

Instituto   
NutriGenómica

# Tema 4

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

# Nutrigenómica molecular

---

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

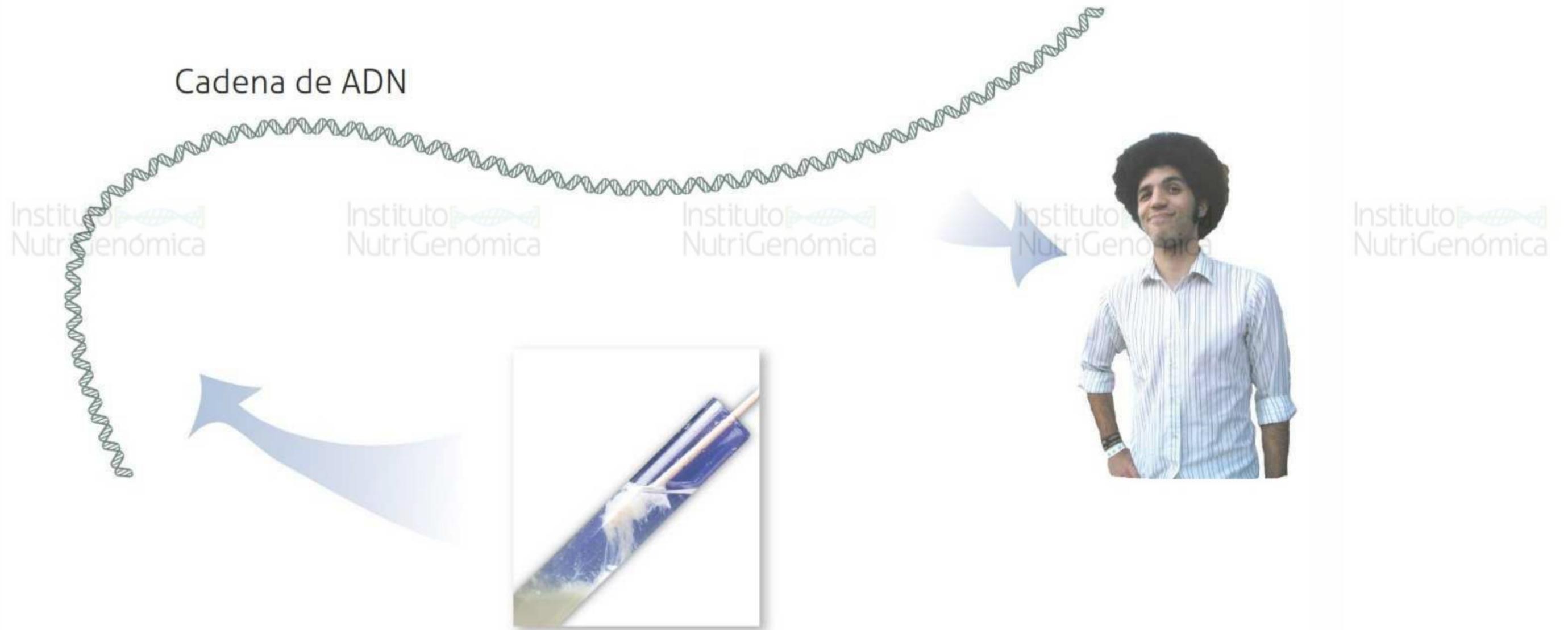
Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

1. Bases moleculares de la herencia
2. Bases moleculares de la interacción entre genes y nutrientes
3. Utilidad de la genómica molecular en Nutrición
4. Perspectivas

