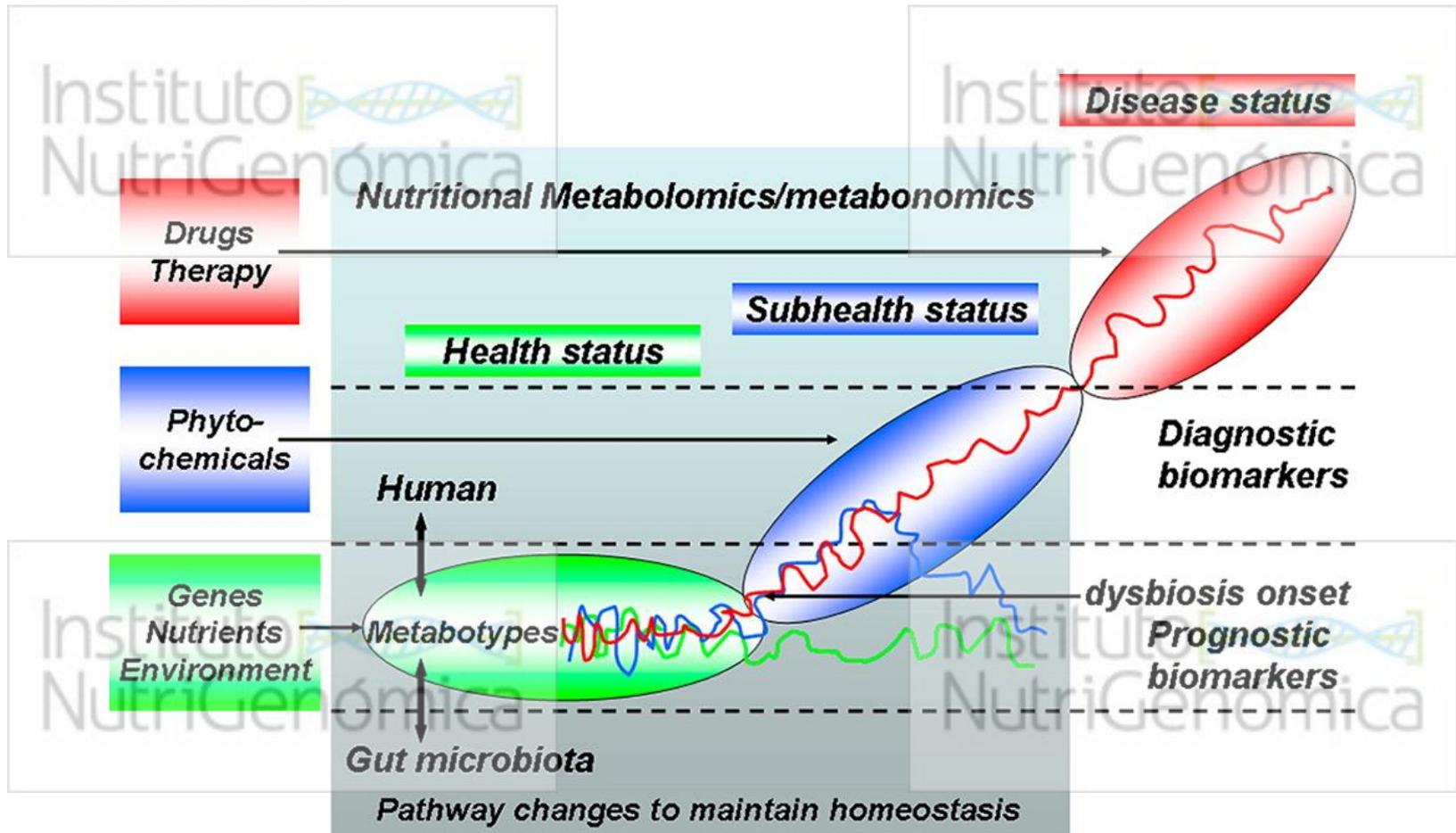
Nutrigenómica y Nutrigenética: hacia la dieta personalizada. Libbooks (2011)

2. Nutrigenómica, metabolómica y dieta. Link entre genotipo, fenotipo y seguimiento de tratamientos nutricionales



Adaptado de Biochemical Society Transactions Nov 27, 2015, 43 (6) 1172-1176

2. Nutrigenómica, metabolómica y dieta. Link entre genotipo, fenotipo y seguimiento de tratamientos nutricionales



J. Proteome Res., 2013, 12 (4), pp 1547–1559

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

3. Papel de la metabolómica en la identificación de respondedores y no respondedores

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

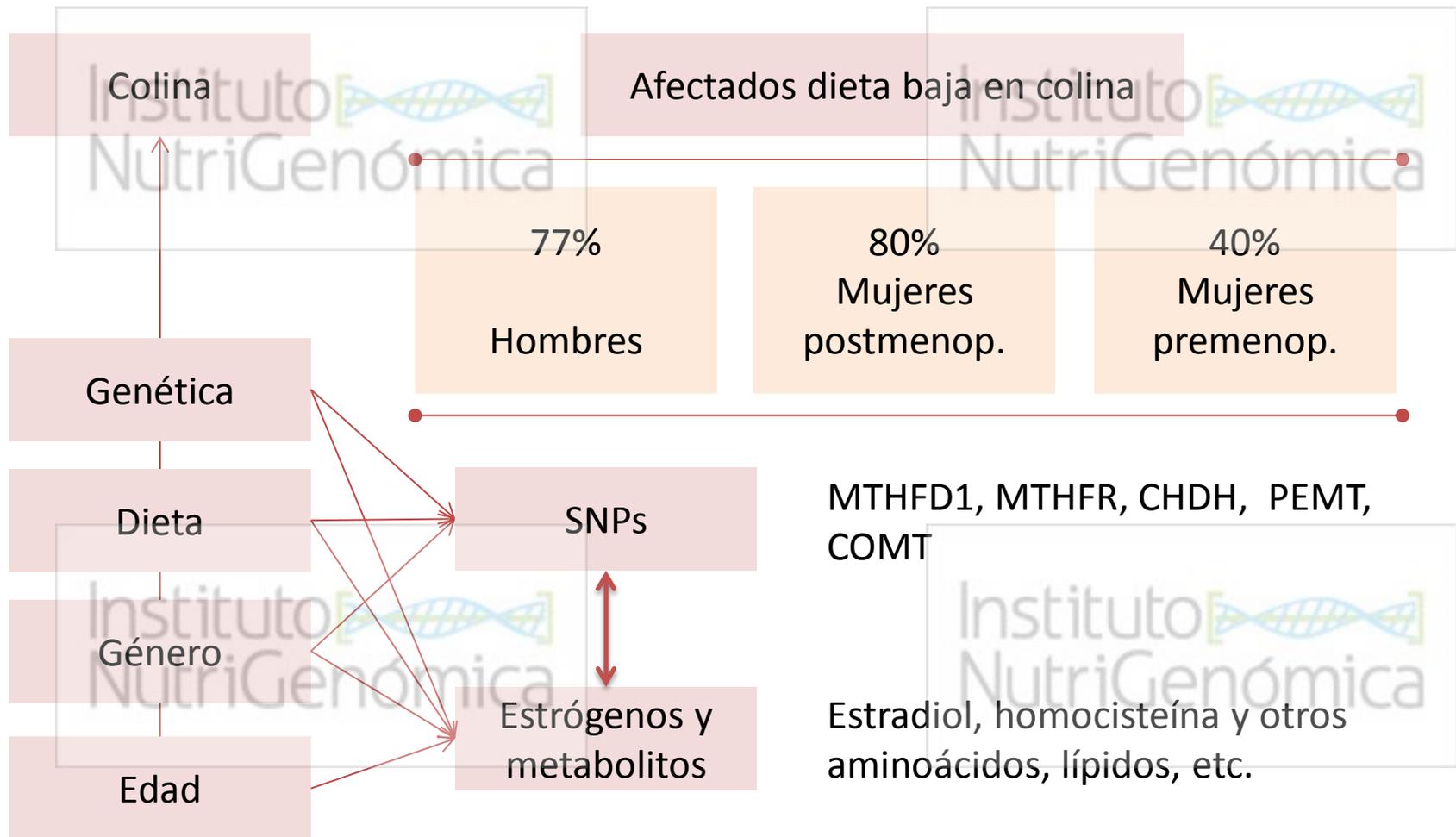
3. Papel de la metabolómica en la identificación de respondedores y no respondedores



