

Tema 3

Interacción Genoma y Nutrición

Instituto
NutriGenómica

1. El problema de la heredabilidad perdida



2. El concepto de interacción

3. Interacción Nutrición y Genética

4. Concepto de nutrición personalizada



El problema de la Heredabilidad perdida

Enfermedad	Número de loci	Proporción de Heredabilidad explicada
Degeneración macular	5	50%
Enfermedad de Crohn	32	20%
Lupus sistémico	6	15%
Diabetes tipo 2	18	6%
Colesterol HDL	7	5%
Altura	40	5%
Glucosa en ayunas	4	1-2%

Vol 461, 8 October 2009 | doi:10.1038/nature08494 nature

REVIEWS

Finding the missing heritability of complex diseases

Teri A. Manolio¹, Francis S. Collins², Nancy J. Cox³, David B. Goldstein⁴, Lucia A. Hindorf⁵, David J. Hunter⁶, Mark I. McCarthy⁷, Erin M. Ramos⁸, Lon R. Cardon⁹, Aravinda Chakravarti¹⁰, Judy H. Cho¹⁰, Alan E. Guttmacher¹, Augustine Kong¹¹, Leonid Kruglyak¹², Elaine Mardis¹³, Charles N. Rotimi¹⁴, Montgomery Slatkin¹⁵, David Valle⁹, Alice S. Whittemore¹⁶, Michael Boehnke¹⁷, Andrew G. Clark¹⁸, Evan E. Eichler¹⁹, Greg Gibson²⁰, Jonathan L. Haines²¹, Trudy F. C. Mackay²², Steven A. McCarroll²³ & Peter M. Visscher²⁴

Genome-wide association studies have identified hundreds of genetic variants associated with complex human diseases and traits, and have provided valuable insights into their genetic architecture. Most variants identified so far confer relatively small increments in risk, and explain only a small proportion of familial clustering, leading many to question how the remaining, 'missing' heritability can be explained. Here we examine potential sources of missing heritability and propose research strategies, including and extending beyond current genome-wide association approaches, to illuminate the genetics of complex diseases and enhance its potential to enable effective disease prevention or treatment.

NEWS FEATURE PERSONAL GENOMES NATURE | 1188 November 2008



The case of the missing heritability

When scientists opened up the human genome, they expected to find the genetic components of common traits and diseases. But they were nowhere to be seen. **Brendan Maher** shines a light on six places where the missing loot could be stashed away.

ARTICLES

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper.

Plasma concentrations of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides are among the most important risk factors for coronary artery disease (CAD) and are targets for therapeutic intervention. We screened the genome for common variants associated with plasma lipids in **>100,000 individuals** of European ancestry. Here we report **95 significantly associated loci** ($P < 5 \times 10^{-8}$), with 59 showing genome-wide significant association with lipid traits for the first time. The newly reported associations include single nucleotide polymorphisms (SNPs) near known lipid regulators (for example, *CYP7A1*, *NPC1L1* and *SCARB1*) as well as in scores of loci not previously implicated in lipoprotein metabolism. The 95 loci contribute not only to normal variation in lipid traits but also to extreme lipid phenotypes and have an impact on lipid traits in three non-European populations (East Asians, South Asians and African Americans). Our results identify several novel loci associated with plasma lipids that are also associated with CAD. Finally, we validated three of the novel genes—*GALNT2*, *PPP1R3B* and *TTC39B*—with experiments in mouse models. Taken together, our findings provide the foundation to develop a broader biological understanding of lipoprotein metabolism and to identify new therapeutic opportunities for the prevention of CAD.

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

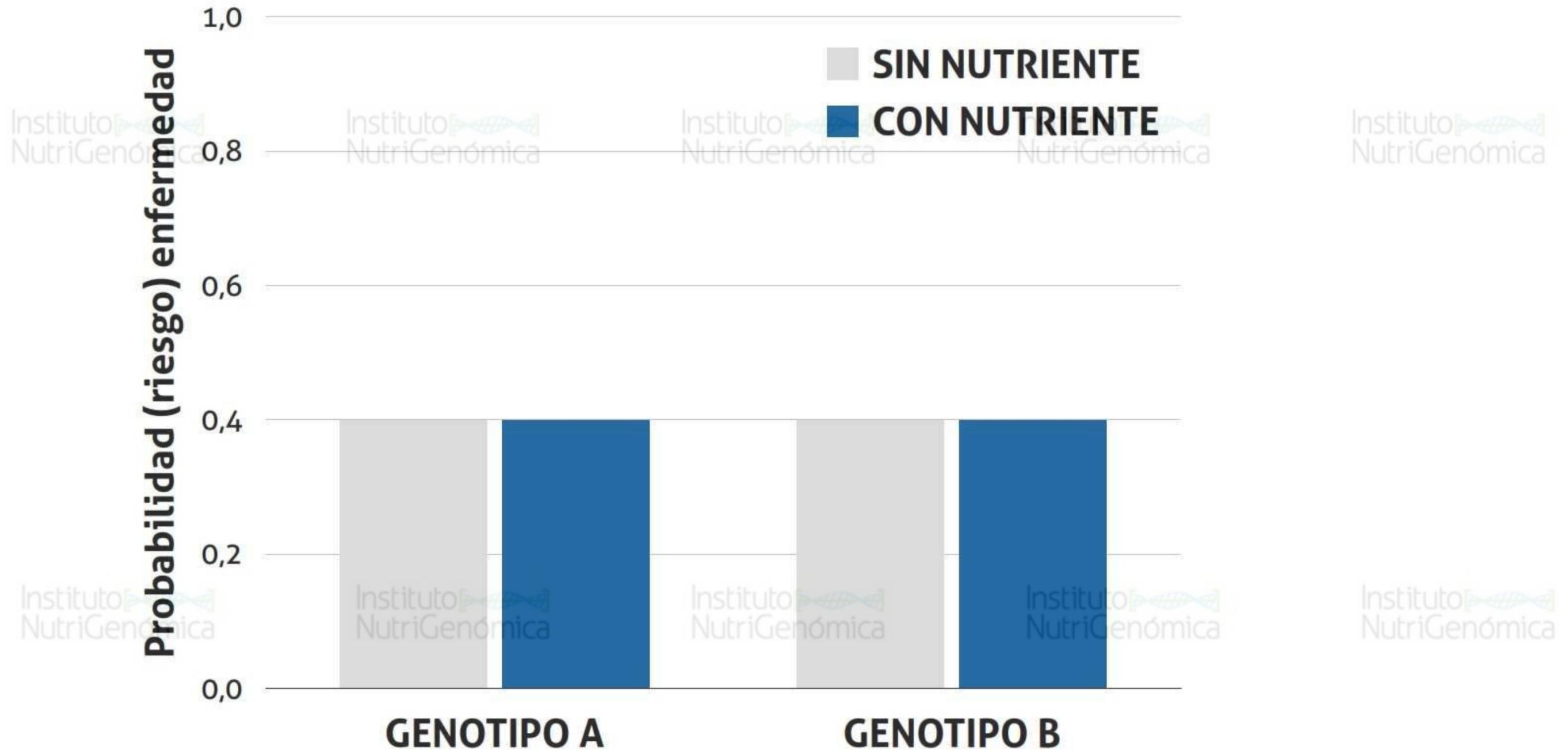
Instituto
NutriGenómica

1. Identificados 95 loci, de los cuales 59 son nuevos, asociados con los niveles de lípidos en sangre.
2. En total, explican el 25% de la variación genética.
3. En algunos casos, el efecto terapéutico tras la actuación farmacológica sobre algunos de los genes implicados es significativamente mayor. P. ej la variación en el gen HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductasa) determina un 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 pacientes y que puede llegar a reducir significativamente los niveles de colesterol LDL y por tanto el riesgo de CVD

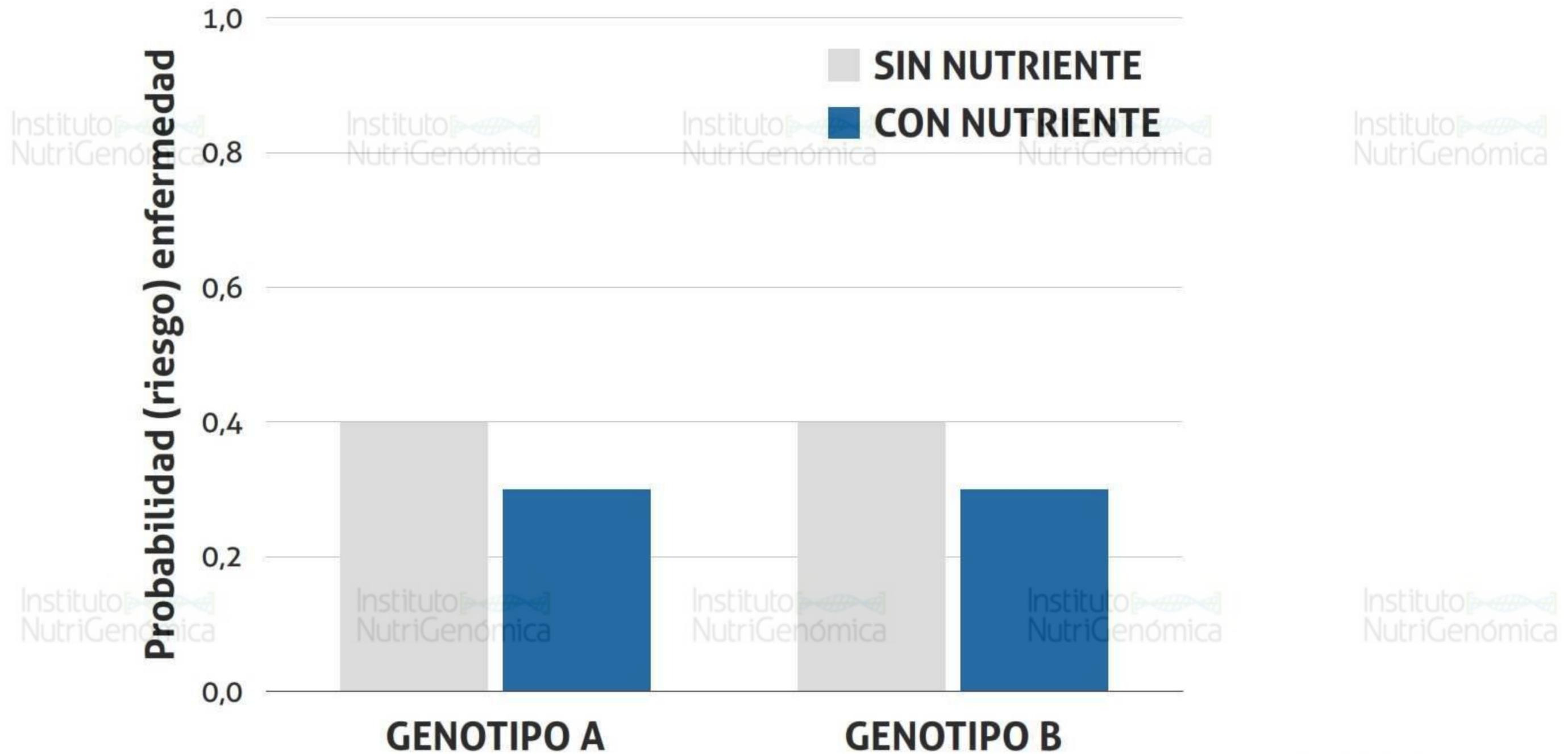
POR TANTO

1. No disponemos de suficiente información en cuanto a la contribución de la variación genética en la aparición de enfermedades complejas para realizar un diagnóstico fiable.
2. Sin embargo, sabemos que algunas variantes interaccionan con el ambiente (nutrientes) para modificar nuestro riesgo a estas enfermedades.
3. El conocimiento de la interacción entre estas variantes genéticas y los nutrientes nos permitirán realizar recomendaciones personalizadas.