# Bases moleculares de la herencia

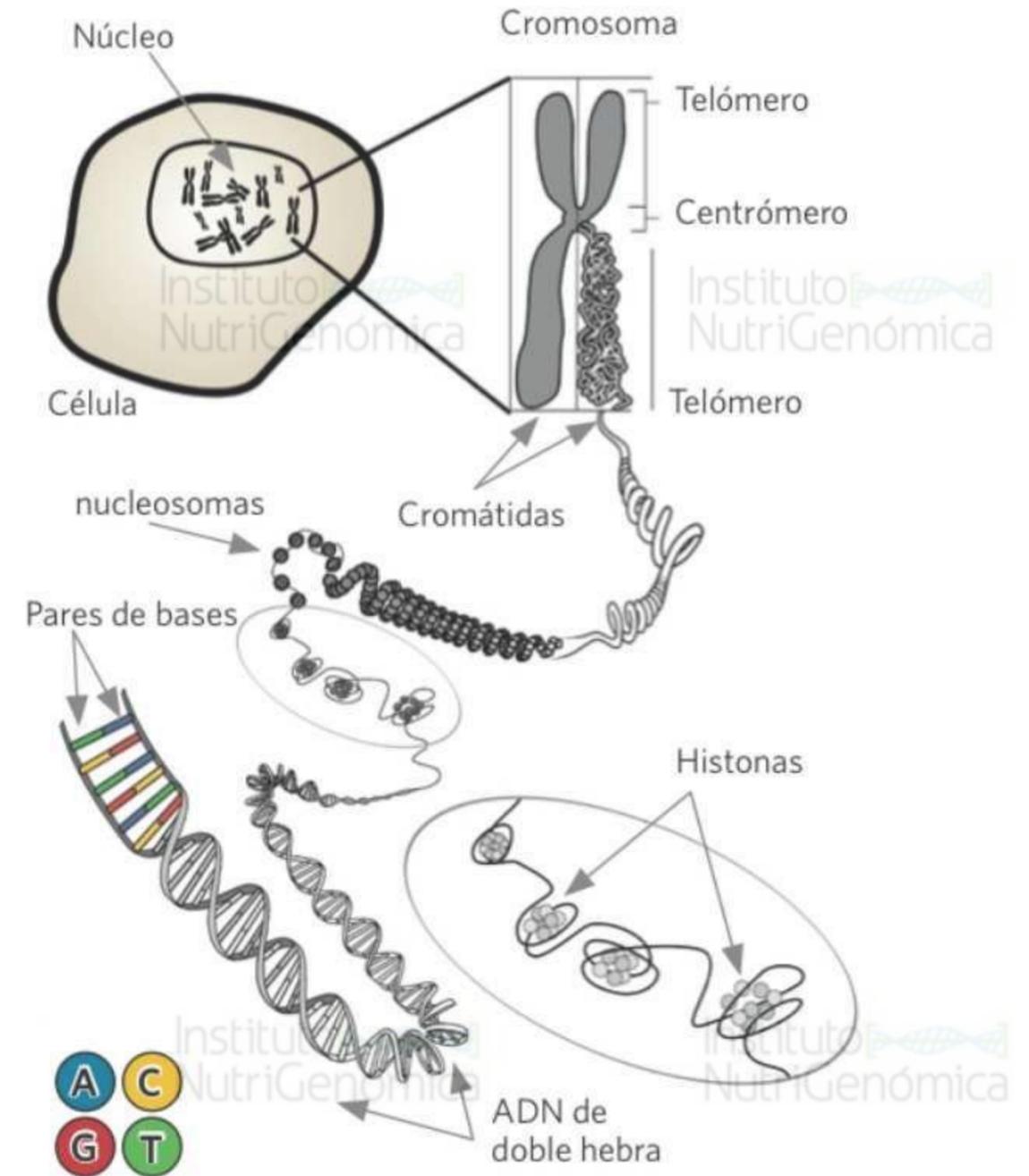
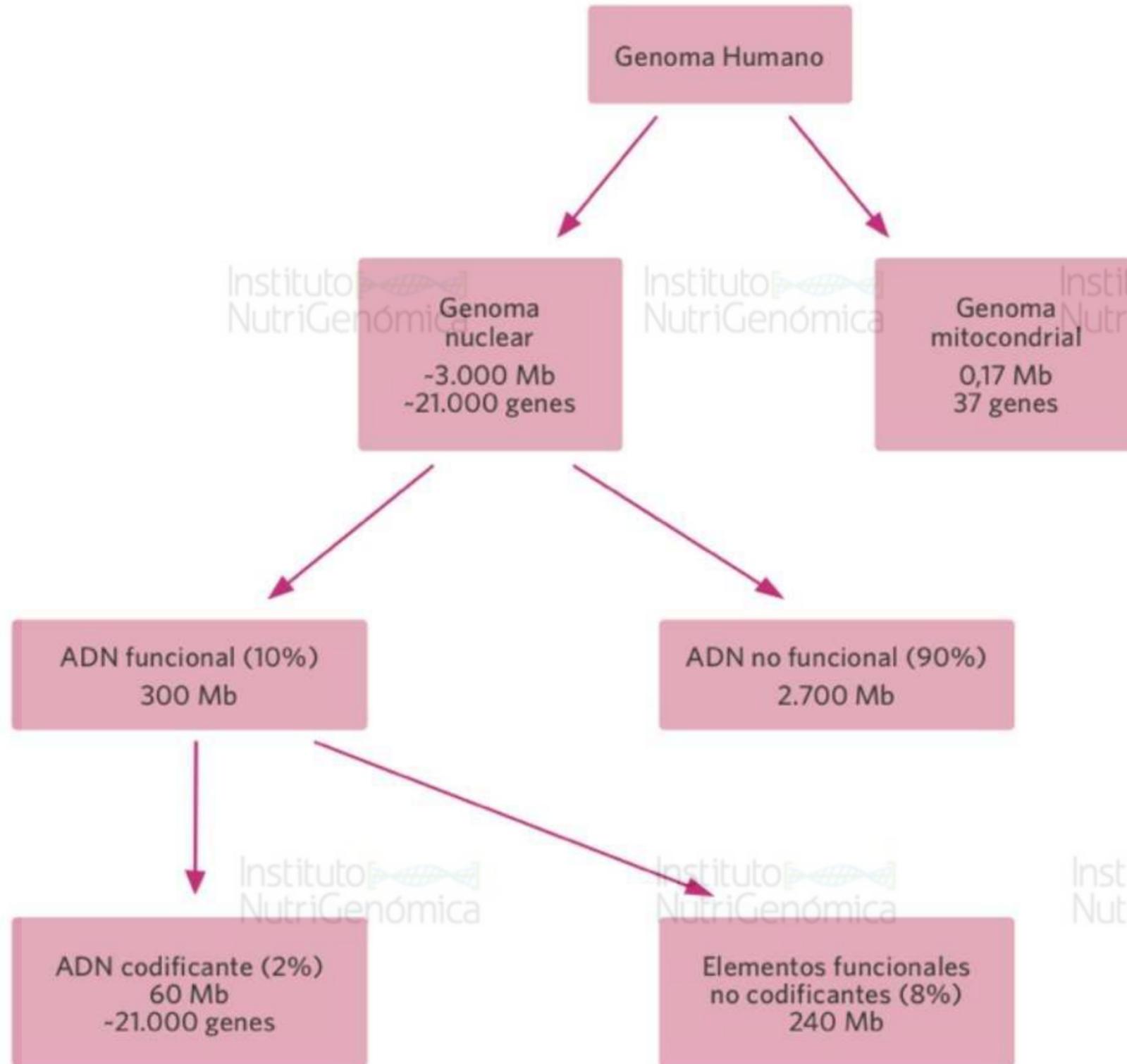


El genoma humano está compuesto de una molécula denominada ADN, cuya misión es almacenar la información genética, hacerla accesible cuando sea necesaria, y duplicarla de manera fiable para pasarla a las siguientes generaciones

Fuente: National Human Genome Research Institute

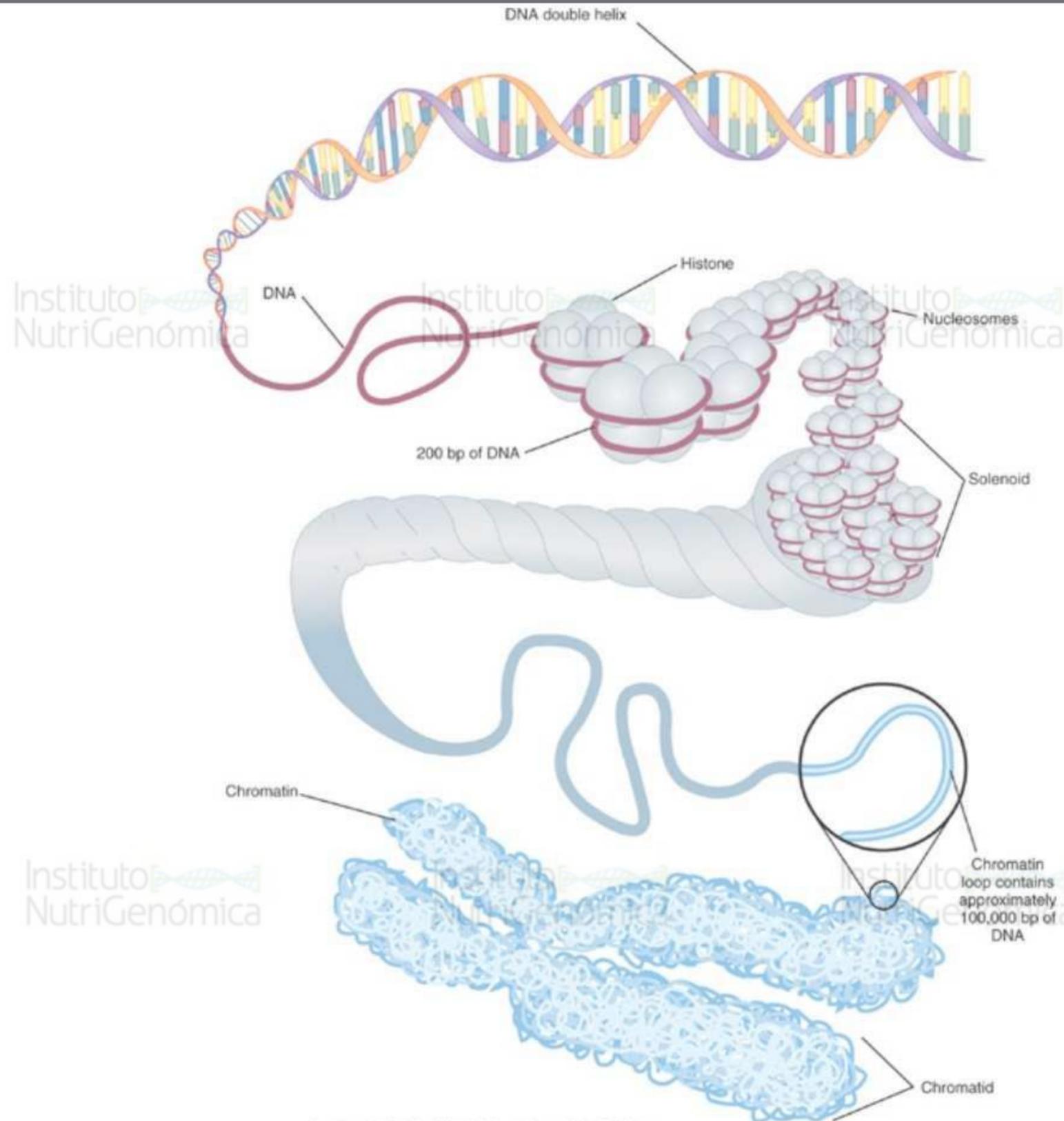
- **Unos 3.000 millones de nucleótidos ( $3 \times 10^9$ )**
- **24 cromosomas diferentes**
- **Max. 30.000 genes**
- **Max. 3% codificante**
- **1‰ cambios en la secuencia entre indivs.**