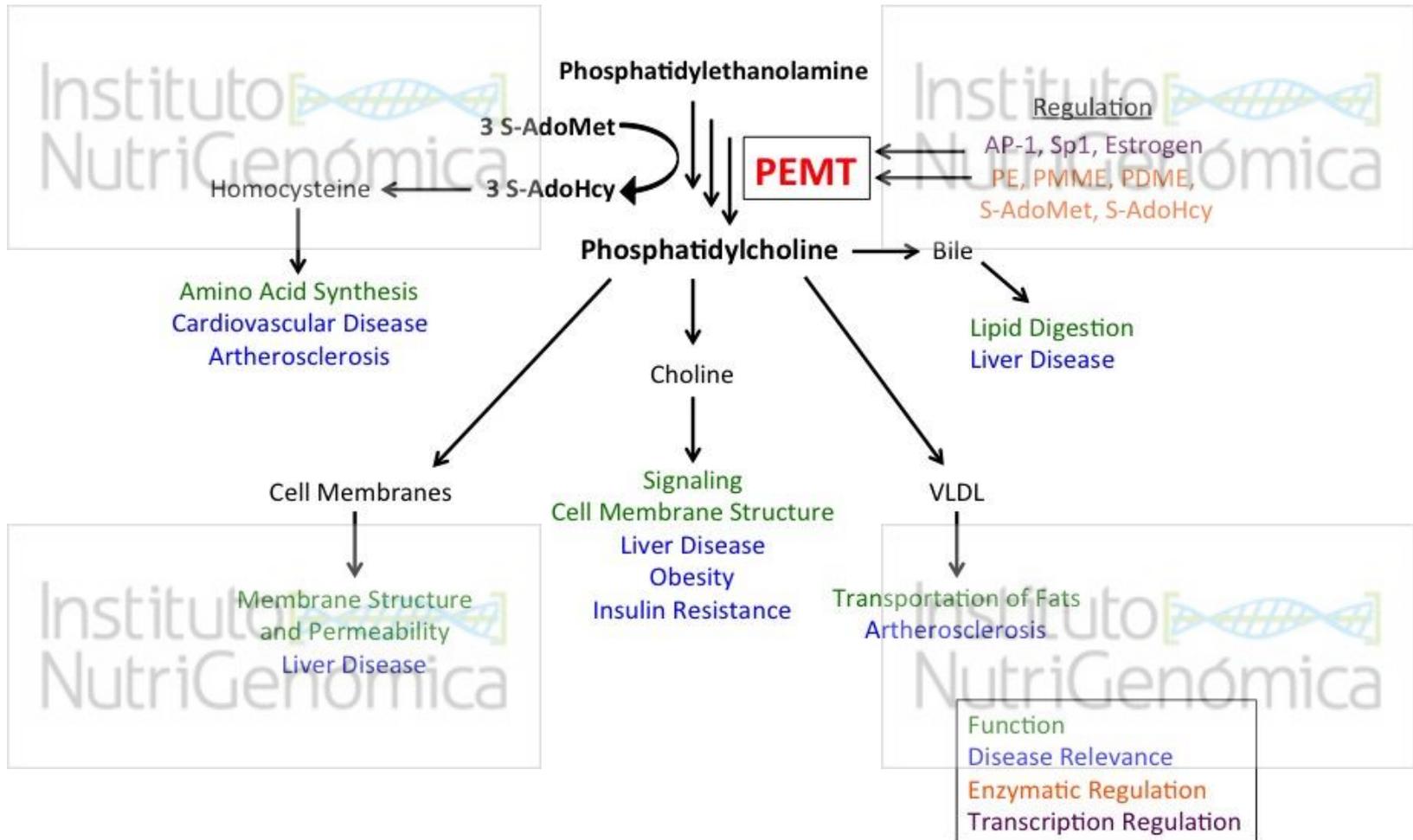
¿Como diferenciar antes o durante una intervención o un tratamiento qué individuos van a responder favorablemente sin esperar al resultado final?

La información genética puede ayudar a identificar quién debe asegurarse ingestas adecuadas de cierto nutriente, la metabolómica también.