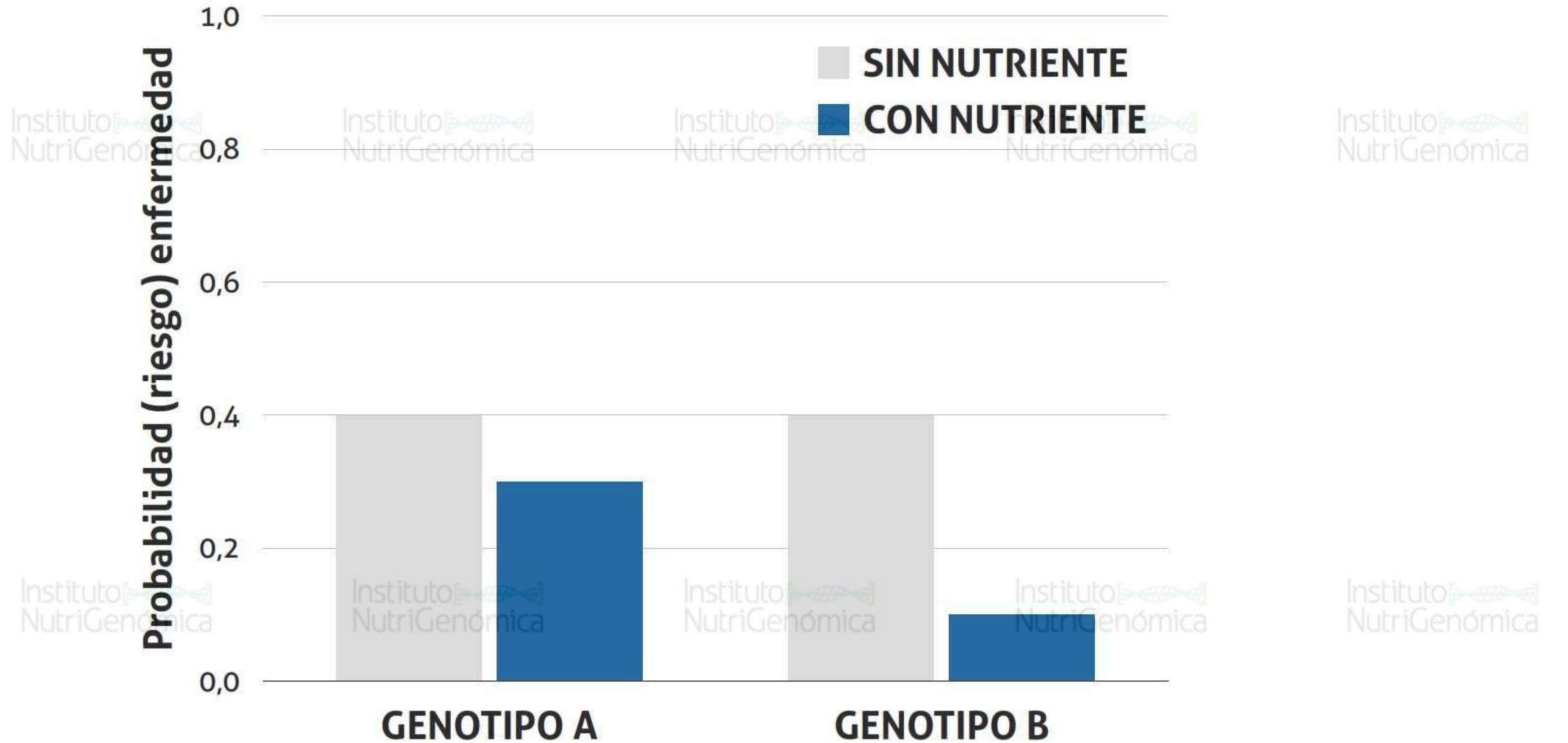
A) SIN EFECTO NUTRICIONAL



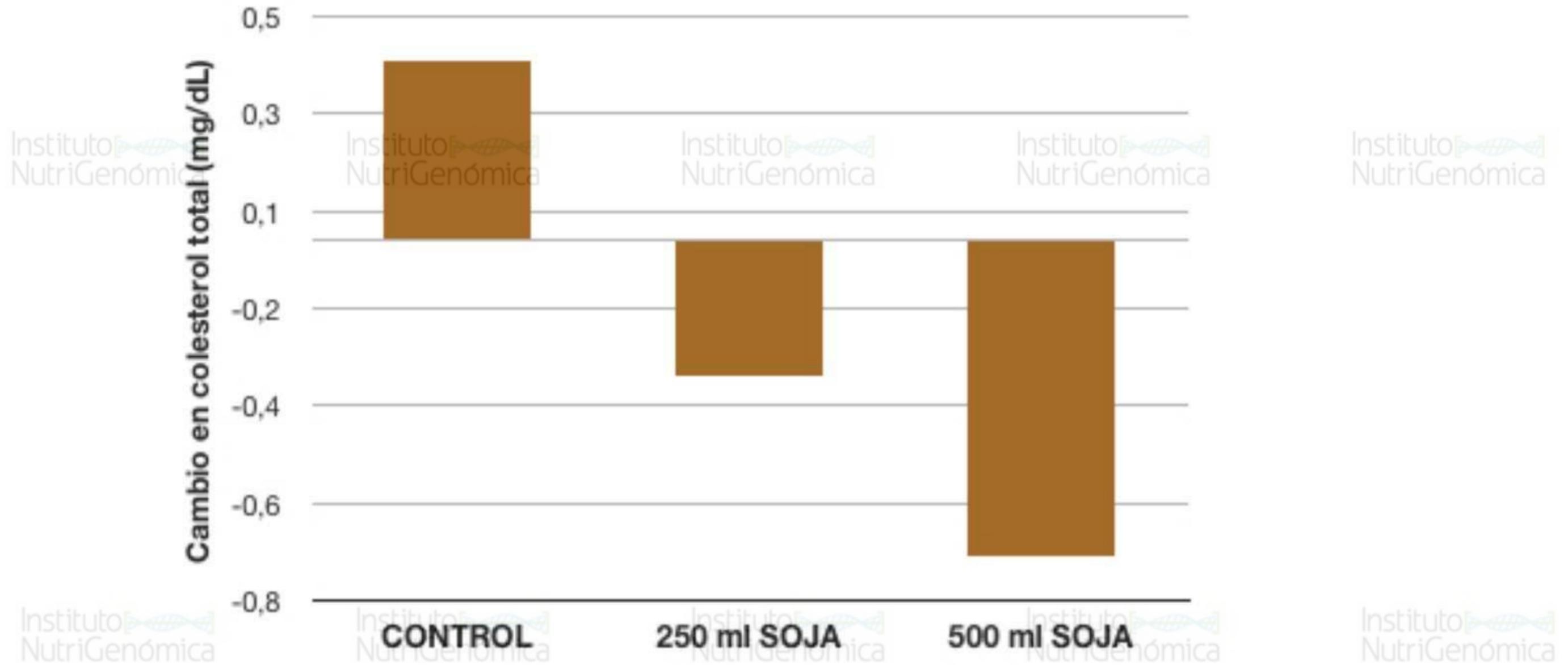
B) CON EFECTO NUTRICIONAL



C) INTERACCIÓN GEN x NUTRIENTE



A) CAMBIO EN COLESTEROL TOTAL



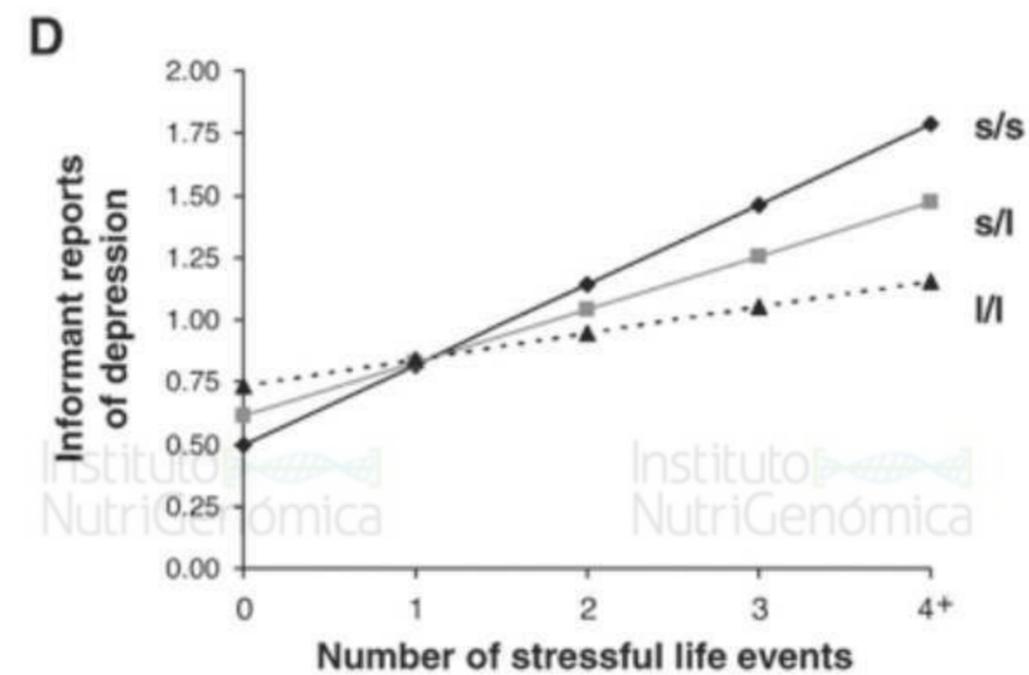
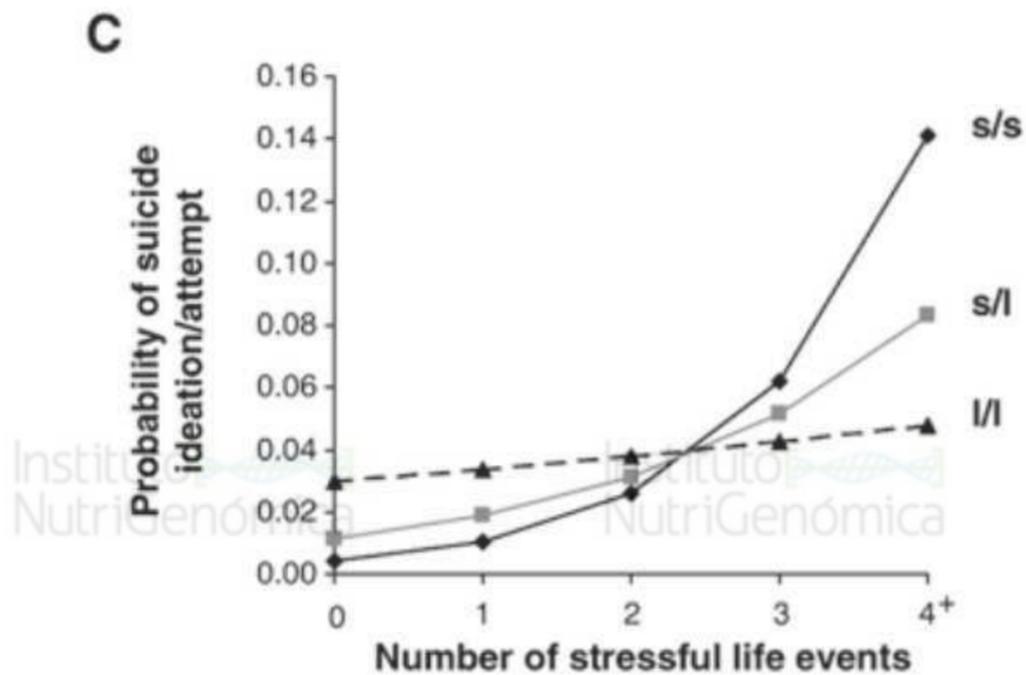
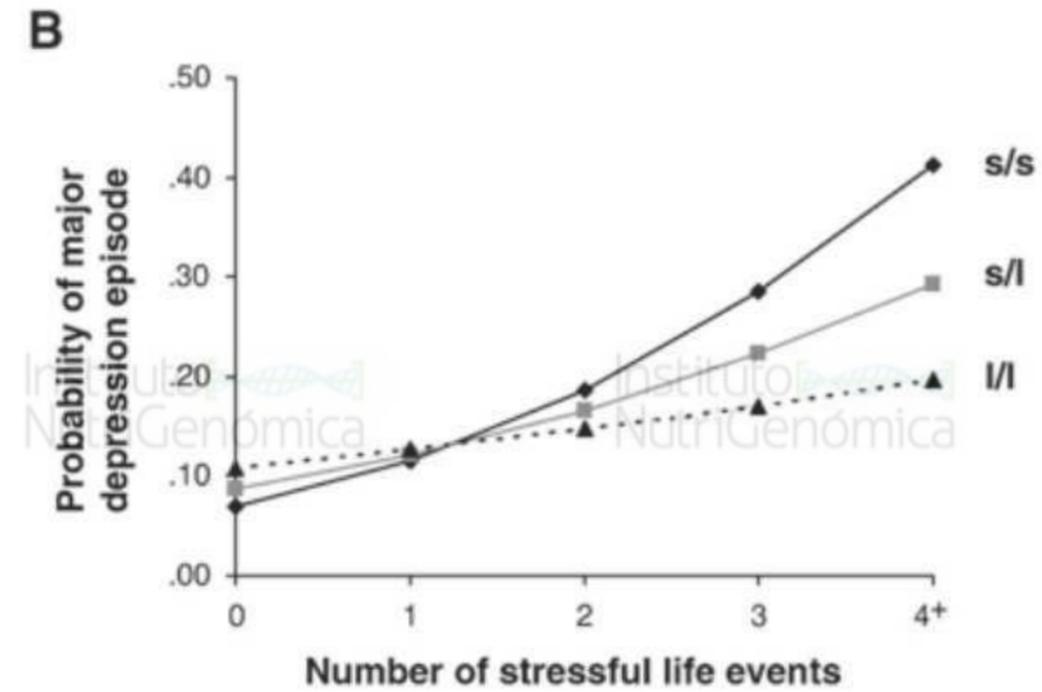
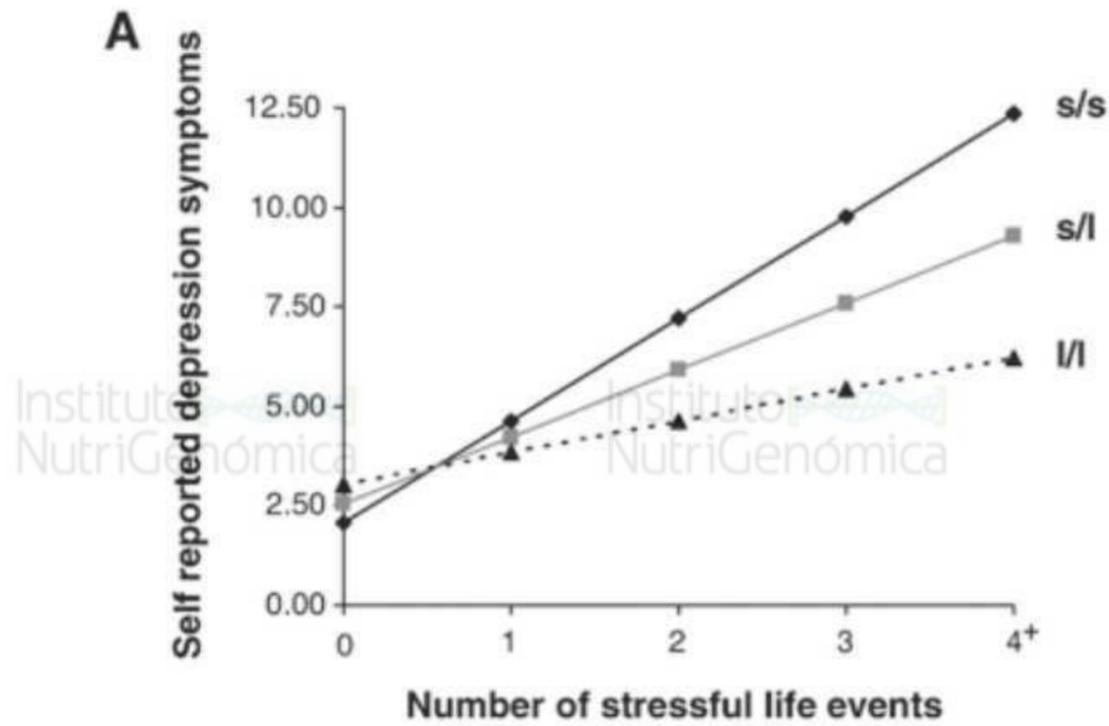
Vitamin D receptor Bsm1 polymorphism modulates soy intake and 25-hydroxyvitamin D supplementation benefits in cardiovascular disease risk factors profile. Serrano et al. (2013). Genes and Nutrition Vol 8(6):561-569.