# Bases moleculares de la herencia



# Bases moleculares de la herencia

Especie	Cromosomas	Genes
Humanos	46	20.000-30.000
Chimpancé	48	20.000-30.000
Perro	78	20.000
Ratón	40	20.000-30.000
Drosophila	8	14.000
Arroz	24	45.000-55.000



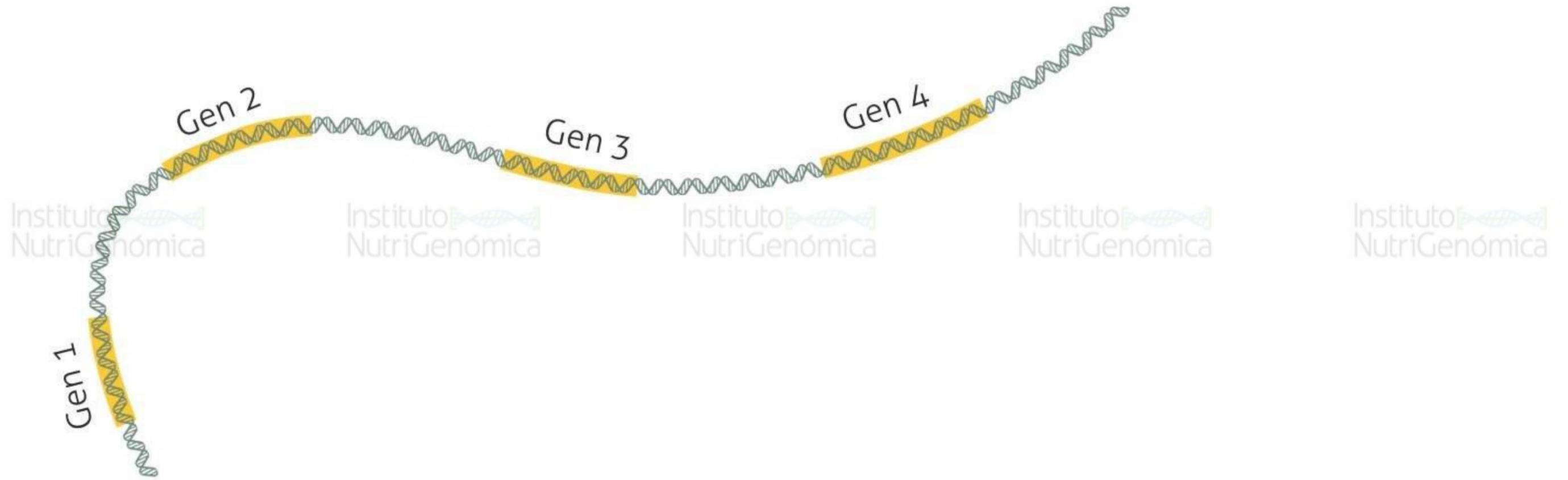
## Condensación del ADN

6.000.000.000 de nucleótidos, a una distancia de 0,34 nm, la longitud del genoma es de alrededor de 2 metros.

El núcleo celular mide del orden de micrómetros, por lo que la condensación ha de ser eficiente.

Se realiza gracias a las histonas

# Bases moleculares de la herencia



El Genoma Humano contiene unos 20.000 genes,  
que son su unidad de funcionamiento

Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

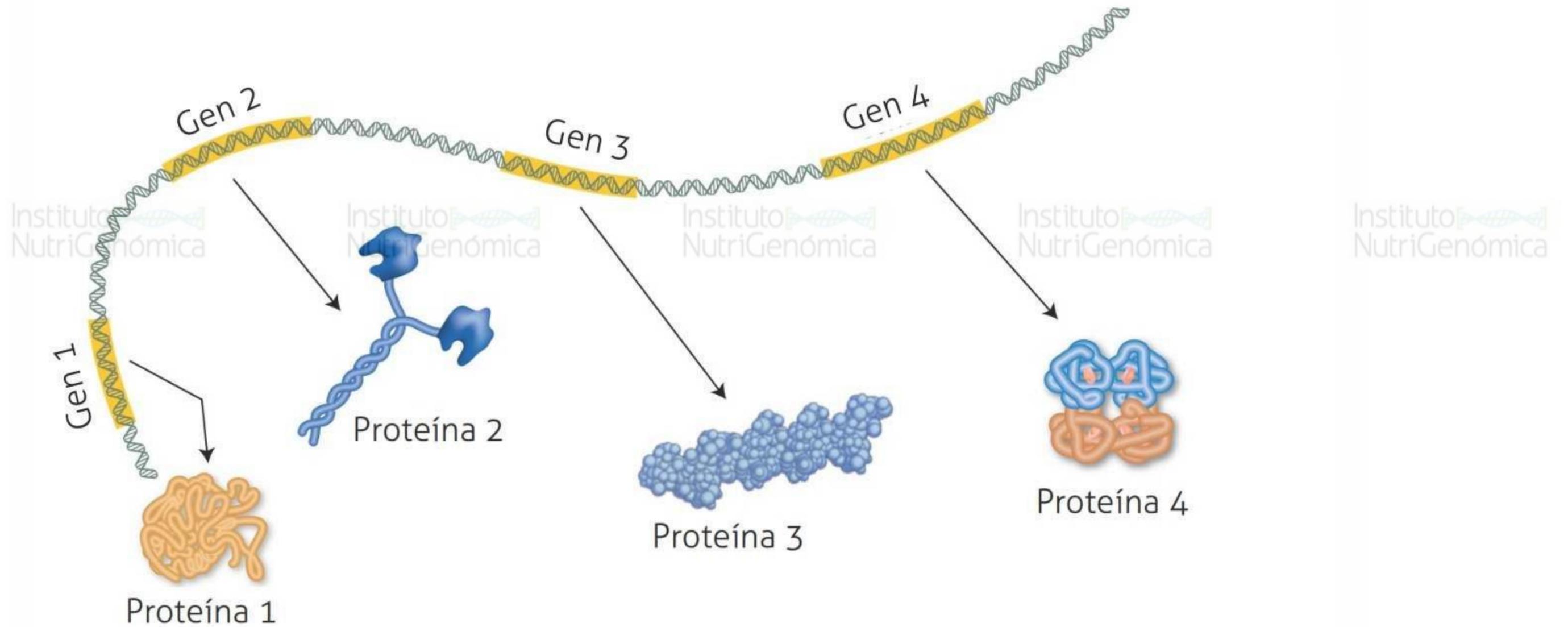
Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