3. Papel de la metabolómica en la identificación de respondedores y no respondedores



3. Papel de la metabolómica en la identificación de respondedores y no respondedores



Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

4. Perfiles metabolómicos como herramientas de diagnóstico

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

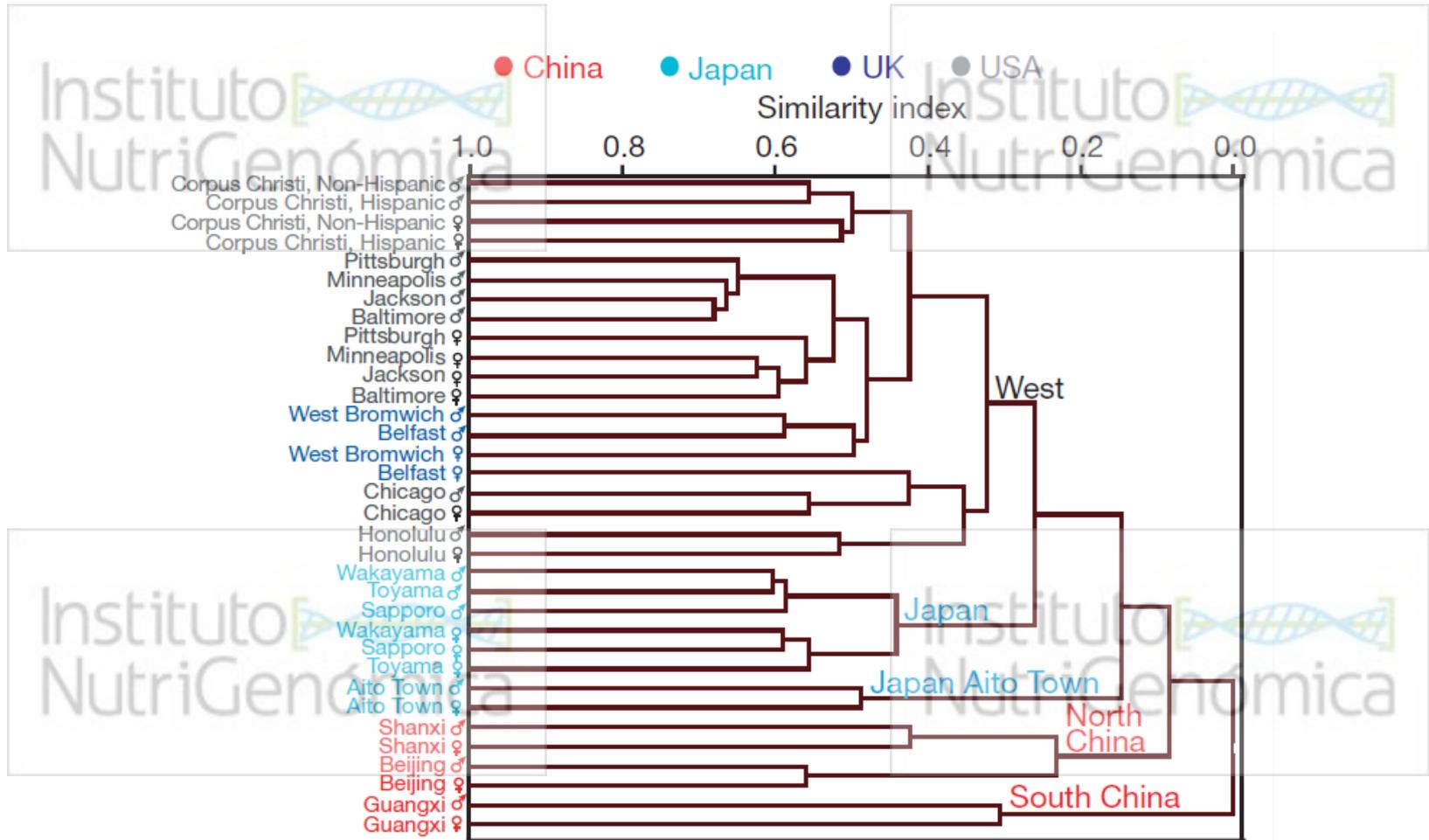
4. Perfiles metabólicos como herramientas de diagnóstico

¿Qué mecanismos compartidos y/o diferenciales entre individuos de distintas poblaciones definidas por criterios geográficos o de dieta pueden causar ciertas patologías?

- INTERMAP Metabonomic Study:
 - ¿Qué?
 - Mecanismos detrás del problema global de presión sanguínea y las patologías asociadas
 - ¿Por qué?
 - La presión sanguínea elevada es un problema de salud pública
 - Se lleban a cabo campañas de reducción de ingesta de sodio pero sigue siendo elevada, qué fuentes de sodio o mecanismos que alteran su balance existen en la dieta?
 - ¿Cómo?
 - Estrategias de fenotipado metabólico
 - Distintas poblaciones con distinto background genético y de estilo de vida

Circulation. 2009 Jul 21; 120(3): 221–228.

4. Perfiles metabolómicos como herramientas de diagnóstico



4. Perfiles metabólicos como herramientas de diagnóstico



¿Qué factores dietarios se diferencian en los individuos con una presión sanguínea elevada?

4. Perfiles metabolómicos como herramientas de diagnóstico

Table 6. Amino Acid Intake in Individuals With High Vegetable and Low Animal Protein Diets Compared With Individuals With Low Vegetable and High Animal Protein Diets, Adjusted for Sample, Age, and Sex*

Amino Acid	% of Total Protein Intake		Difference in %	T Score†
	High Vegetable and Low Animal Protein Diet (n = 491)	Low Vegetable and High Animal Protein Diet (n = 471)		
Glutamic acid	22.67 ± 0.11	18.28 ± 0.11	4.39 ± 0.14‡	30.27
Cystine	1.72 ± 0.01	1.51 ± 0.01	0.21 ± 0.01‡	24.50
Proline	7.14 ± 0.06	5.49 ± 0.07	1.66 ± 0.08‡	19.64
Phenylalanine	4.64 ± 0.01	4.44 ± 0.01	0.20 ± 0.01	17.02
Serine	4.62 ± 0.01	4.48 ± 0.01	0.14 ± 0.02	9.11
Tryptophan	1.25 ± 0.00	1.27 ± 0.00	-0.01 ± 0.01	-1.68
Leucine	7.59 ± 0.02	7.76 ± 0.02	-0.17 ± 0.02	-7.06
Arginine	5.44 ± 0.03	5.78 ± 0.03	-0.34 ± 0.04	-9.31
Valine	5.09 ± 0.01	5.32 ± 0.01	-0.22 ± 0.02	-11.69
Aspartic acid	8.34 ± 0.04	9.02 ± 0.04	-0.68 ± 0.05	-12.53
Tyrosine	3.33 ± 0.01	3.52 ± 0.01	-0.19 ± 0.10	-13.18
Glycine	4.95 ± 0.02	4.5 ± 0.02	-0.53 ± 0.03‡	-18.59
Isoleucine	4.24 ± 0.01	4.49 ± 0.01	-0.25 ± 0.01	-23.22
Alanine	4.50 ± 0.02	5.13 ± 0.02	-0.63 ± 0.03‡	-23.63
Histidine	2.57 ± 0.01	2.90 ± 0.01	-0.33 ± 0.01‡	-26.77
Threonine	3.56 ± 0.01	4.01 ± 0.01	-0.45 ± 0.01‡	-33.84
Methionine	1.91 ± 0.01	2.30 ± 0.01	-0.38 ± 0.01‡	-40.56
Lysine	5.09 ± 0.02	6.76 ± 0.03	-1.68 ± 0.03‡	-50.68