B) CAMBIO EN COLESTEROL TOTAL (POR GENOTIPO)



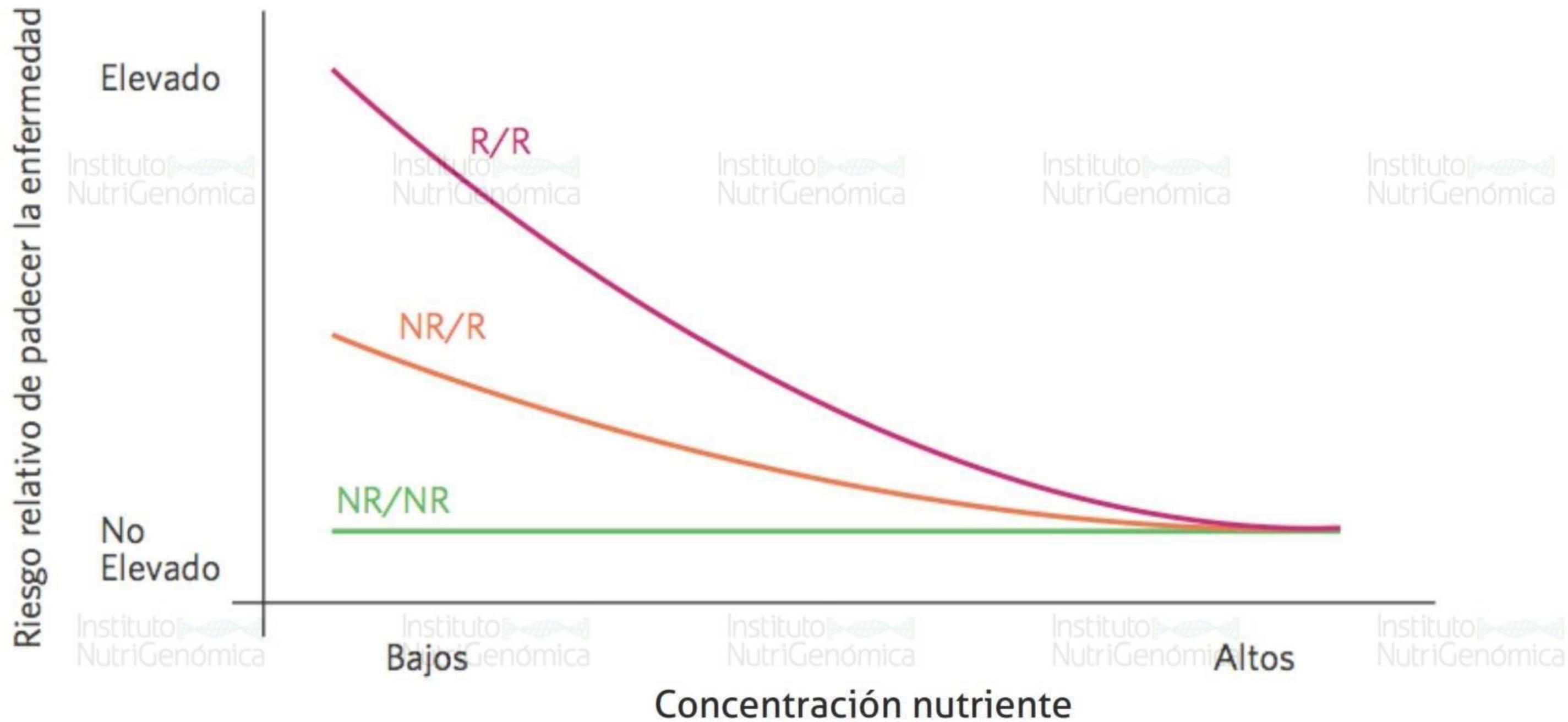
Vitamin D receptor Bsm1 polymorphism modulates soy intake and 25-hydroxyvitamin D supplementation benefits in cardiovascular disease risk factors profile. Serrano et al. (2013). Genes and Nutrition Vol 8(6):561-569.

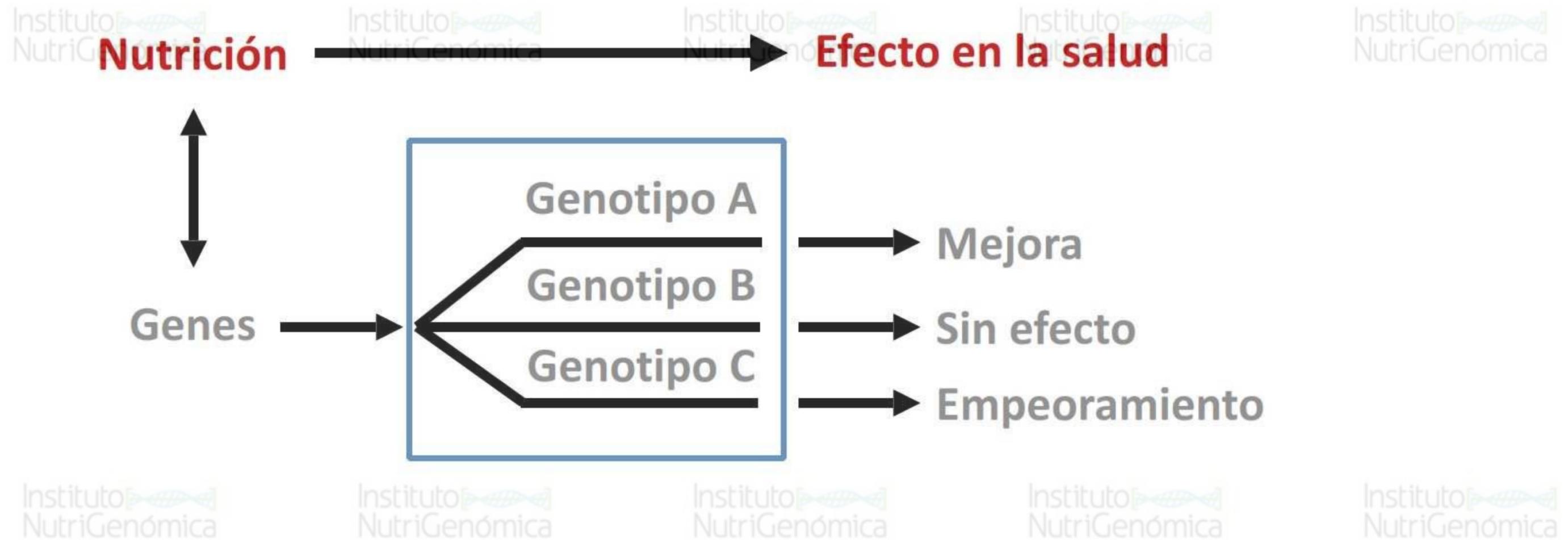
Concepto de interacción



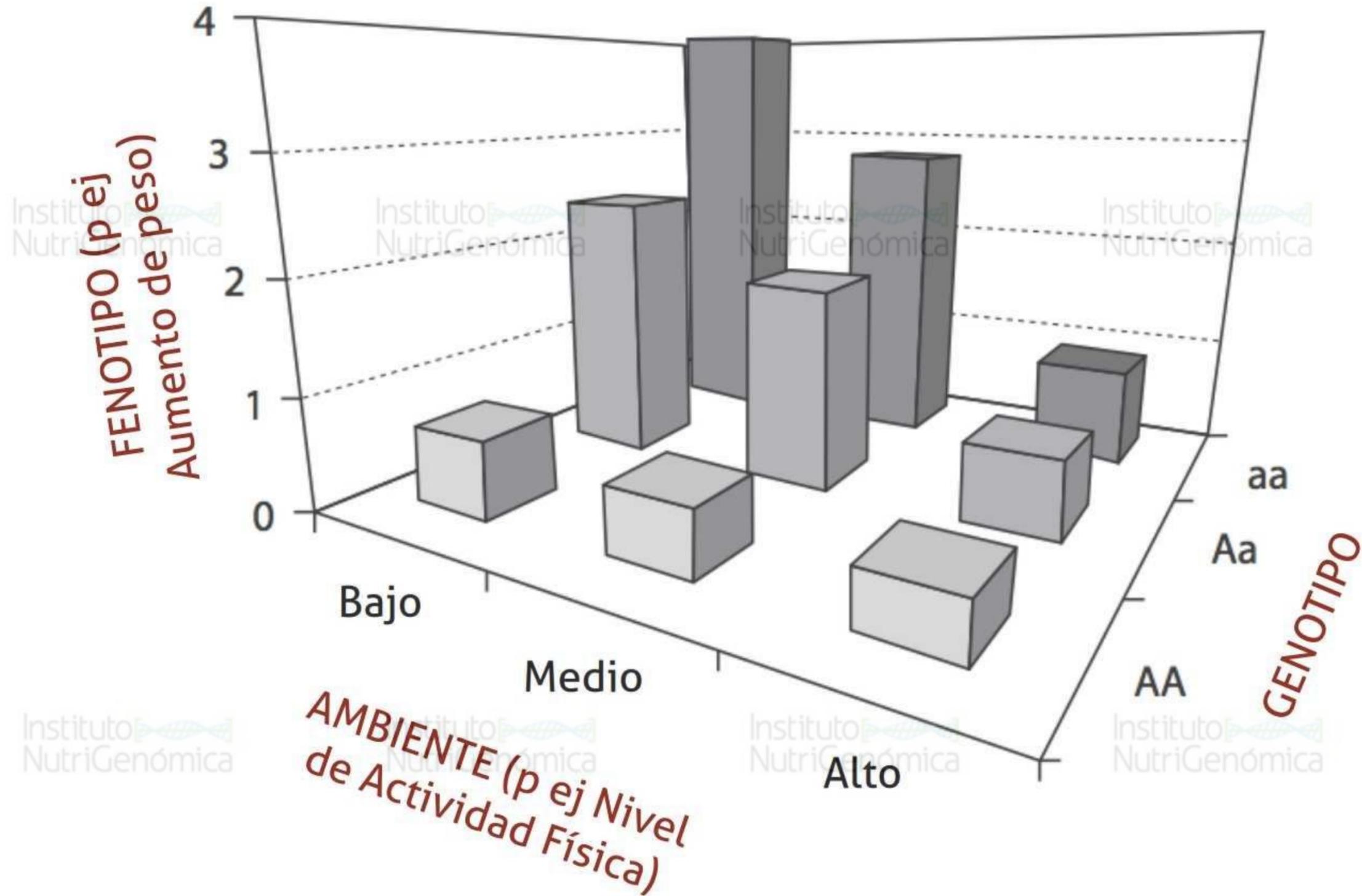
Caspi et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science (2003) vol. 301 (5631) pp. 386-9

Concepto de interacción





Concepto de interacción



Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Ejemplo 1

Ejemplo de interacción entre ácidos grasos tipo Omega-3 y gen NOS3, para determinar los niveles de triglicéridos en suero.