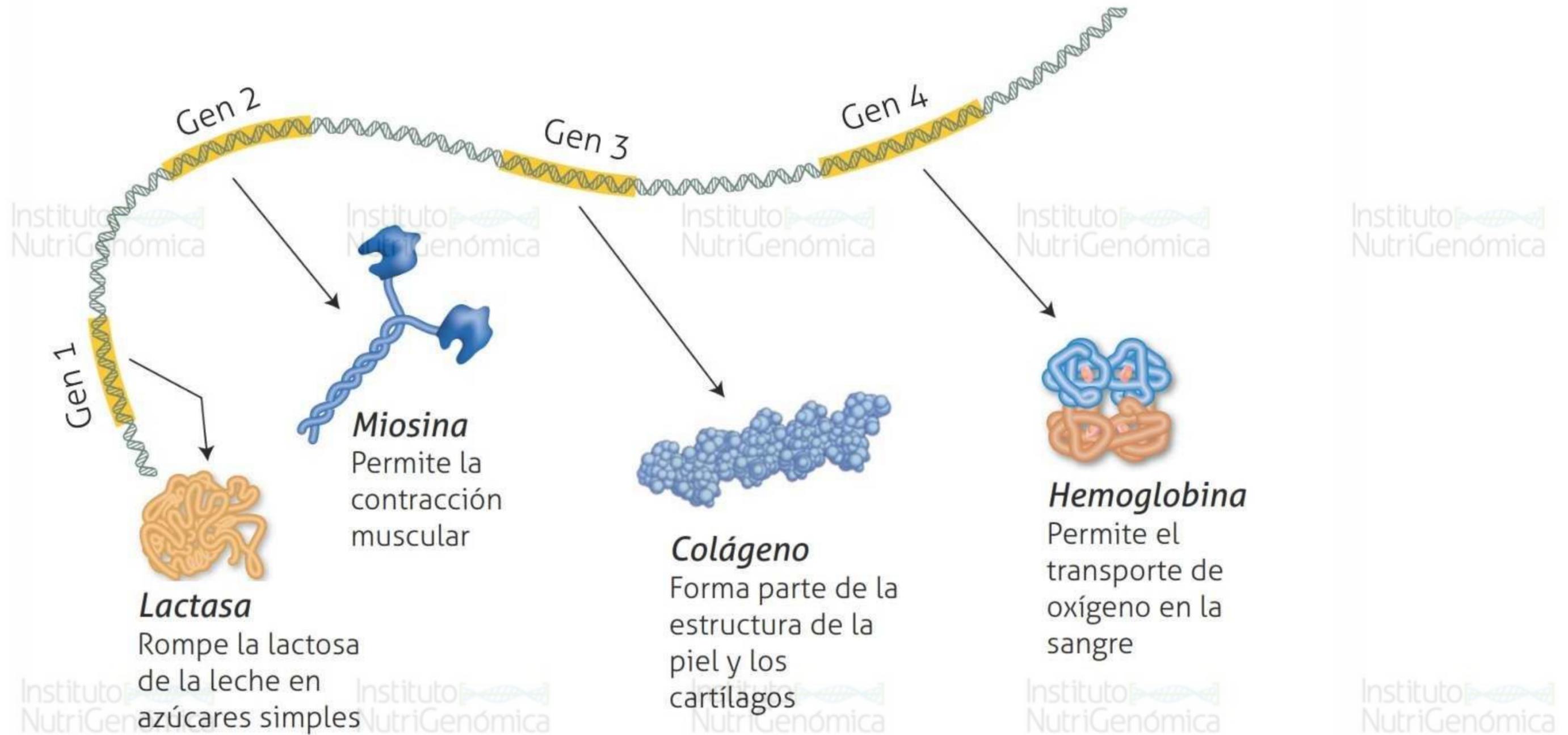
Fuente: National Human Genome Research Institute

# Bases moleculares de la herencia



La información contenida en el genoma humano se utiliza para sintetizar proteínas, que son la unidad de función del metabolismo