4. Perfiles metabolómicos como herramientas de diagnóstico

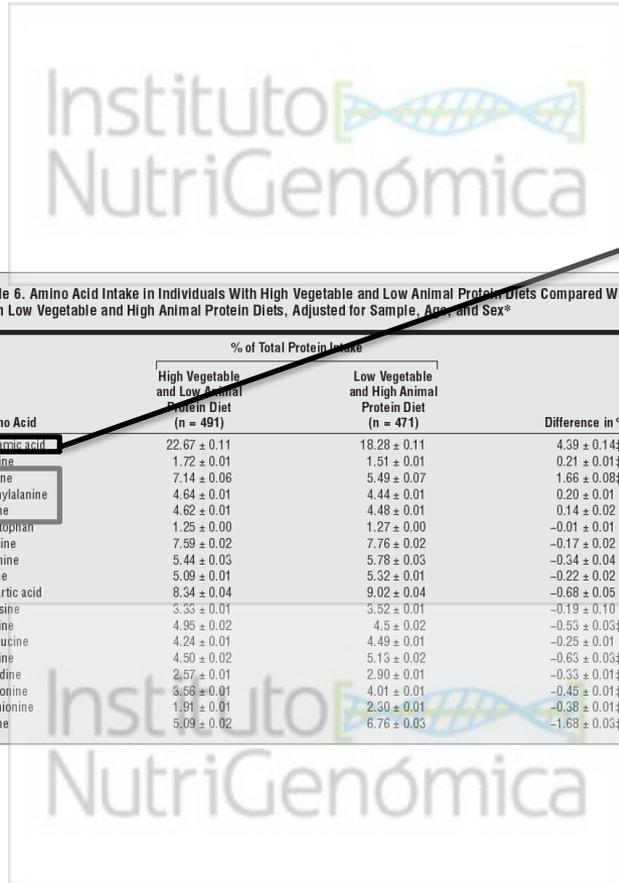
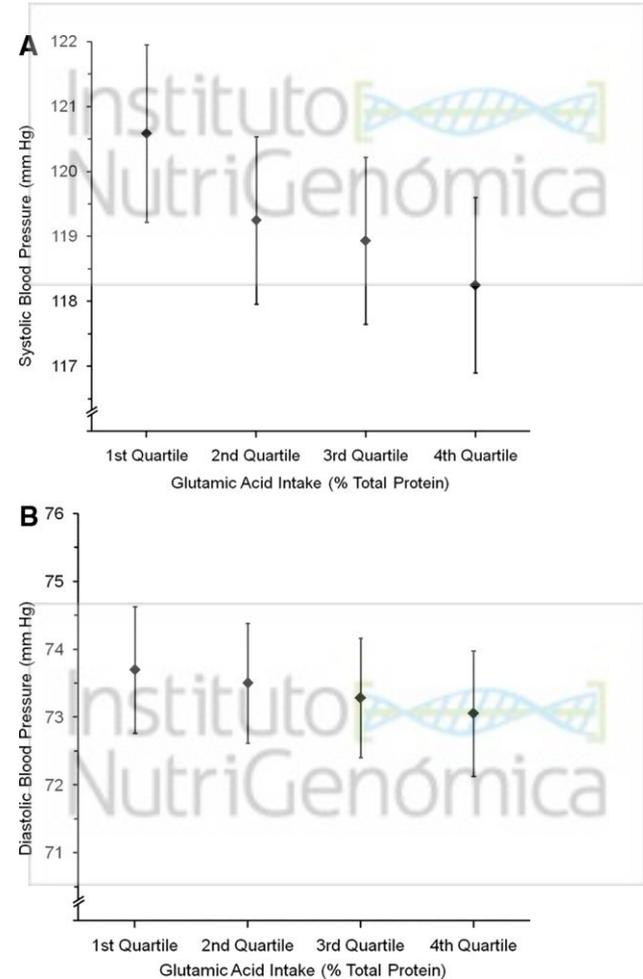
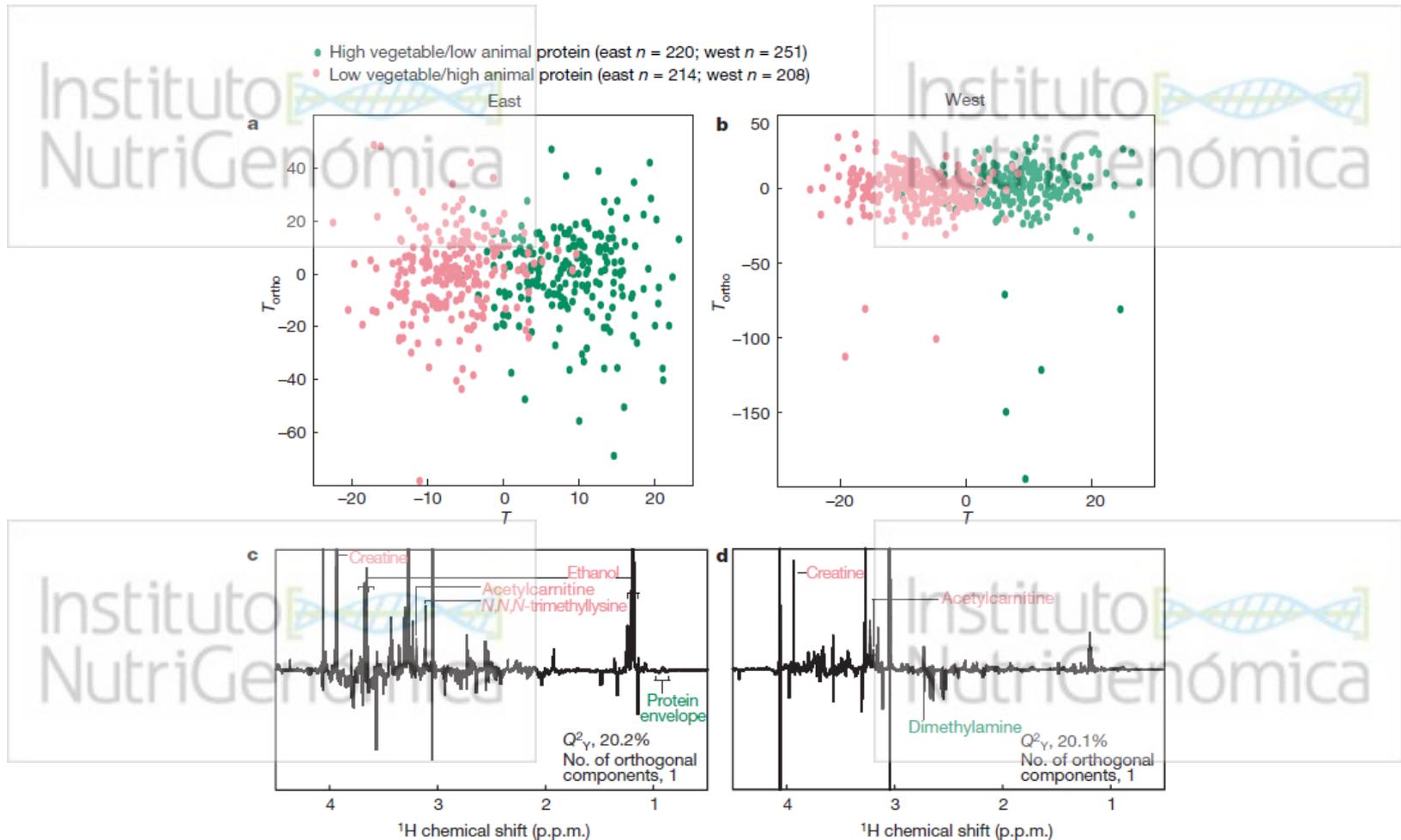