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

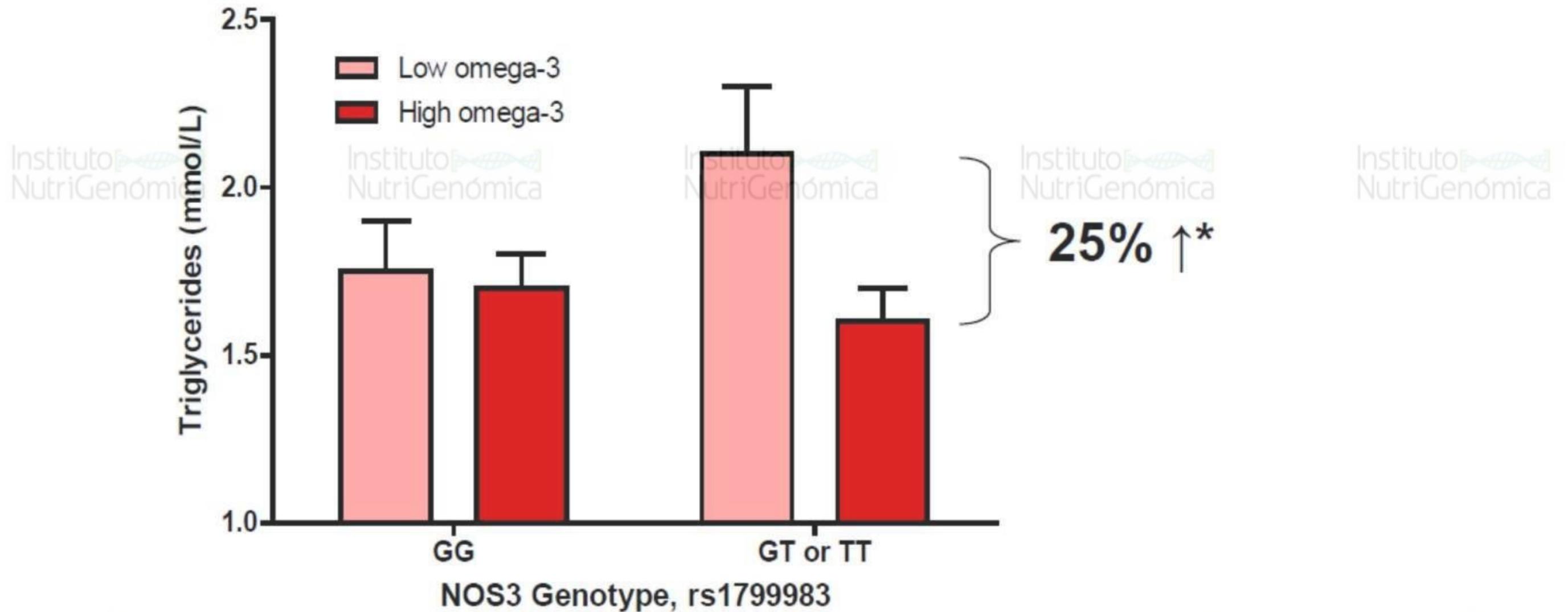
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

- Las grasas omega-3 pueden ayudar a reducir el riesgo de enfermedades del corazón mediante la reducción de los niveles de triglicéridos
- El efecto de las grasas omega-3 en la reducción de los niveles de triglicéridos viene modulado por una variante del gen NOS3
- En base al genotipo individual para la variante NOS3, recomiendan objetivo ingesta grasa omega-3

Interacción Nutrición y Genética: Ejemplo Omega-3 y gen NOS3

Circulating levels of triglycerides based on circulating levels of omega-3 fats (low vs. high) and NOS3 genotype



* Los individuos con el genotipo TT/GT y con bajas ingestas de grasas omega-3 ($\leq 3.68\%$ de los lípidos totales como PUFA omega-3) presentaron unos niveles de hasta un 25% mayor de triglicéridos circulantes que aquellos que hicieron ingestas altas de grasas omega-3 ($> 3,68\%$ de lípidos totales como PUFA omega-3)

Ferguson et al. Atherosclerosis. 2010;211:539-544.

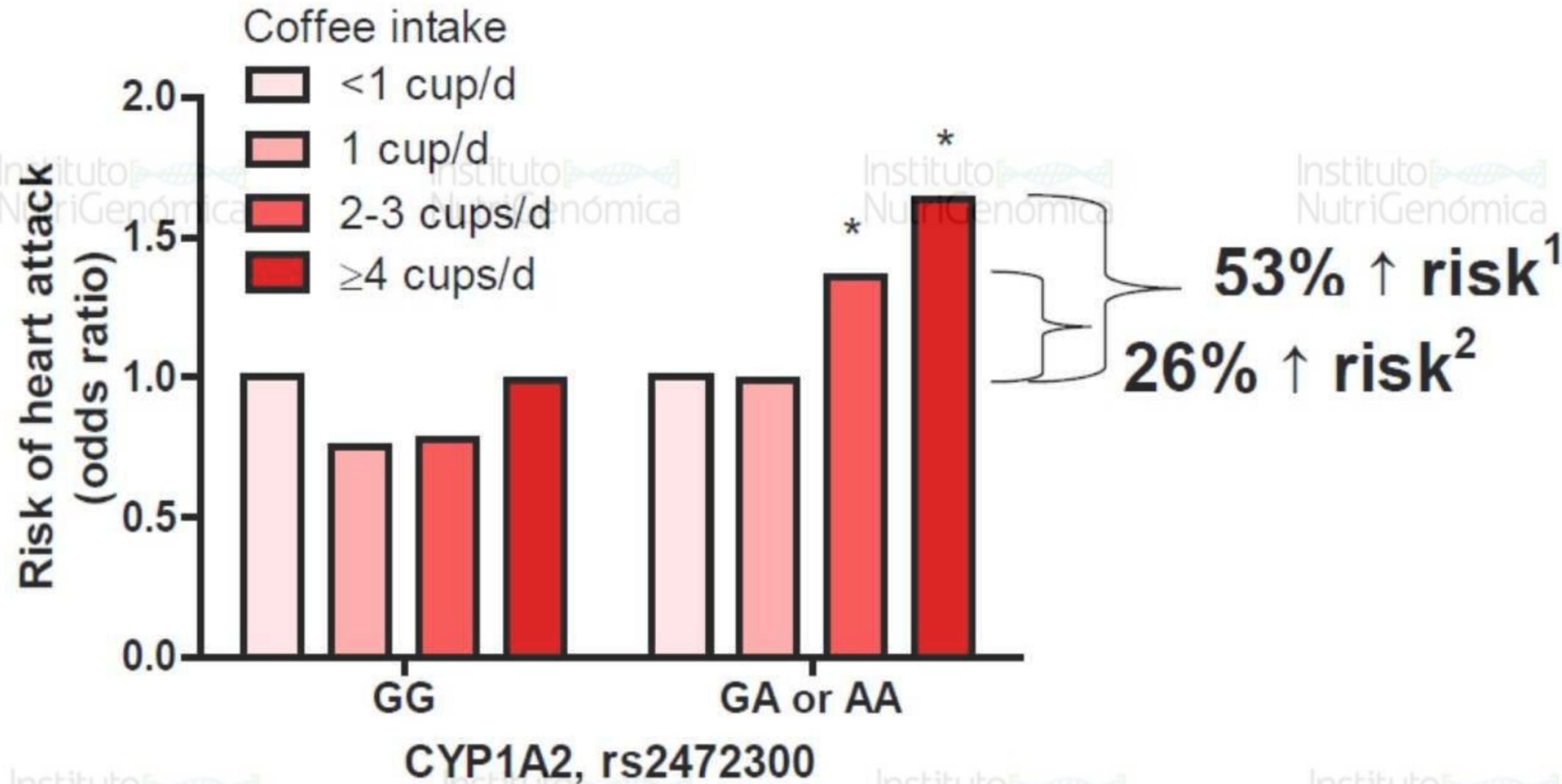
Ejemplo 2

Ejemplo de interacción entre Cafeína y gen CYP1A2, para determinar el riesgo cardiovascular (infarto)

- La cafeína puede afectar a la salud cardiovascular
- El riesgo individual a padecer una presión arterial alta y un ataque al corazón está modulado por una variante del gen CYP1A2.
- En base al genotipo individual del gen CYP1A2, se recomendará unos niveles de cafeína mayores o menores.

Interacción Nutrición y Genética: Ejemplo Cafeína y gen CYP1A2

Riesgo de infarto de miocardio según el consumo de café, y en base al genotipo CYP1A2



* Aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio en comparación con <1 taza / día.

1,2 = riesgo relativo de infarto de miocardio en sujetos con el genotipo GA y AA que consumen (1) ≥4 cafés / día o (2) 2-3 tazas de café / día en comparación con los que consumían <1 taza de café/día.

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Ejemplo 3

Ejemplo de interacción entre grasas saturadas y gen APOA2, para determinar el riesgo a obesidad.

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

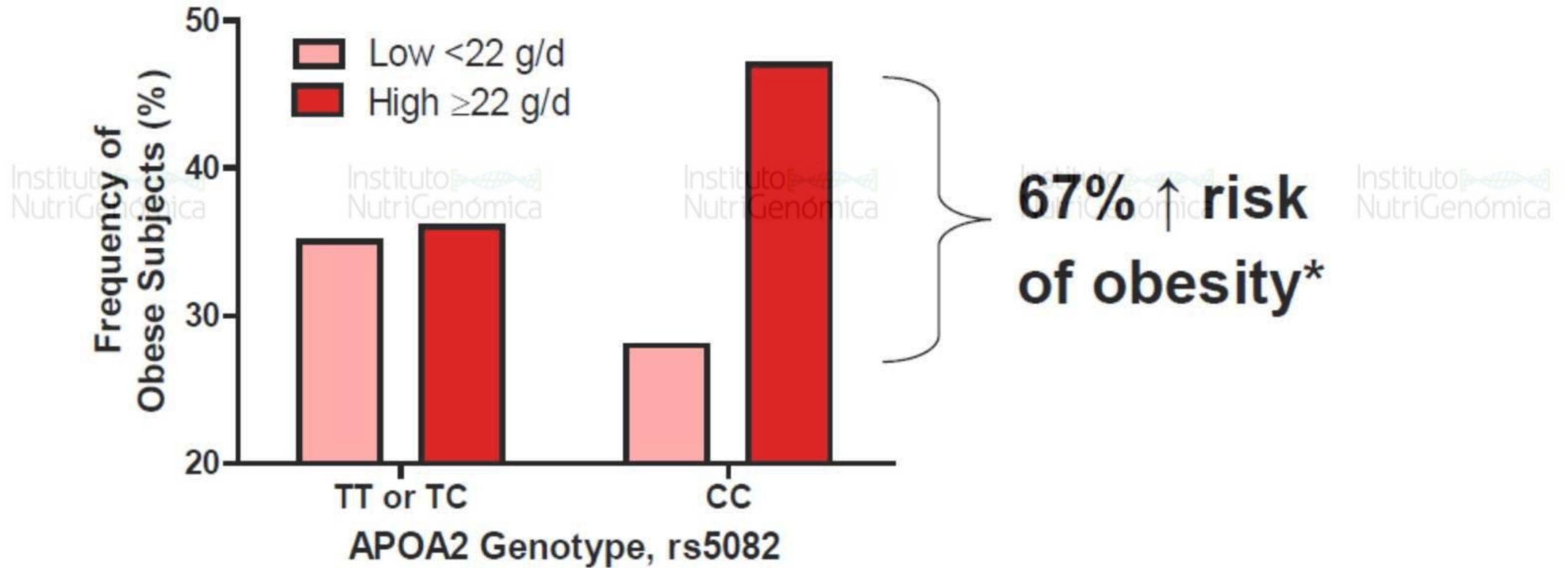
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

- Las grasas saturadas están asociadas a enfermedades del corazón, diabetes tipo 2 y obesidad.
- Algunas personas son más propensas a obesidad que otras al consumir una dieta rica en grasas saturadas
- Este efecto depende de una variante del gen APOA2, por lo que según el genotipo del individuo para APOA2, habrá una recomendación personalizada en cuanto al consumo de grasas saturadas.

Corella et al. Arch. Intern. Med. 2009;169(20):1897-906.

Gen APOA2, grasas saturadas y obesidad



* Aumento del riesgo relativo de obesidad para aquellos con la variante CC que consumen ≥ 22 gramos de grasas saturadas/día, en comparación con aquellos que consumen < 22 gramos de grasas saturadas/día.

Corella et al. Arch. Intern. Med. 2009;169(20):1897-906.

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Ejemplo 4

Ejemplo de interacción entre sal (sodio) y gen ACE en la hipertensión arterial.