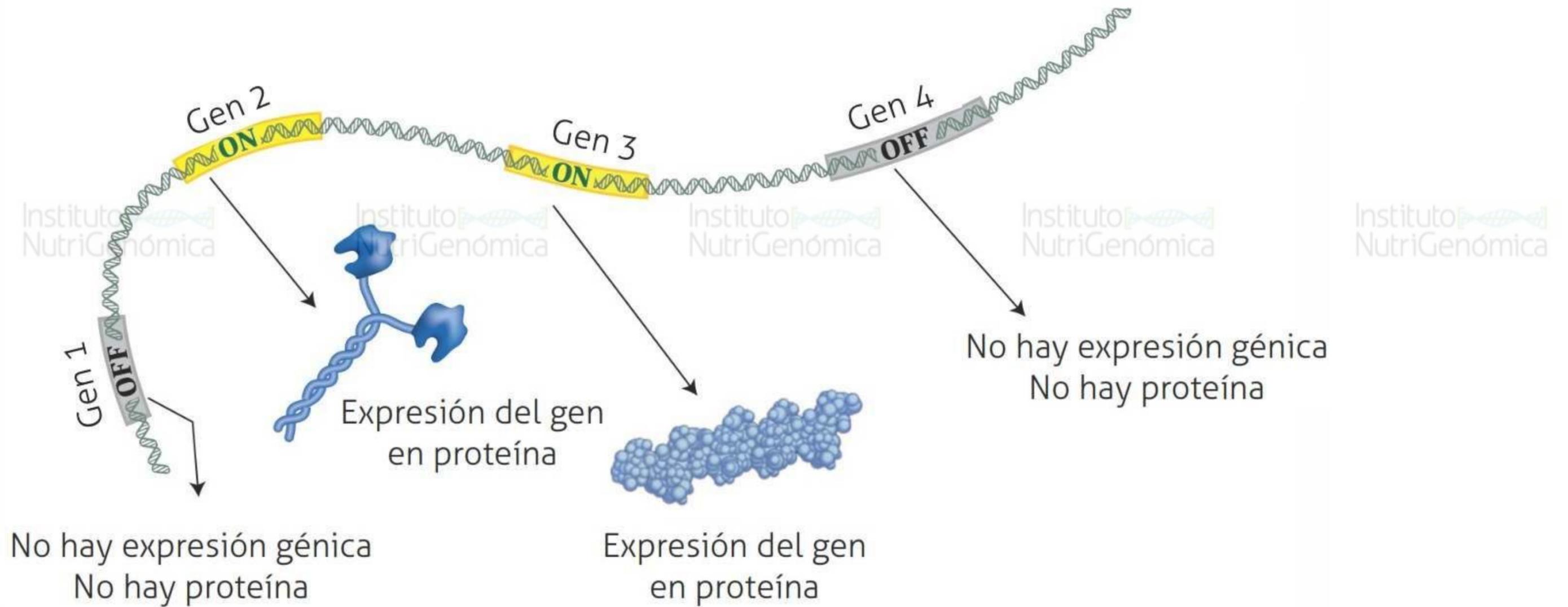
# Bases moleculares de la herencia



Cada proteína realiza una función en nuestro organismo

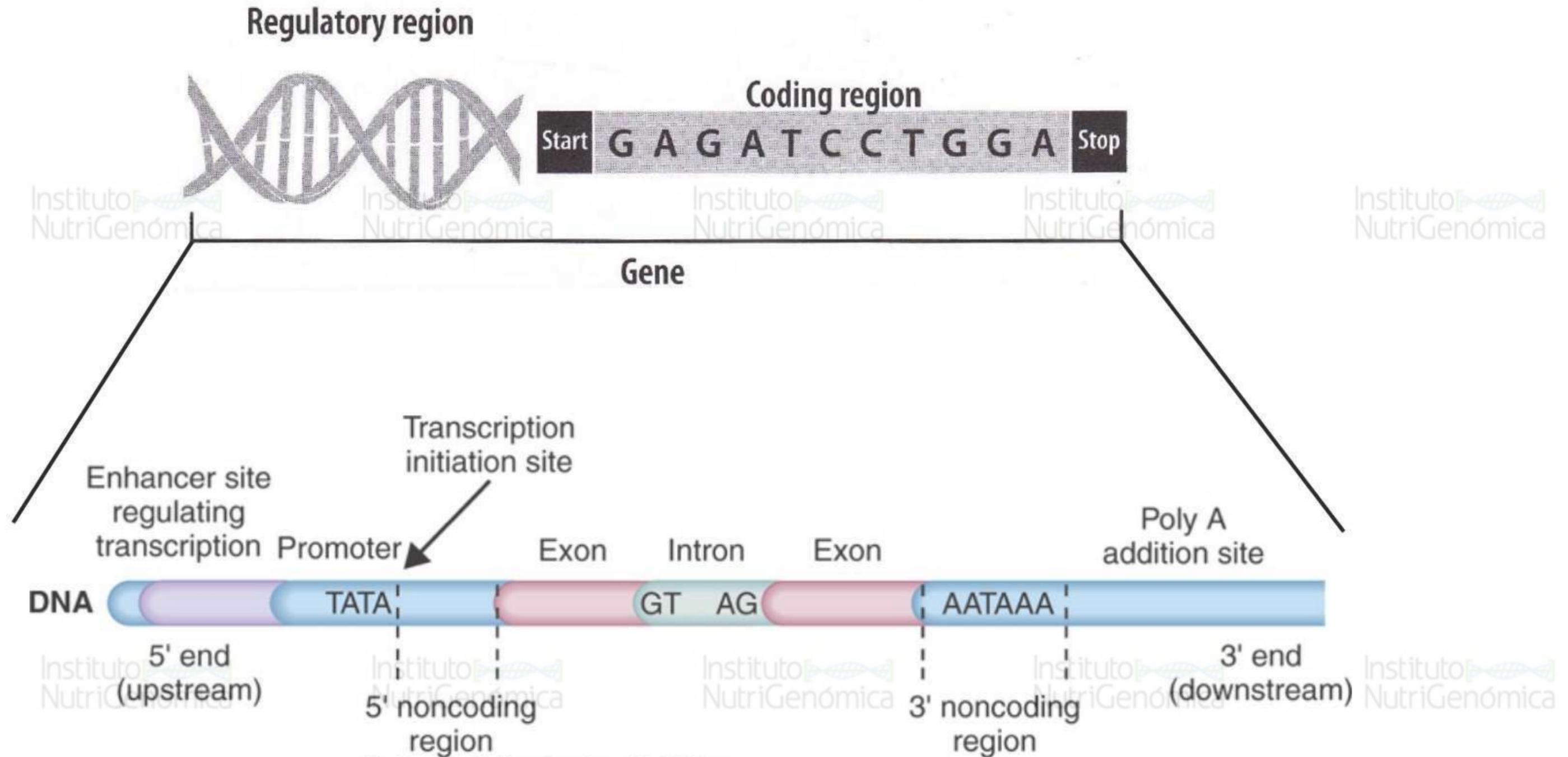
Fuente: National Human Genome Research Institute