Table 6. Amino Acid Intake in Individuals With High Vegetable and Low Animal Protein Diets Compared With Individuals With Low Vegetable and High Animal Protein Diets, Adjusted for Sample, Age, and Sex*

Amino Acid	% of Total Protein Intake		Difference in %	T Score†
	High Vegetable and Low Animal Protein Diet (n = 491)	Low Vegetable and High Animal Protein Diet (n = 471)		
Glutamic acid	22.67 ± 0.11	18.28 ± 0.11	4.39 ± 0.14‡	30.27
Cystine	1.72 ± 0.01	1.51 ± 0.01	0.21 ± 0.01‡	24.50
Proline	7.14 ± 0.06	5.49 ± 0.07	1.66 ± 0.08‡	19.64
Phenylalanine	4.64 ± 0.01	4.44 ± 0.01	0.20 ± 0.01	17.02
Serine	4.62 ± 0.01	4.48 ± 0.01	0.14 ± 0.02	9.11
Tryptophan	1.25 ± 0.00	1.27 ± 0.00	-0.01 ± 0.01	-1.68
Leucine	7.59 ± 0.02	7.76 ± 0.02	-0.17 ± 0.02	-7.06
Arginine	5.44 ± 0.03	5.78 ± 0.03	-0.34 ± 0.04	-9.31
Valine	5.09 ± 0.01	5.32 ± 0.01	-0.22 ± 0.02	-11.69
Aspartic acid	6.34 ± 0.04	9.02 ± 0.04	-0.68 ± 0.05	-12.53
Tyrosine	3.33 ± 0.01	3.52 ± 0.01	-0.19 ± 0.10	-13.18
Glycine	4.95 ± 0.02	4.5 ± 0.02	-0.53 ± 0.03‡	-18.59
Isoleucine	4.24 ± 0.01	4.49 ± 0.01	-0.25 ± 0.01	-23.22
Alanine	4.50 ± 0.02	5.13 ± 0.02	-0.63 ± 0.03‡	-23.63
Histidine	2.57 ± 0.01	2.90 ± 0.01	-0.33 ± 0.01‡	-26.77
Threonine	3.56 ± 0.01	4.01 ± 0.01	-0.45 ± 0.01‡	-33.84
Methionine	1.91 ± 0.01	2.30 ± 0.01	-0.38 ± 0.01‡	-40.56
Lysine	5.09 ± 0.02	6.76 ± 0.03	-1.68 ± 0.03‡	-50.68



4. Perfiles metabolómicos como herramientas de diagnóstico



4. Perfiles metabólicos como herramientas de diagnóstico

¿Qué nos permite el estudio INTERMAP?

- Saber cuales y como ciertos componentes derivados de la dieta o la microbiota afectan a un proceso patofisiológico como la hipertensión
- Buscar los metabolitos asociados en pacientes con hipertensión, prehipertensión o riesgo de hipertensión para crear subgrupos o detectar cambios tempranos
- Aplicar los resultados a intervenciones dietarias que permitan cambiar estos metabolitos de manera directa (como aumentar la ratio entre proteína vegetal y animal) o indirecta (con prebióticos y probióticos que favorezcan cierto tipo de microbiota)
- Monitorizar los resultados de las intervenciones y adaptarlas individualmente