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

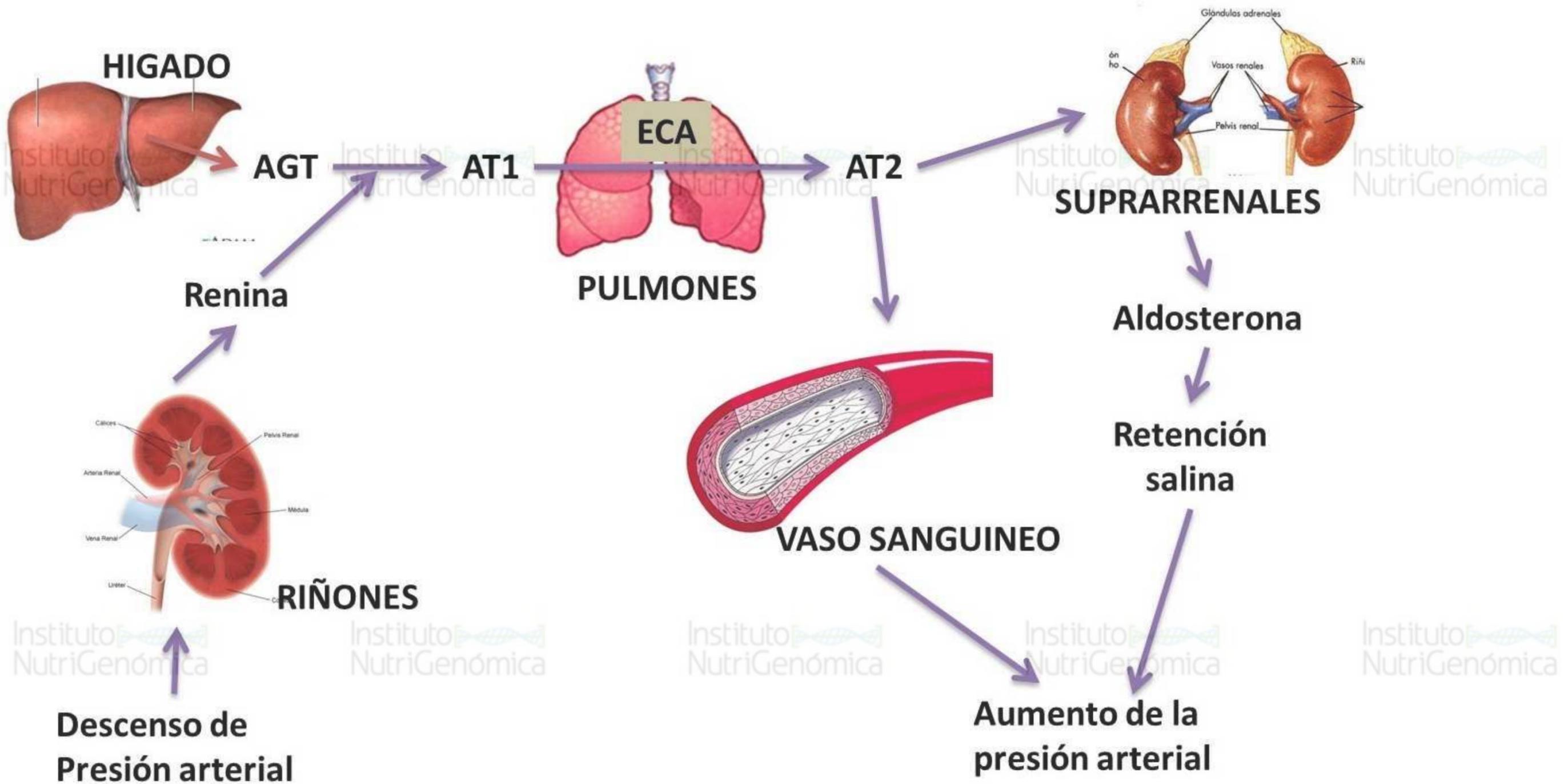
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

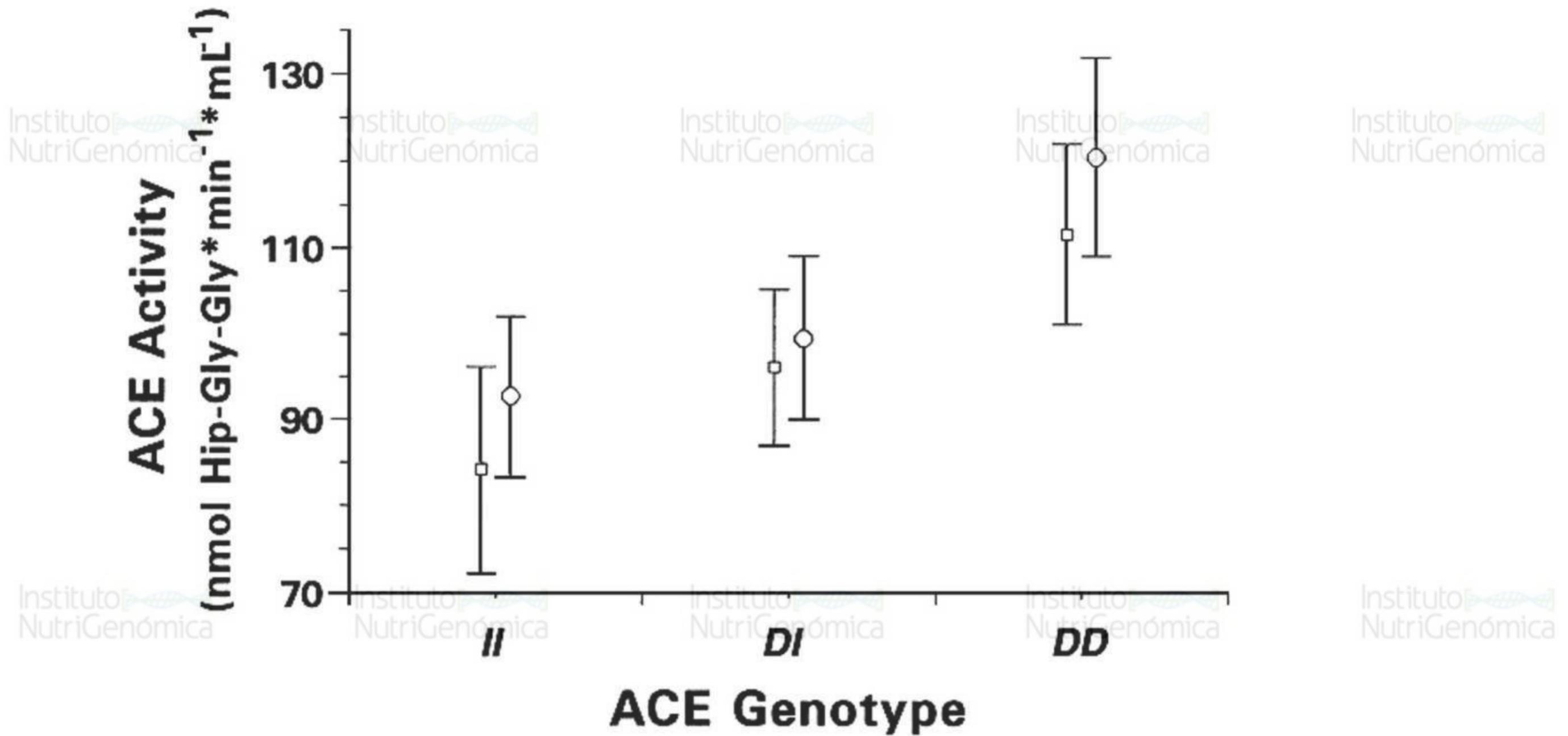
- La ingesta de sodio (p. ej. en la sal) está relacionada con la presión arterial.
- Algunas personas tienen un mayor aumento en la presión arterial que otras en respuesta a la ingesta excesiva de sodio.
- Esta respuesta diferencial depende de una variante del gen ACE.
- Por tanto, según el genotipo individual del gen ACE, se realizará una recomendación personalizada de ingesta de sodio.

Interacción Nutrición y Genética: Gen ACE, sal (sodio) y presión arterial

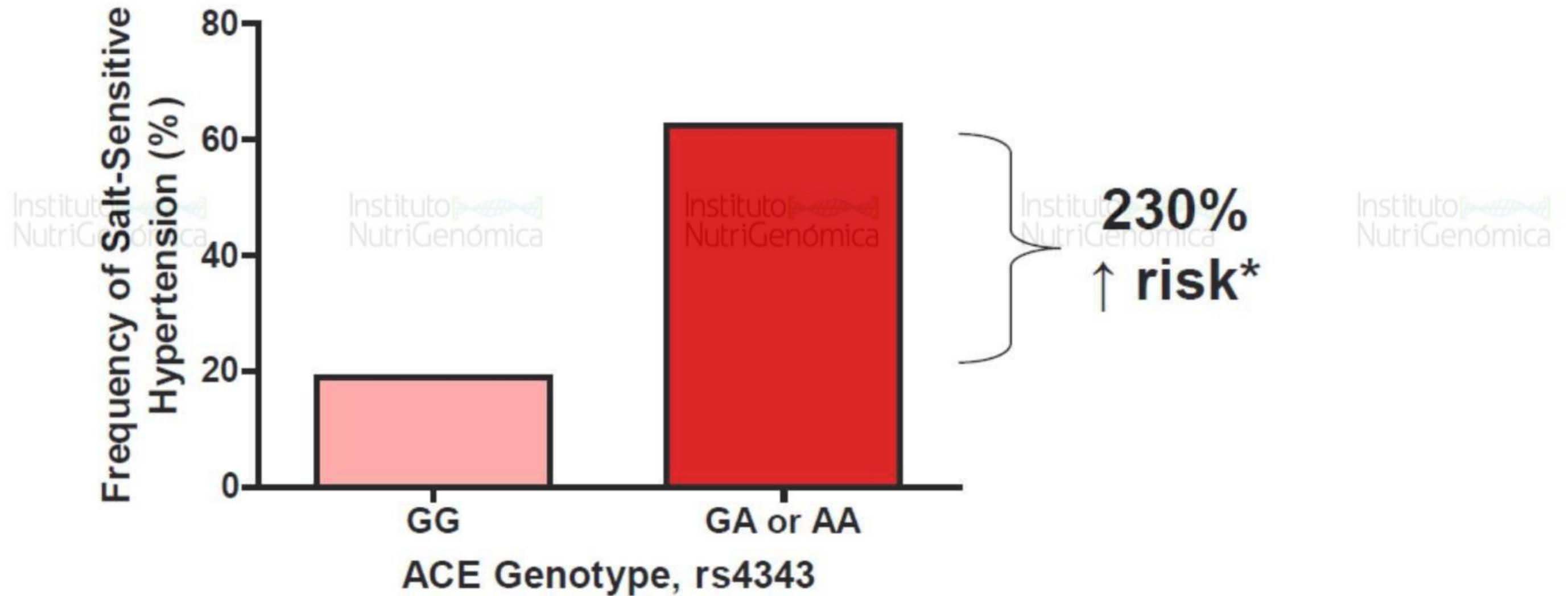
ACE (ECA) - Angiotensin Converting Enzyme



ACE - Angiotensin Converting Enzyme



Interacción Nutrición y Genética: Gen ACE, sal (sodio) y presión arterial



Poch et al. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. Hypertension (2001);38:1204-1209.

* Aumento del riesgo relativo de hipertensión sensible a la sal del genotipo GA/AA en comparación con el genotipo GG.

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Ejemplo 5

Ejemplo de interacción entre consumo de isoflavonas, gen ESR2 y cáncer de próstata

Instituto 
NutriGenómica

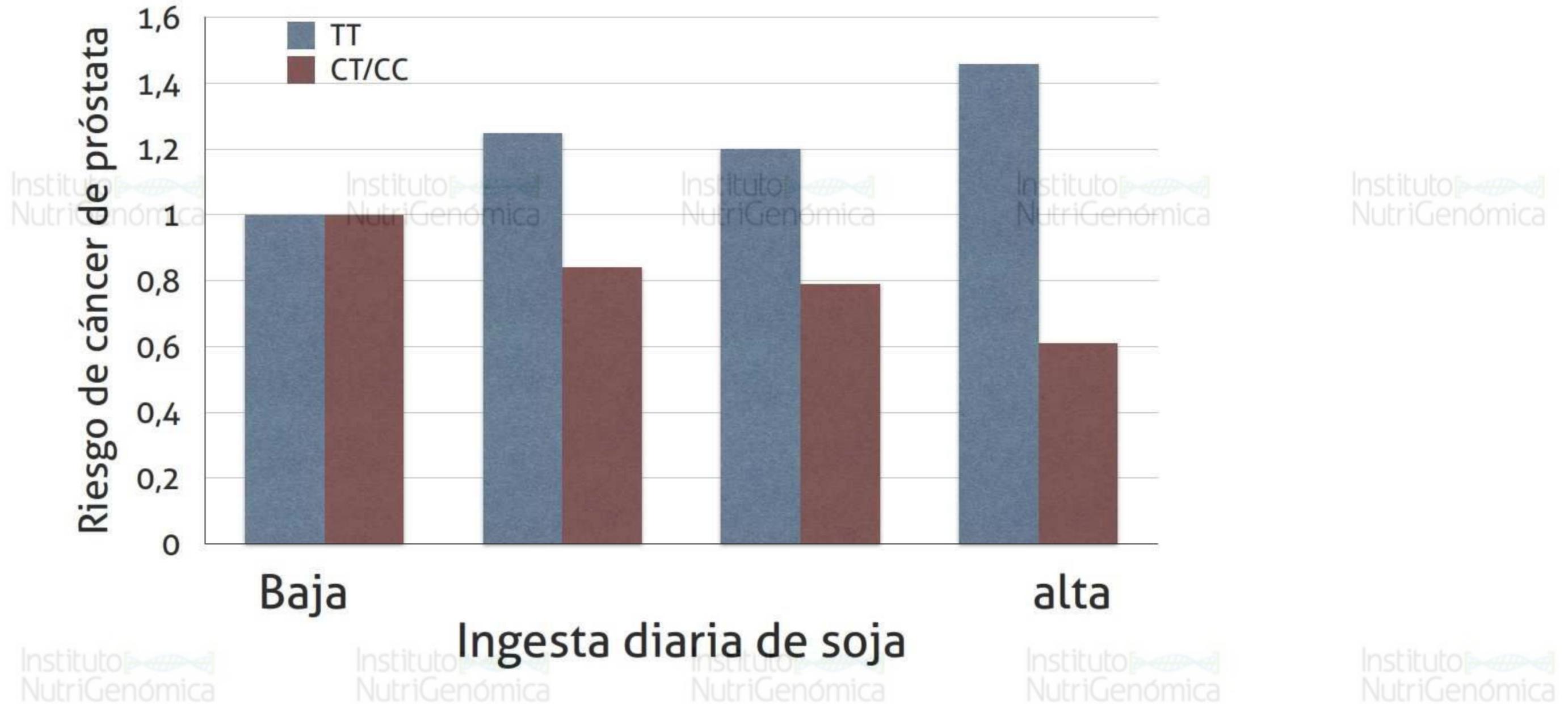
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Interacción Nutrición y Genética: Ejemplo Isoflavonas, gen ESR2 y cáncer de próstata



Fuente: Hedelin et al. Dietary intake of phytoestrogens, estrogen receptor-beta polymorphisms and the risk of prostate cancer. Prostate 2006; 66(14):1512-1520.