# Bases moleculares de la herencia



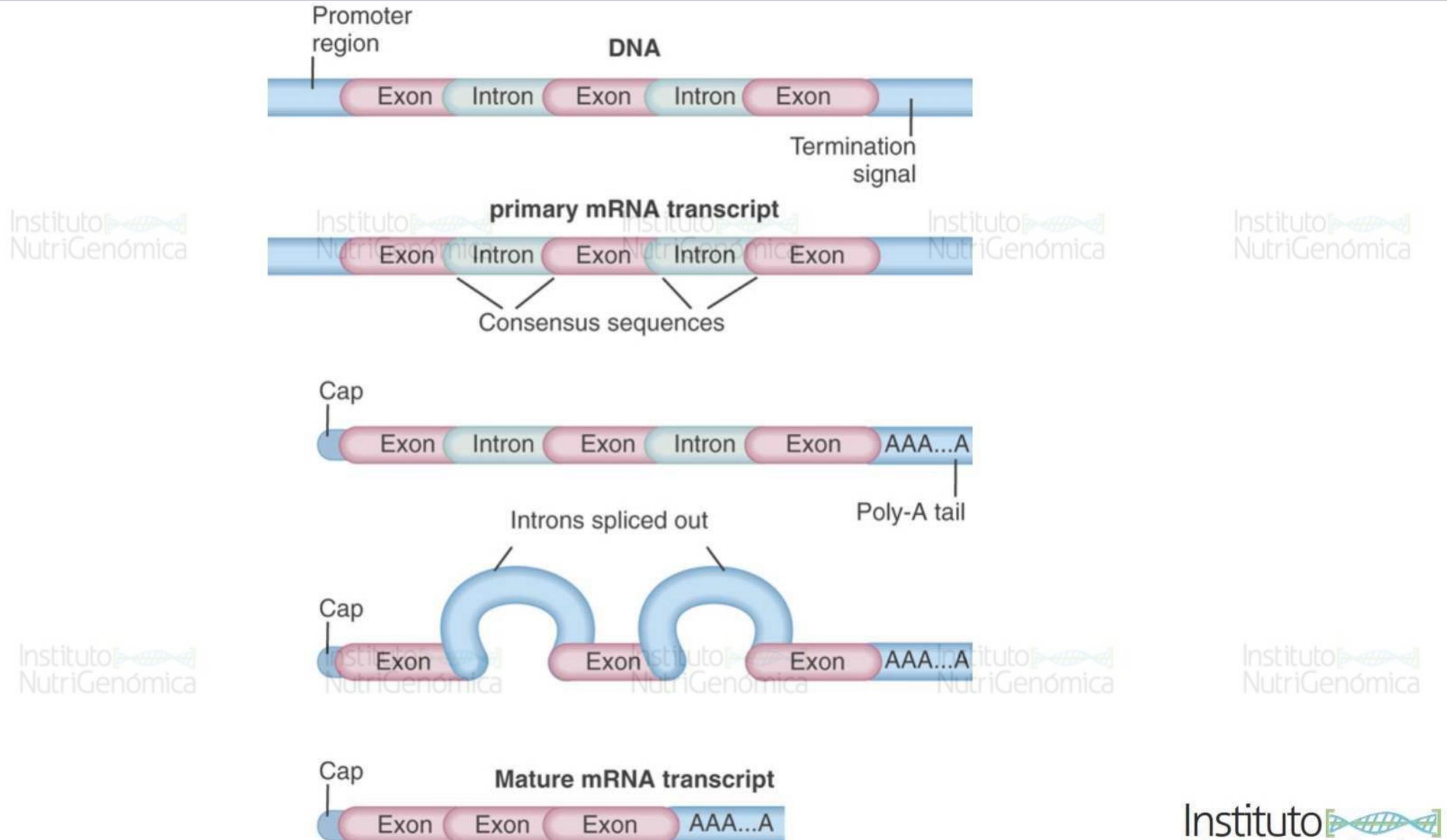
Los genes pueden ser activados o apagados, en muchas ocasiones por factores ambientales (epigenética)

# Bases moleculares de la herencia

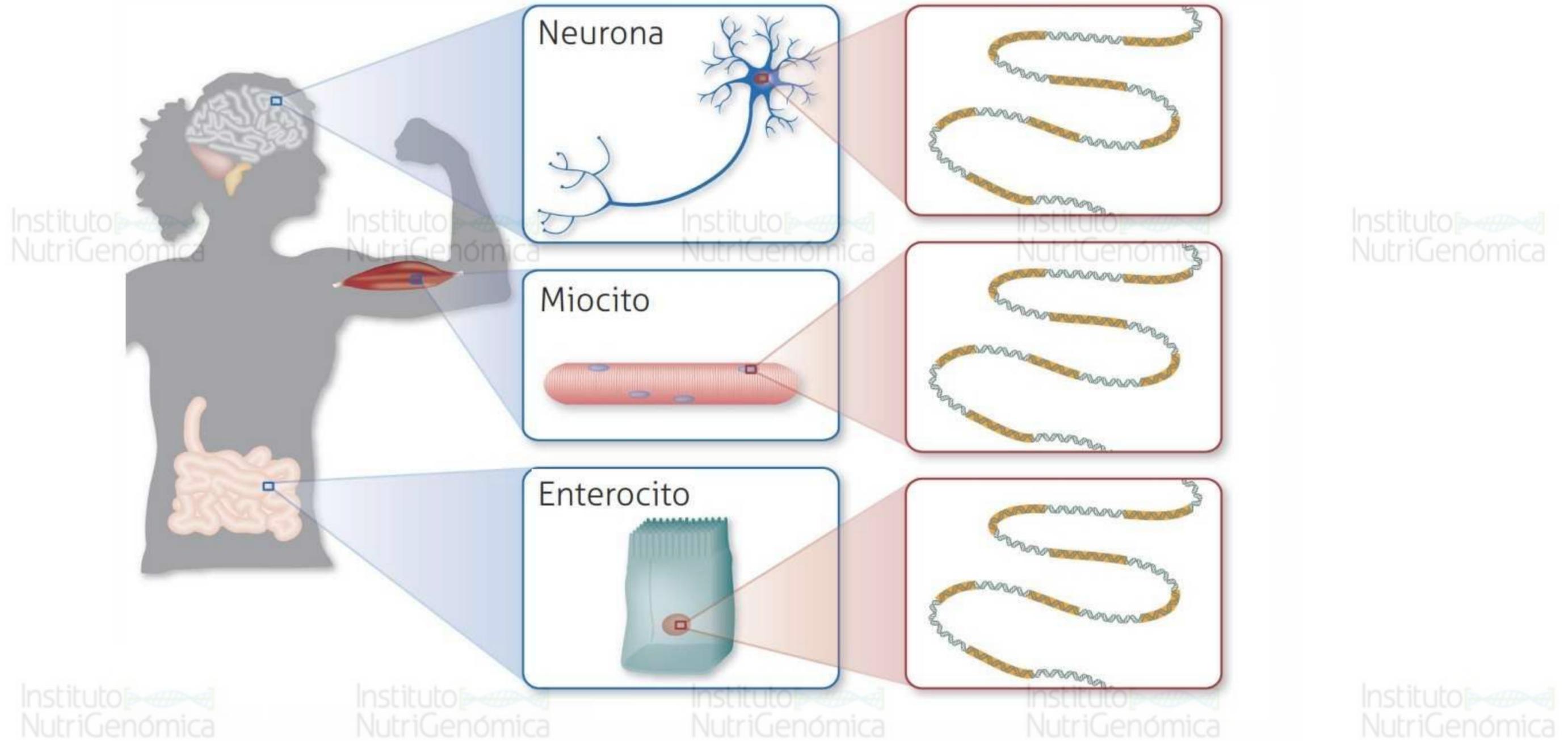


Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.  
Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