Instituto
NutriGenómica



Instituto
NutriGenómica



5. Perfiles metabolómicos como herramientas de diagnóstico de enfermedades

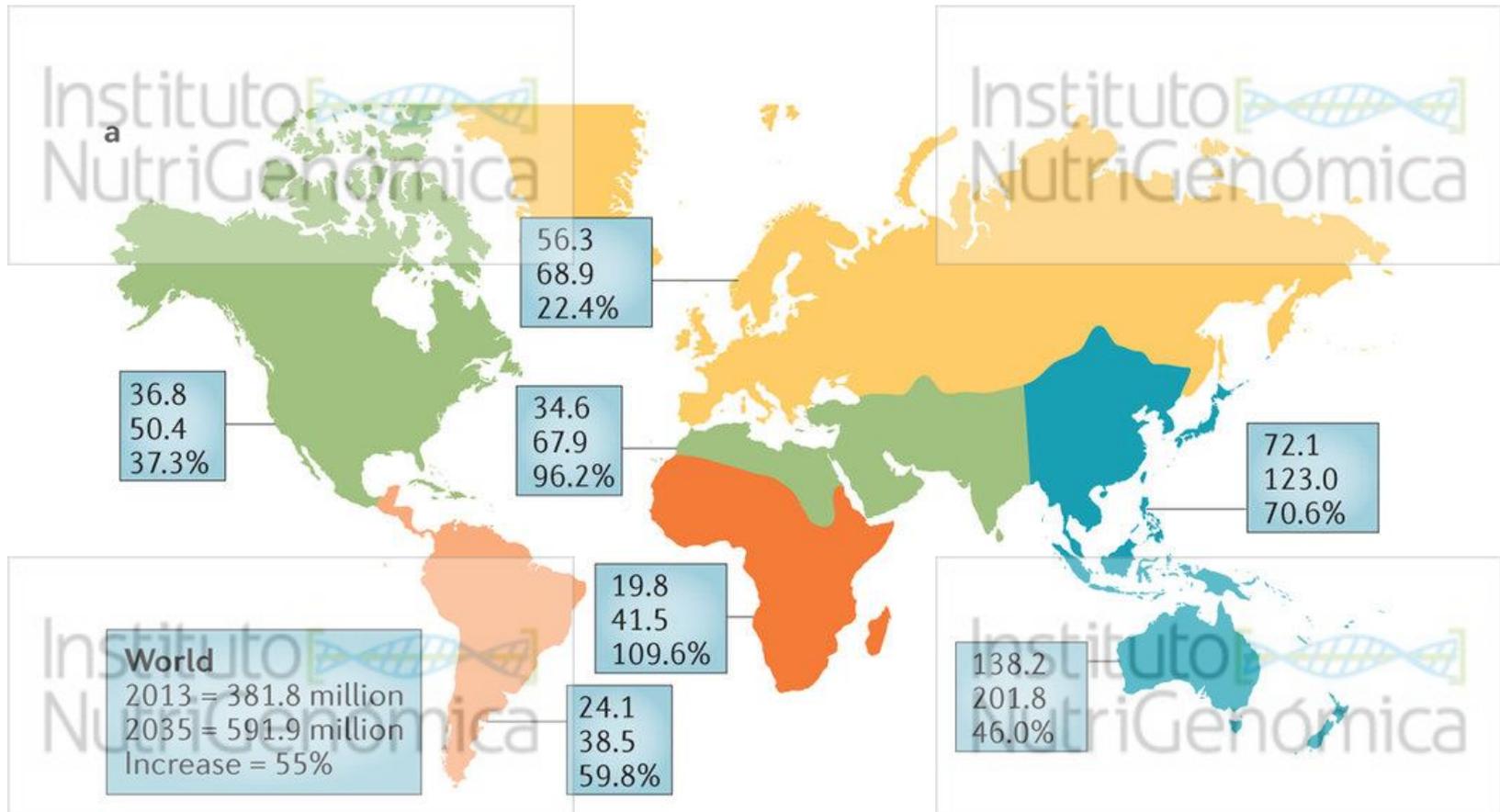
Instituto
NutriGenómica



Instituto
NutriGenómica



5. Perfiles metabólicos como herramientas de diagnóstico de enfermedades



Nature Reviews Endocrinology 8, 228-236 (April 2012)

5. Perfiles metabolómicos como herramientas de diagnóstico de enfermedades

Diabetes Mellitus tipo 2

Table 1: Diagnostic reference values

Parameters	Normal [*]	Prediabetes	T2DM
Haemoglobin A1c	<5.7% [‡] <6.0% [§]	5.7–6.4% [‡] 6.0–6.4% [§]	≥6.5%
Fasting plasma glucose	<100 mg per dl [‡] <110 mg per dl [§]	100–125 mg per dl [‡] 110–125 mg per dl [§]	≥126 mg per dl
Two-hour plasma OGTT	<140 mg per dl	140–199 mg per dl	≥200 mg per dl

1. OGTT, oral glucose tolerance test; T2DM, type 2 diabetes mellitus.
2. * Normal glucose metabolism.
3. ‡ American Diabetes Association.
4. § World Health Organization.

5. Perfiles metabólicos como herramientas de diagnóstico de enfermedades

Plasma Free Amino Acid Profiles Predict Four-Year Risk of Developing Diabetes, Metabolic Syndrome, Dyslipidemia, and Hypertension in Japanese Population

Plasma amino acid profiles are associated with insulin, C-peptide and adiponectin levels in type 2 diabetic patients.

- Nutr Diabetes. 2014 Sep 1;4:e133.

Weight loss is associated with plasma free amino acid alterations in subjects with metabolic syndrome

- Nutr Diabetes. 2016 Feb; 6(2): e197.

A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature that Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance

- Cell Metab. 2009 Apr; 9(4): 311–326.

Metabolite Profiles and the Risk of Developing Diabetes

- Nat Med. 2011 Apr; 17(4): 448–453.

Metabolic Signatures of Insulin Resistance in 7,098 Young Adults

- Diabetes. 2012 Jun; 61(6): 1372–1380.

Branched-Chain and Aromatic Amino Acids Are Predictors of Insulin Resistance in Young Adults

- Diabetes Care. 2013 Mar; 36(3): 648–655.

Circulating Metabolite Predictors of Glycemia in Middle-Aged Men and Women

- Diabetes Care. 2012 Aug; 35(8): 1749–1756.

Branched-chain amino acid catabolism fuels adipocyte differentiation and lipogenesis

- Nature Chemical Biology 12, 15–21 (2016)

Branched-Chain Amino Acids and Insulin Metabolism: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS).

- Diabetes Care. 2016 Apr;39(4):582-8.

A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance.

- Cell Metab. 2009 Apr;9(4):311-26.