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Ejemplo 6

Ejemplo de interacción entre grasas saturadas, actividad física y gen FTO sobre el índice de masa corporal y el riesgo a obesidad.

Instituto 
NutriGenómica

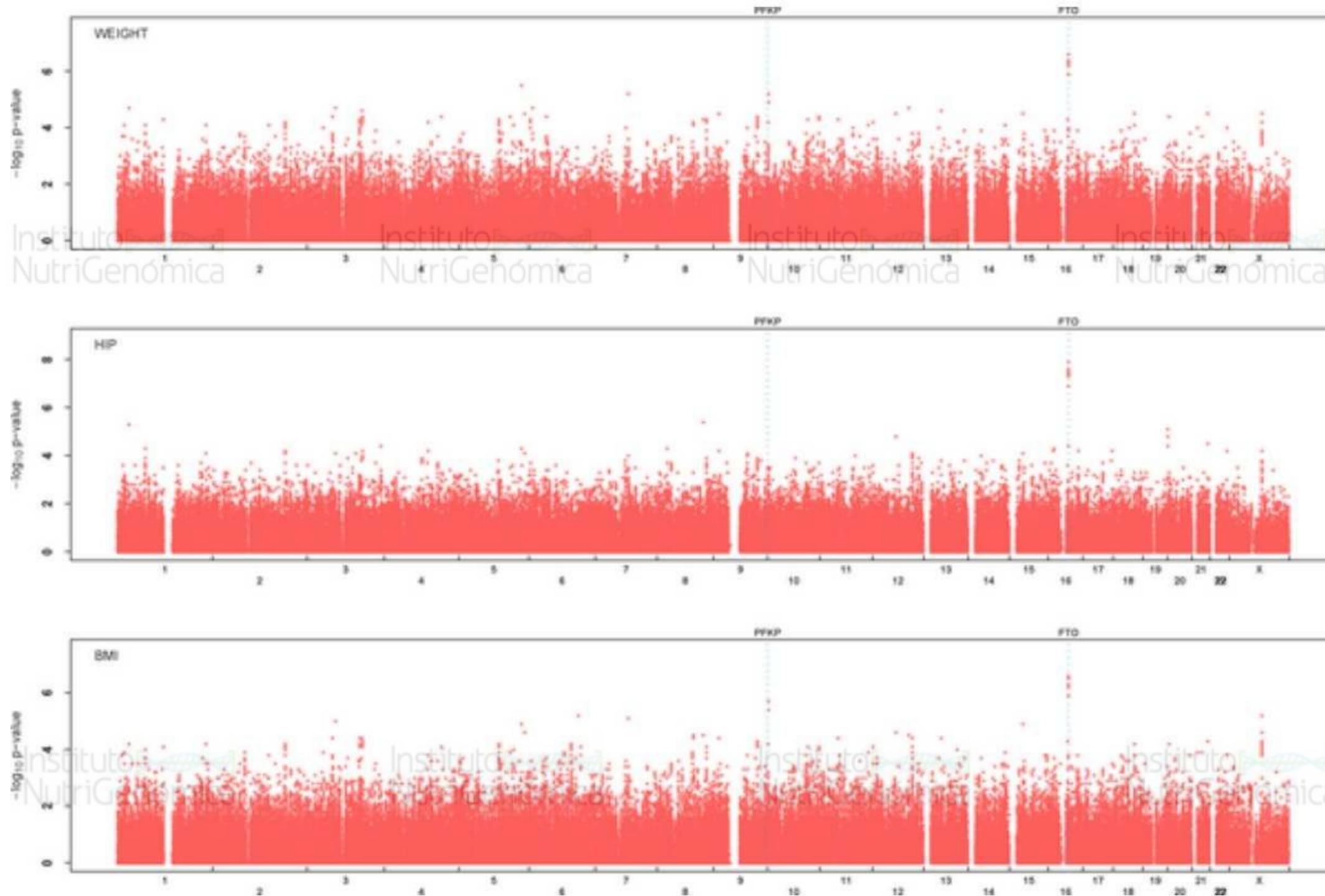
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

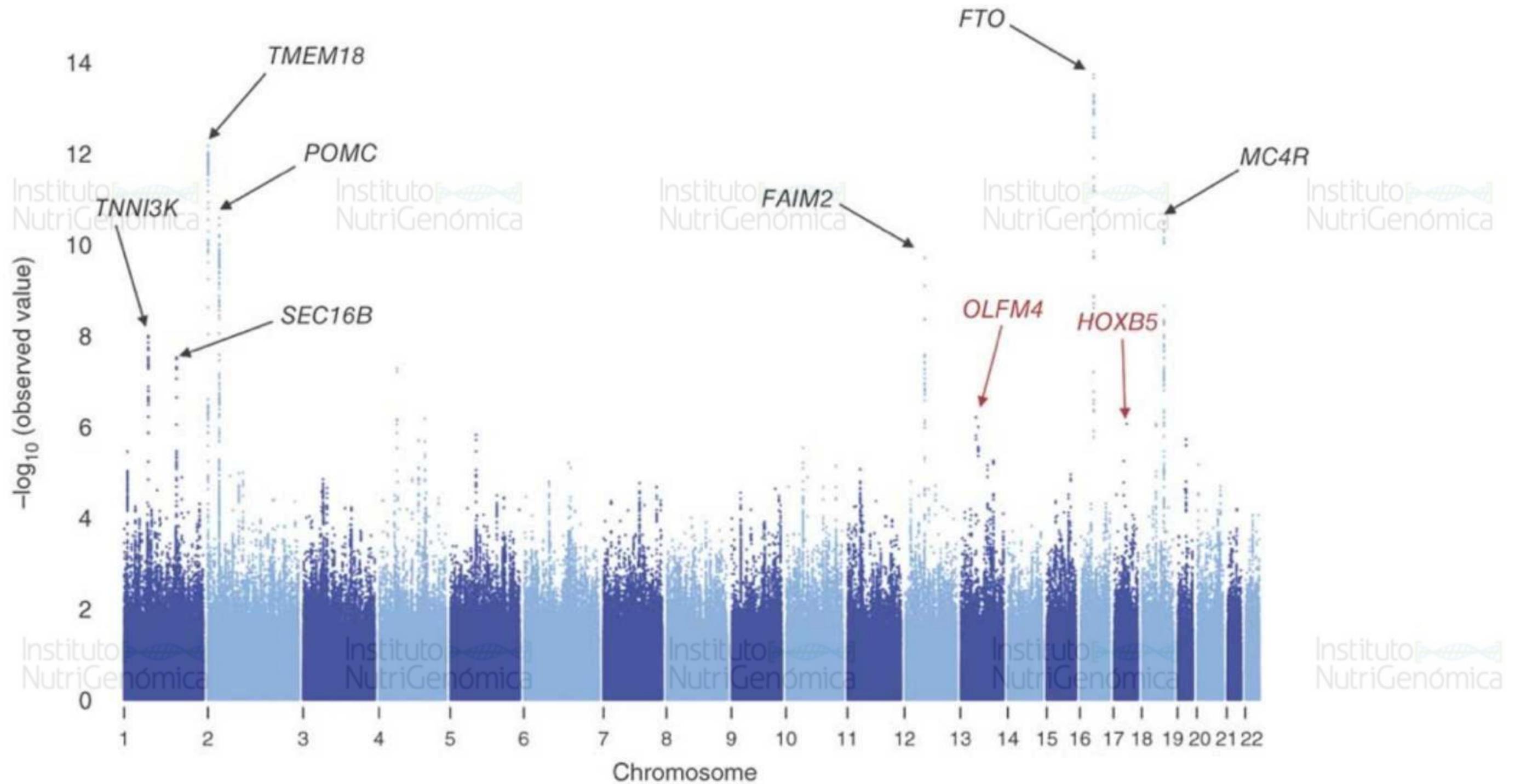
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Interacción genoma-ambiente en Obesidad

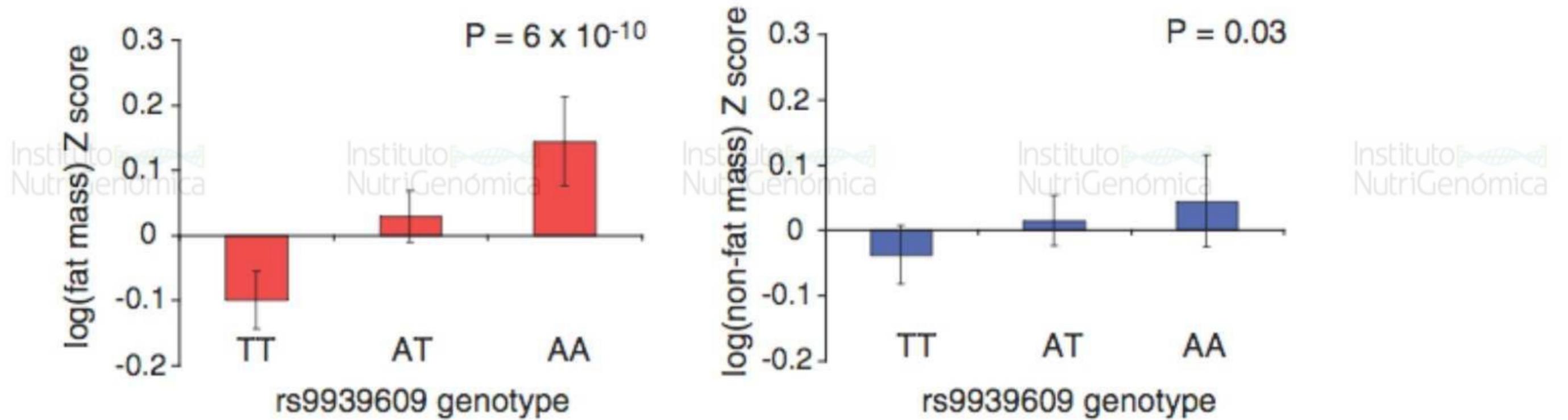


Interacción genoma-ambiente en Obesidad



A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. JP Bradfield et al. (2012)