5. Perfiles metabolómicos como herramientas de diagnóstico de enfermedades

Metabolite	Men		Women		$P_{sex\ interaction}$	Molecular link to insulin resistance
	β (SE)	P	β (SE)	P		
Branched-chain amino acids						Essential amino acids; phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and the mammalian target of rapamycin complex (8,10,27,31-33)
Leu	0.14 (0.015)	9×10^{-21}	0.082 (0.015)	5×10^{-8}	6×10^{-4}	
Ile	0.22 (0.019)	2×10^{-31}	0.11 (0.017)	5×10^{-12}	0.006	
Val	0.14 (0.015)	4×10^{-21}	0.097 (0.015)	5×10^{-11}	0.001	
Aromatic amino acids						Precursors for neurotransmitters; thyroid function (10,27,28)
Phe	0.17 (0.017)	5×10^{-24}	0.18 (0.016)	5×10^{-29}	0.28	
Tyr	0.21 (0.016)	1×10^{-37}	0.044 (0.015)	0.003†	2×10^{-14}	
Glycolysis and gluconeogenesis intermediates						Gluconeogenesis and glycolysis; nitric oxide; transamination (28,43,44)
Ala	0.24 (0.016)	9×10^{-56}	0.16 (0.015)	1×10^{-34}	6×10^{-5}	
Gln	-0.082 (0.017)	1×10^{-62}	-0.11 (0.015)	2×10^{-13}	0.86	
Lactate	0.17 (0.016)	7×10^{-27}	0.13 (0.014)	2×10^{-20}	0.24	
Pyruvate	0.21 (0.015)	2×10^{-44}	0.21 (0.014)	4×10^{-50}	0.97	
Ketone bodies						Ketogenesis; fatty acid oxidation (45,46)
Acetoacetate	-0.17 (0.014)	4×10^{-32}	-0.10 (0.014)	1×10^{-13}	1×10^{-4}	
3-hydroxybutyrate	-0.13 (0.015)	$2 \times 10^{-18}†$	-0.070 (0.014)	6×10^{-7}	6×10^{-5}	
Glycoproteins						Low-grade inflammation (47)
α 1-acid glycoprotein	0.14 (0.02)	7×10^{-13}	0.15 (0.018)	8×10^{-18}	0.66	
Fatty acids						Energy storage; lipid transport; precursors of prostaglandins and endocannabinoids; free fatty acid-mediated insulin resistance; impairment of fatty acid oxidation (5,6,7)
Total	0.24 (0.040)	5×10^{-9}	0.35 (0.036)	2×10^{-21}	0.23	
n-3	0.025 (0.016)	0.12†	0.057 (0.016)	4×10^{-4}	0.16	
n-6 and n-7	0.092 (0.036)	0.01†	0.22 (0.036)	7×10^{-10}	0.08	
n-9 and saturated	0.19 (0.032)	5×10^{-9}	0.25 (0.029)	2×10^{-17}	0.06	
Phospholipids						Membrane and lipoprotein composition; cellular signaling (48)
Phosphocholines	0.17 (0.039)	2×10^{-5}	0.17 (0.038)	$8 \times 10^{-6}†$	0.84	
Phosphoglycerides	0.15 (0.034)	5×10^{-6}	0.15 (0.034)	$7 \times 10^{-6}†$	0.92	
Fatty acid saturation measures						Fatty acid saturation and chain length (11)
Average number of methylene groups per double bond	0.11 (0.018)	1×10^{-9}	0.073 (0.016)	$7 \times 10^{-6}†$	0.60	
Average number of double bonds per fatty acid chain	-0.096 (0.018)	1×10^{-7}	-0.078 (0.016)	$2 \times 10^{-6}†$	0.72	

β -Regression coefficients (SE) are in units of 1 SD HOMA-IR per 1-SD change in metabolite concentration. The associations were adjusted for age, waist circumference, total cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides. Associations were meta-analyzed for the NFBC and the YFS ($n = 7,098$). Metabolites were denoted significant at $P < 0.0005$. †Nominally significant in one of the cohorts only.