Interacción genoma-ambiente en Obesidad

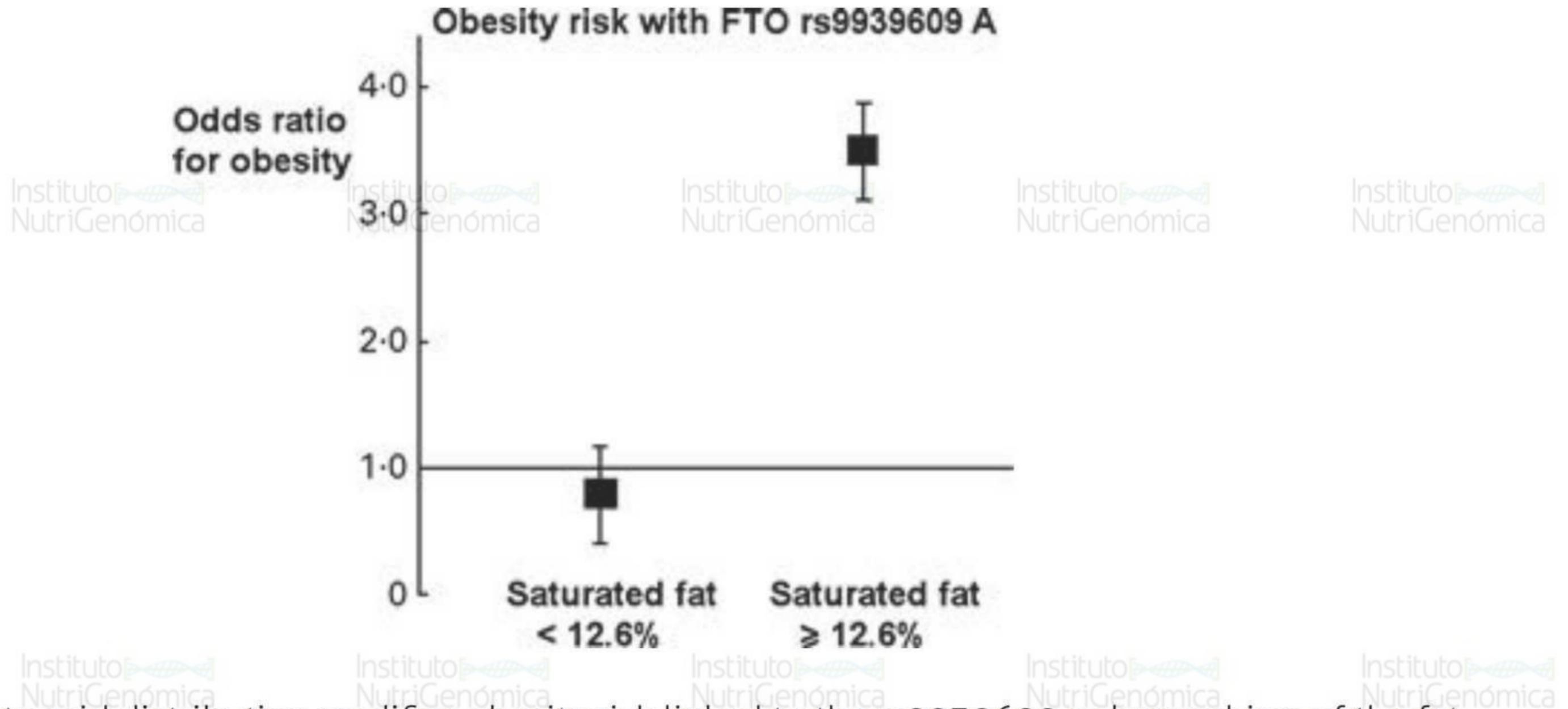


AA - obesity risk and 1.6x risk for T2D

AT - 1.3x risk for T2D; obesity risk

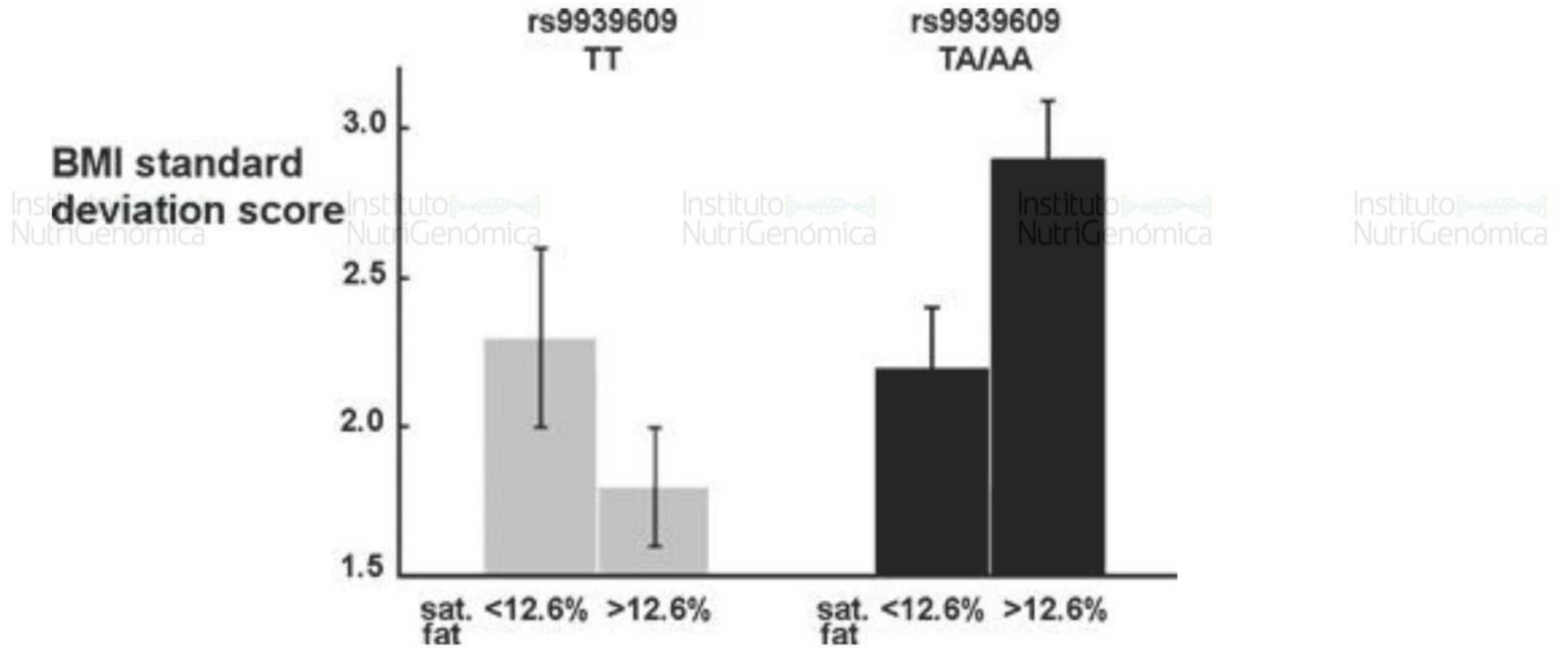
TT - Not increased risk of obesity and Type-2 diabetes

A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity (2007) Science 316 (5826): 889–894. Timothy M. Frayling et al



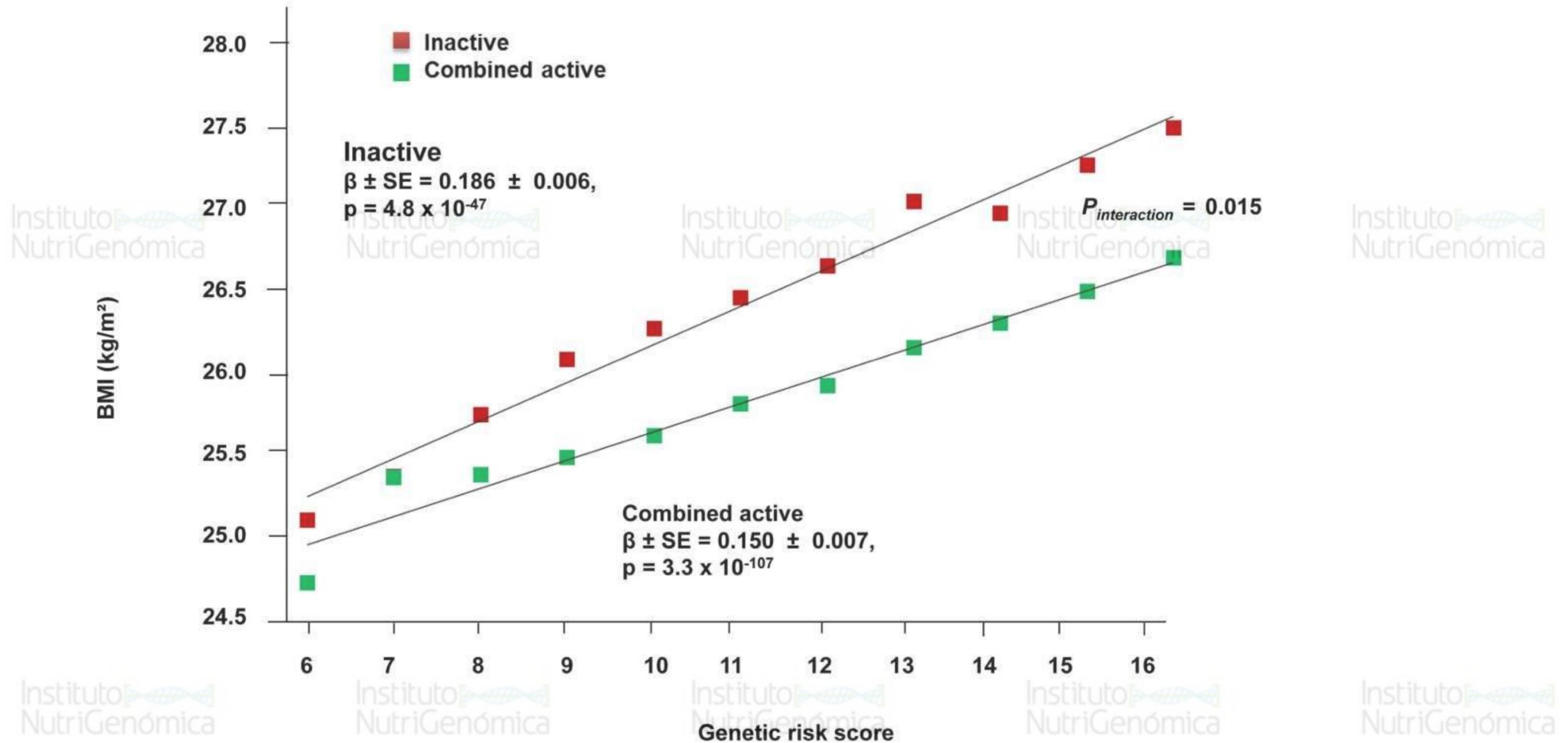
Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children. Moleres et al (2012)

Interacción genoma-ambiente en Obesidad



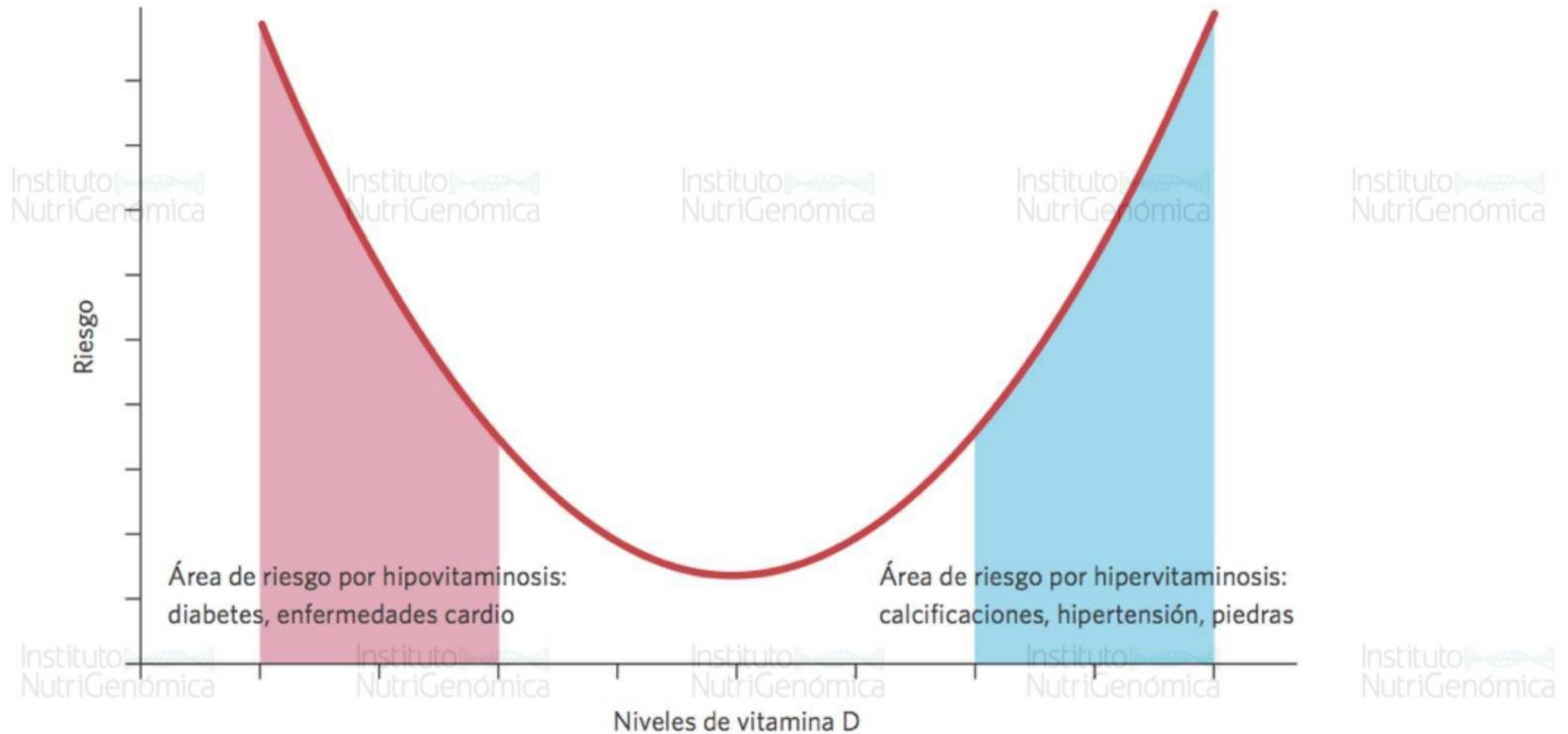
Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children. Moleres et al (2012)