Aminoácidos ramificados

Aminoácidos aromáticos

Intermediarios de la glicólisis y la gluconeogénesis

Cuerpos cetónicos

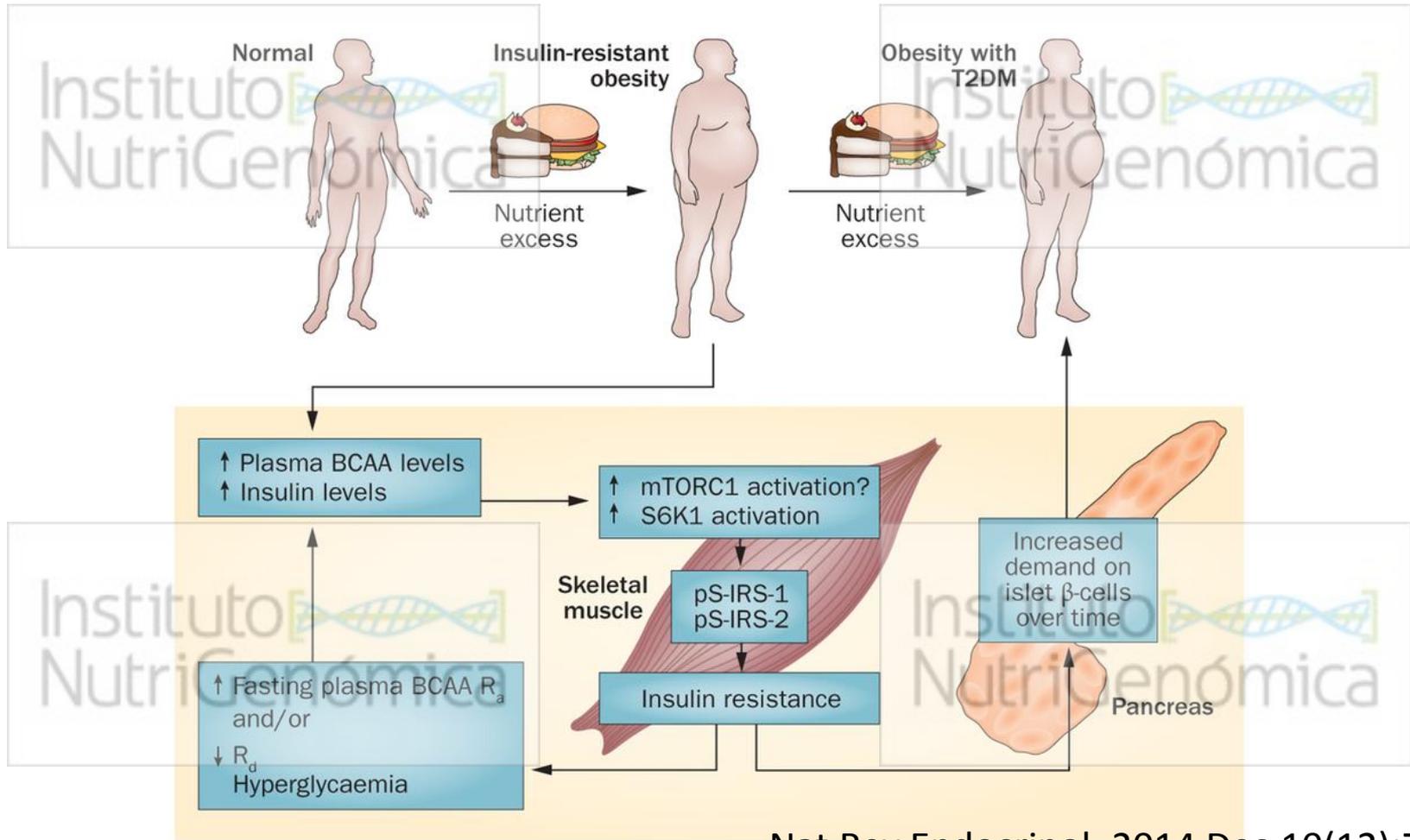
Glicoproteínas

Ácidos grasos

Fosfolípidos

Medidas de saturación de los ácidos grasos

5. Perfiles metabolómicos como herramientas de diagnóstico de enfermedades



Nat Rev Endocrinol. 2014 Dec;10(12):723-36

Instituto
NutriGenómica

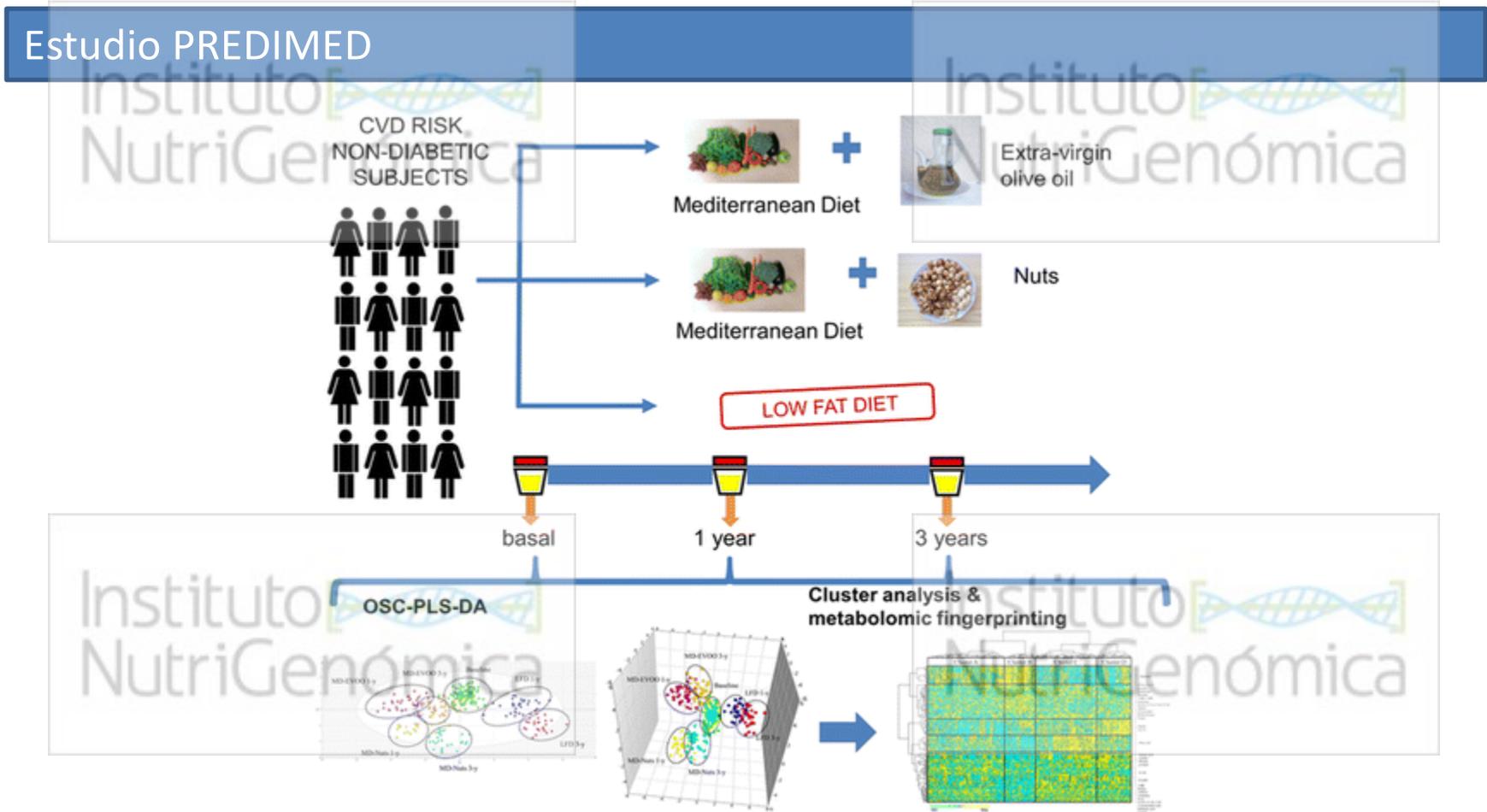
6. Ejemplos de la relación entre tratamiento dietético y cambio en perfiles metabolómicos

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

6. Ejemplos de la relación entre tratamiento dietético y cambio en perfiles metabolómicos



J Proteome Res. 2015 Jan 2;14(1):531-40

6. Ejemplos de la relación entre tratamiento dietético y cambio en perfiles metabolómicos.

MD associated metabolites metabolite ID	1-year ANCOVA (p)			3-year ANCOVA (p)		
	E vs L	N vs L	E vs N	E vs L	N vs L	E vs N
3-HB	↑*	↑*	-	↑*	↑*	-
leucine	↑*	↑*	-	↑*	↑*	-
isobutyric acid ^{S,#}	↑*	↑*	-	↑*	↑*	-
2-oxoisovaleric ^{L,†}	-	-	-	↑*	-	-
4-DTEA ⁰	↑*	↑*	-	↑*	↑*	-
N-Ac [‡]	↑*	-	-	↑*	-	-
glycine	-	-	-	↑	↑	-
p-cresol [#]	↑*	-	-	-	↑*	↓*
suberic acid	↑*	↑*	-	↑*	↑*	↓*
oleic acid	↑*	↑*	-	↑*	↑*	-
proline	↑*	↑*	-	↑*	↑*	-
U3.46	↑*	↑	-	↑*	↑*	-
U3.33	-	-	-	-	-	-
U3.50	-	-	-	↑*	↑*	-
U3.81	-	↑	-	↑*	↑*	-

[J Proteome Res.](#) 2015 Jan 2;14(1):531-40

6. Ejemplos de la relación entre tratamiento dietético y cambio en perfiles metabolómicos.



hipurato, trimetilamina-N-óxido, histidina y derivados (methylhistidinas, carnosina), y xantosina



hidratos de carbono (3-hidroxi butirato, citrato, y cis-aconitato), creatina, creatinina, aminoácidos (prolina, N-acetilglutamina, glicina, aminoácidos de cadena ramificada y metabolitos derivados), lípidos (oleico y ácido subérico), y cometabolitos microbianos (fenilacetilglutamina y p-cresol)



Ácido oleico



Metabolitos derivados glutamina y glutámico

Football project: <http://foodmetabolome.org/>