Interacción genoma-ambiente en Obesidad



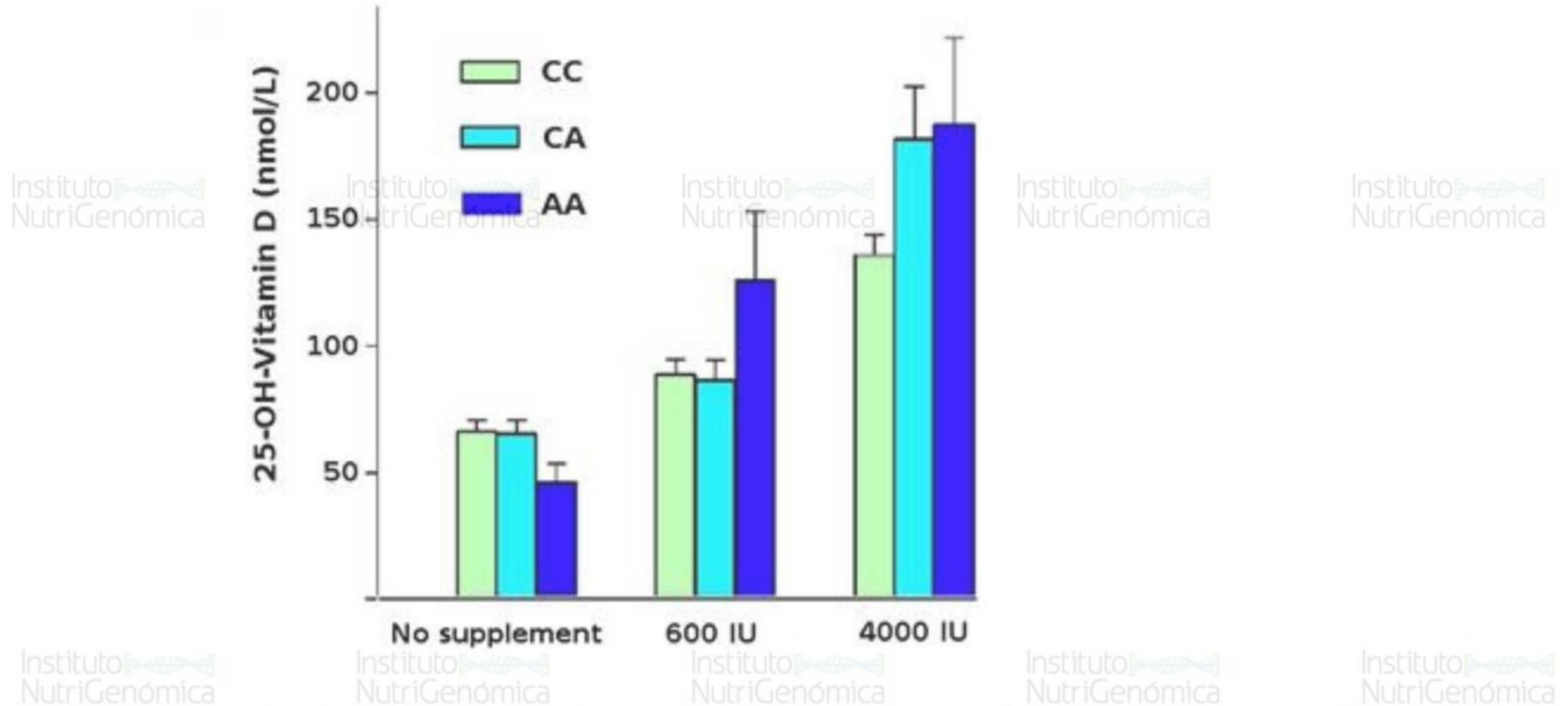
Gene 6 Physical Activity Interactions in Obesity: Combined Analysis of 111,421 Individuals of European Ancestry (2013) Shafqat Ahmad et al. PLOS Genetics. July 2013 | Volume 9 | Issue 7 | e1003607

Concepto de nutrición personalizada



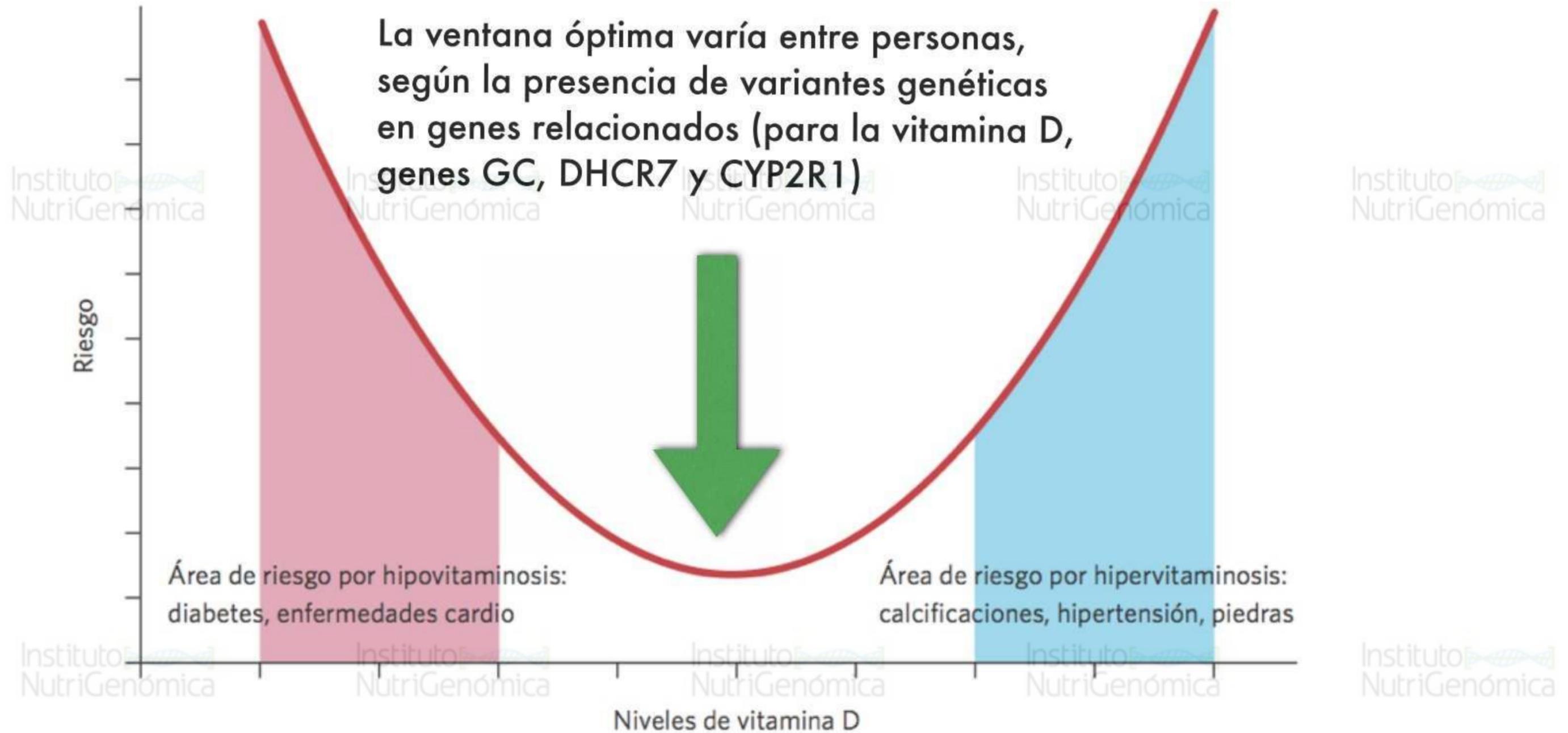
Fuente: Nutrigenómica y Nutrigenética: Hacia la nutrición personalizada. de Lorenzo et al. (2011). Ed. Librooks.

Concepto de nutrición personalizada



La concentración de pre-vitamina D en sangre tras suplementación depende del genotipo presente en el polimorfismo rs4588 del gen GC

Concepto de nutrición personalizada



Fuente: Nutrigenómica y Nutrigenética: Hacia la nutrición personalizada. de Lorenzo et al. (2011). Ed. Librooks.

- Una mujer de unos 60 años de edad entra en la consulta de un nutricionista.
- Tiene problemas para controlar sus altos niveles de **Colesterol y LDL**, a pesar de hacer ejercicio y regular su alimentación.
- Ha probado varios medicamentos sin mejoras.
- La ingesta total de grasas es de alrededor del 30% del total de energía:
 - 5% de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)
 - 17% de ácidos grasos monoinsaturados
 - 7% de ácidos grasos saturados
- Ingesta de grasa apropiada

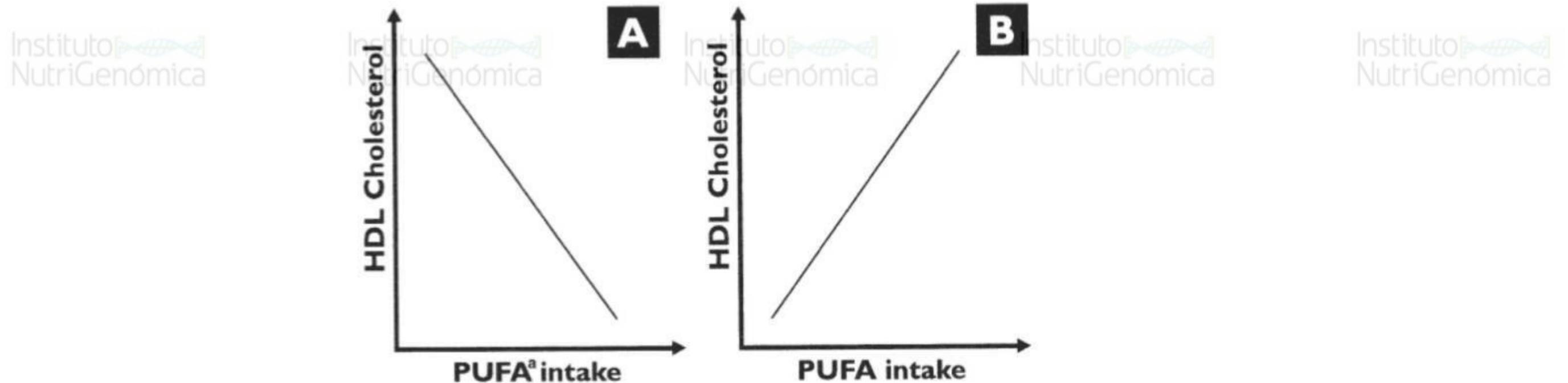
- Con una variante del gen de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa que explica su baja sensibilidad a los fármacos con estatinas.
- Su única opción de mejorar niveles de ácidos grasos es a través de cambios en la dieta y el estilo de vida.
- Un dietista especialista en nutrigenómica debería, en base a esta información, poder realizar las recomendaciones adecuadas para bajar los niveles de LDL y aumentar los de HDL:
 - HDL aumenta con ejercicio
 - LDL disminuye con dieta rica en PUFA

- Si todos fuéramos genéticamente homogéneos, ejercicio y dieta rica en PUFA sería suficiente para mejorar los niveles de LDL y HDL.
- Pero una variante en el promotor del gen APOA1 (que codifica para una proteína del HDL), afecta a la manera en que las personas responden a los PUFAs.
- Mujeres con una variante concreta tienen mayores niveles de HDL con bajos niveles de PUFA, mientras que con la otra variante sucede lo contrario.

Ordovas et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. (2002) Am J Clin Nutr;75(1):38-46.

Concepto de nutrición personalizada

- Una de las variantes de dicho polimorfismo en el gen APOA1 promueve bajos niveles de HDL si la ingesta de PUFA es alta (A), la otra variante tiene el efecto contrario (B).



- Ingesta de grasa apropiada, pero debido al polimorfismo en el gen APOA1, a la mujer no se le puede hacer la recomendación general de aumentar la ingesta de PUFA para alcanzar niveles de HDL protectores.

Ordovas et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. (2002) Am J Clin Nutr;75(1):38-46.

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Resumen Tema 3

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

1. Las enfermedades complejas están causadas en parte por nuestra genética y en parte por el ambiente. La contribución de la genética a la variación inter-individual en el riesgo a padecer estas enfermedades se mide a través del parámetro heredabilidad.
2. No disponemos de suficiente información en cuanto a la contribución de la variación genética en la aparición de enfermedades complejas para realizar un diagnóstico fiable.
3. Sin embargo, sabemos que algunas variantes interaccionan con el ambiente (nutrientes) para modificar nuestro riesgo a estas enfermedades: el concepto de nutrición óptima puede ser diferente según las variantes genéticas que posea una persona en su genoma.
4. El conocimiento de la interacción entre estas variantes genéticas y los nutrientes nos permitirán realizar recomendaciones nutricionales personalizadas para la minimización del riesgo a padecer estas enfermedades complejas.