# Bases moleculares de la herencia



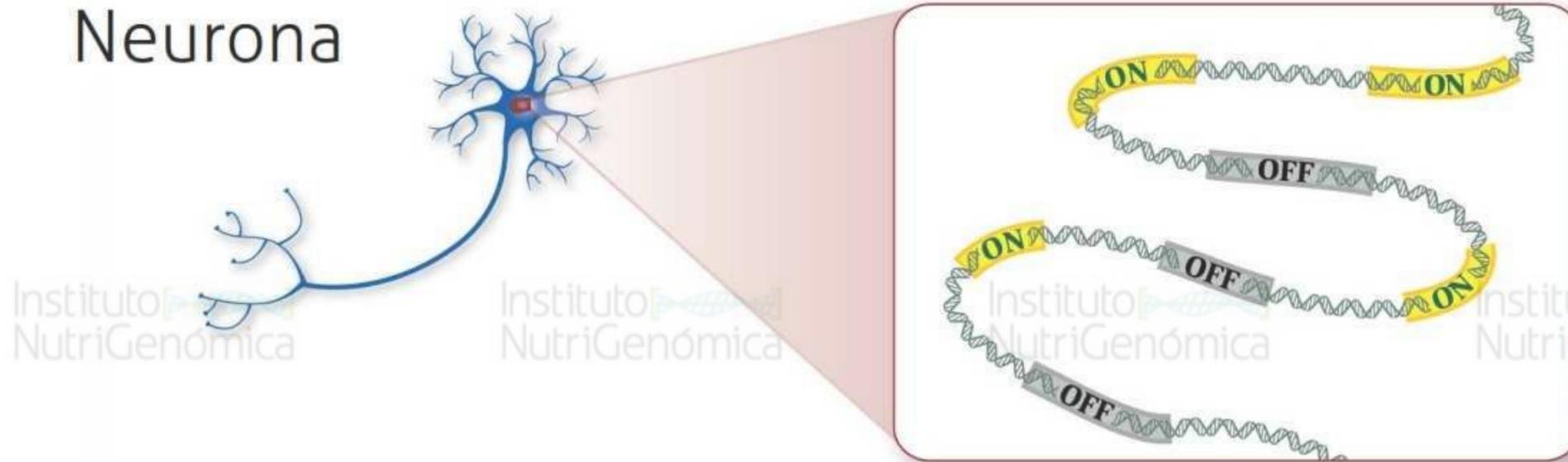
# Bases moleculares de la herencia



Todas las células de nuestro organismo contienen la misma información genética

# Bases moleculares de la herencia

Neurona



Célula muscular



Pero en cada tipo celular, hay distintos conjuntos de genes activados, que determinan el destino de la célula.

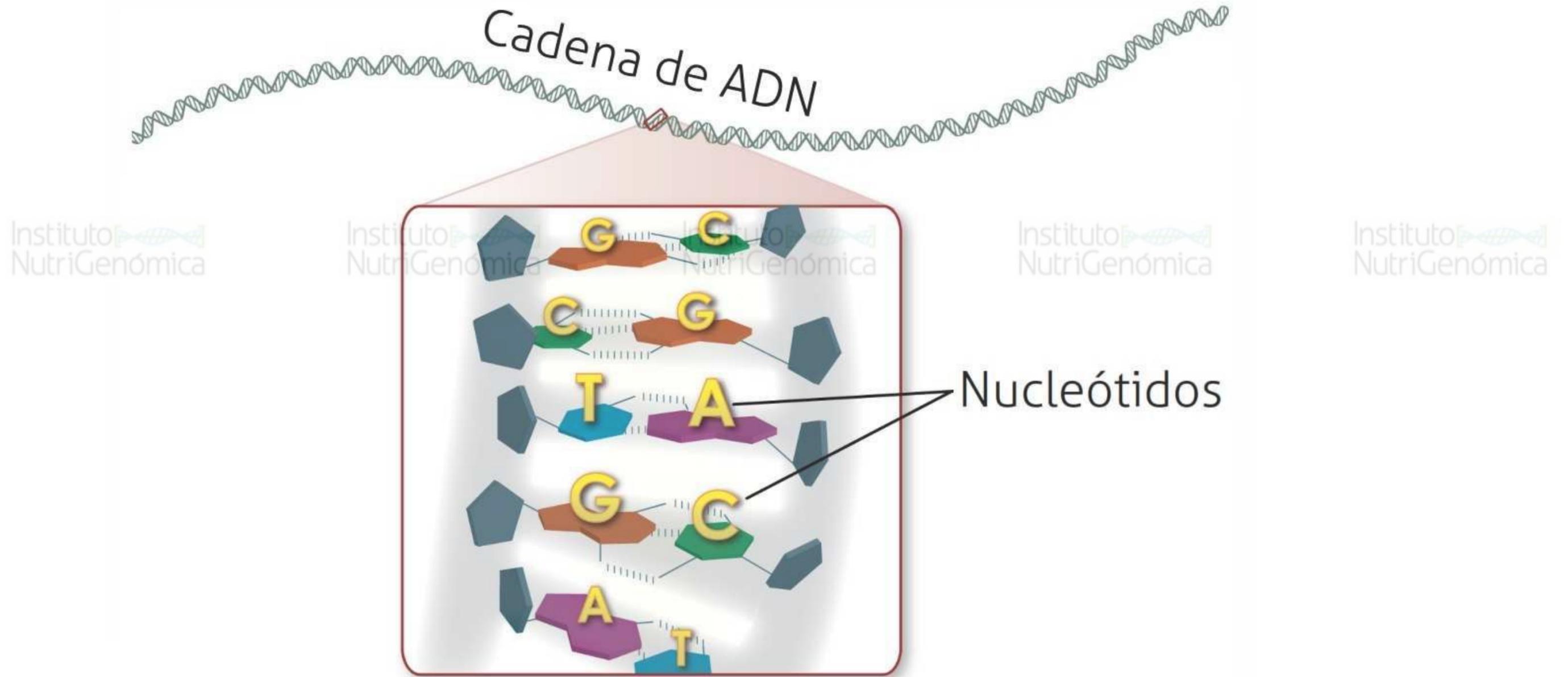
## Secuencia de ADN



Hay 4 tipos principales de nucleótidos en el ADN:

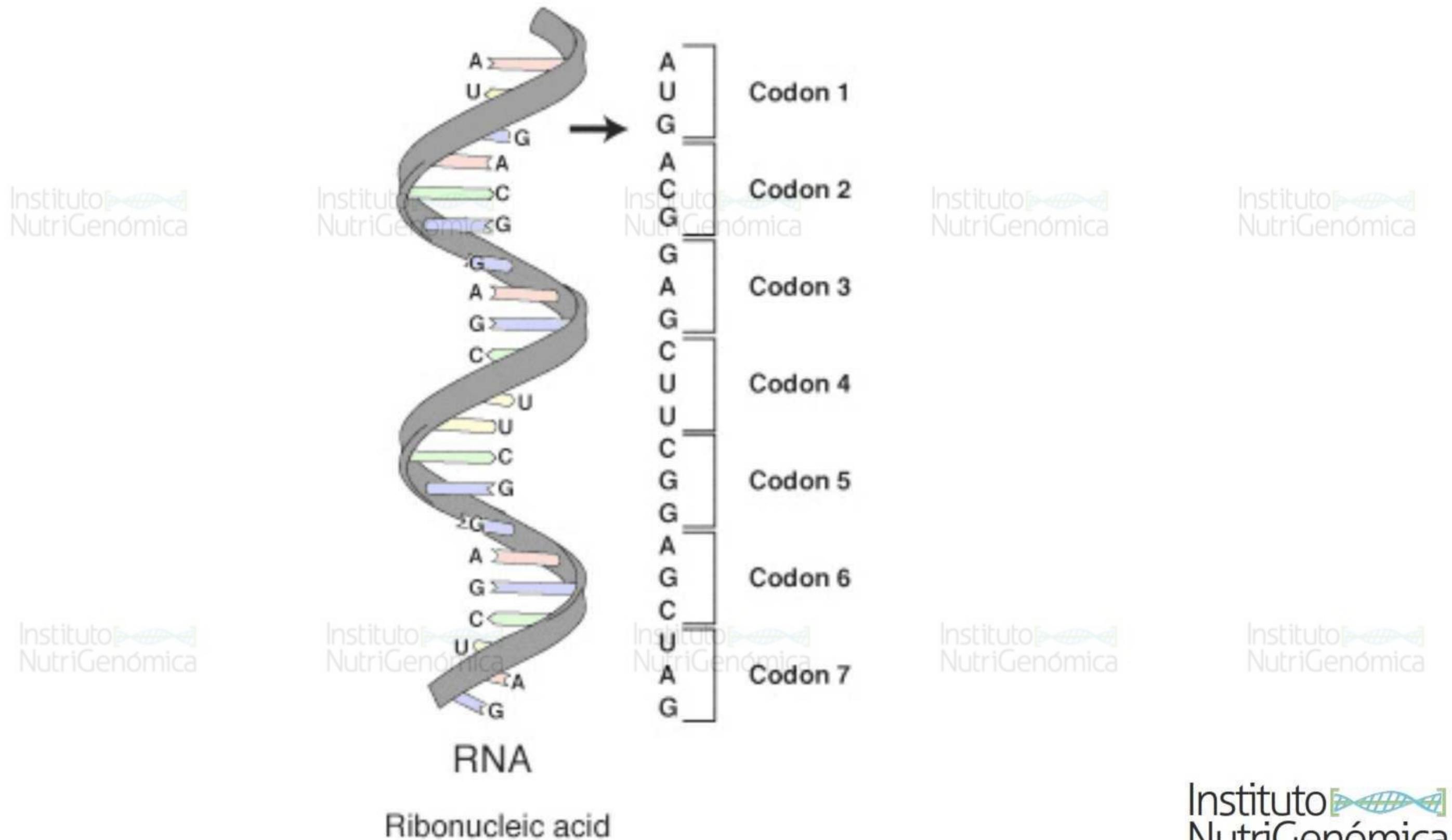
Adenina, Timina, Citosina y Guanina.

La disposición de éstos en el ADN determina la secuencia del genoma

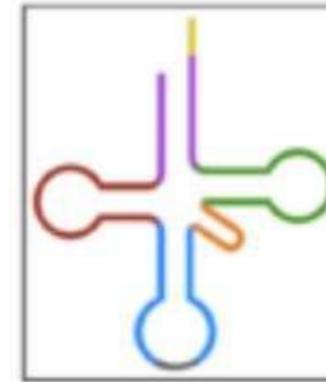
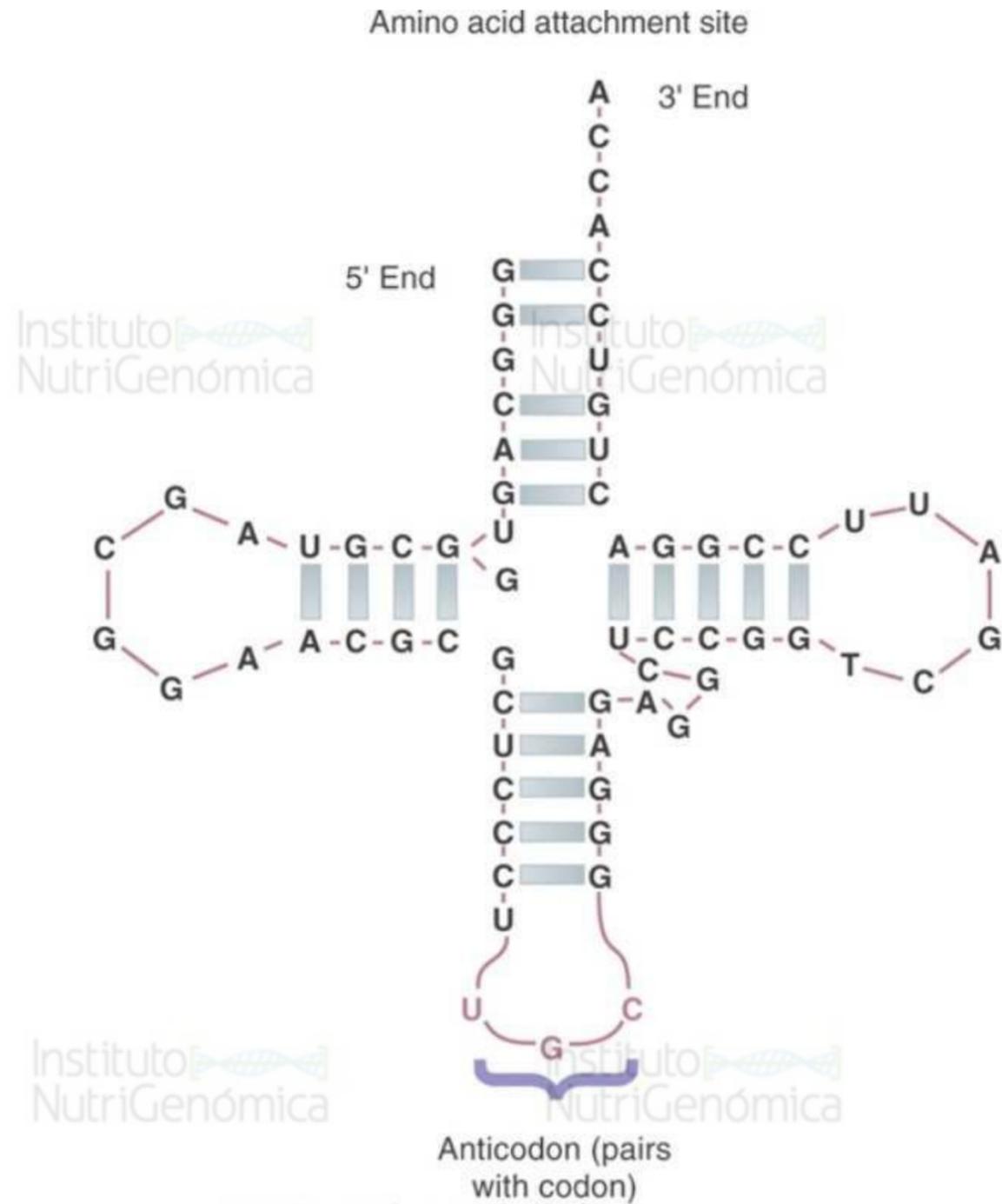


El ADN consiste en una doble cadena (dos secuencias de nucleótidos, complementarias), unidas por puentes de hidrógeno enlazando parejas de estos cuatro nucleótidos (A-T y G-C)

# Bases moleculares de la herencia

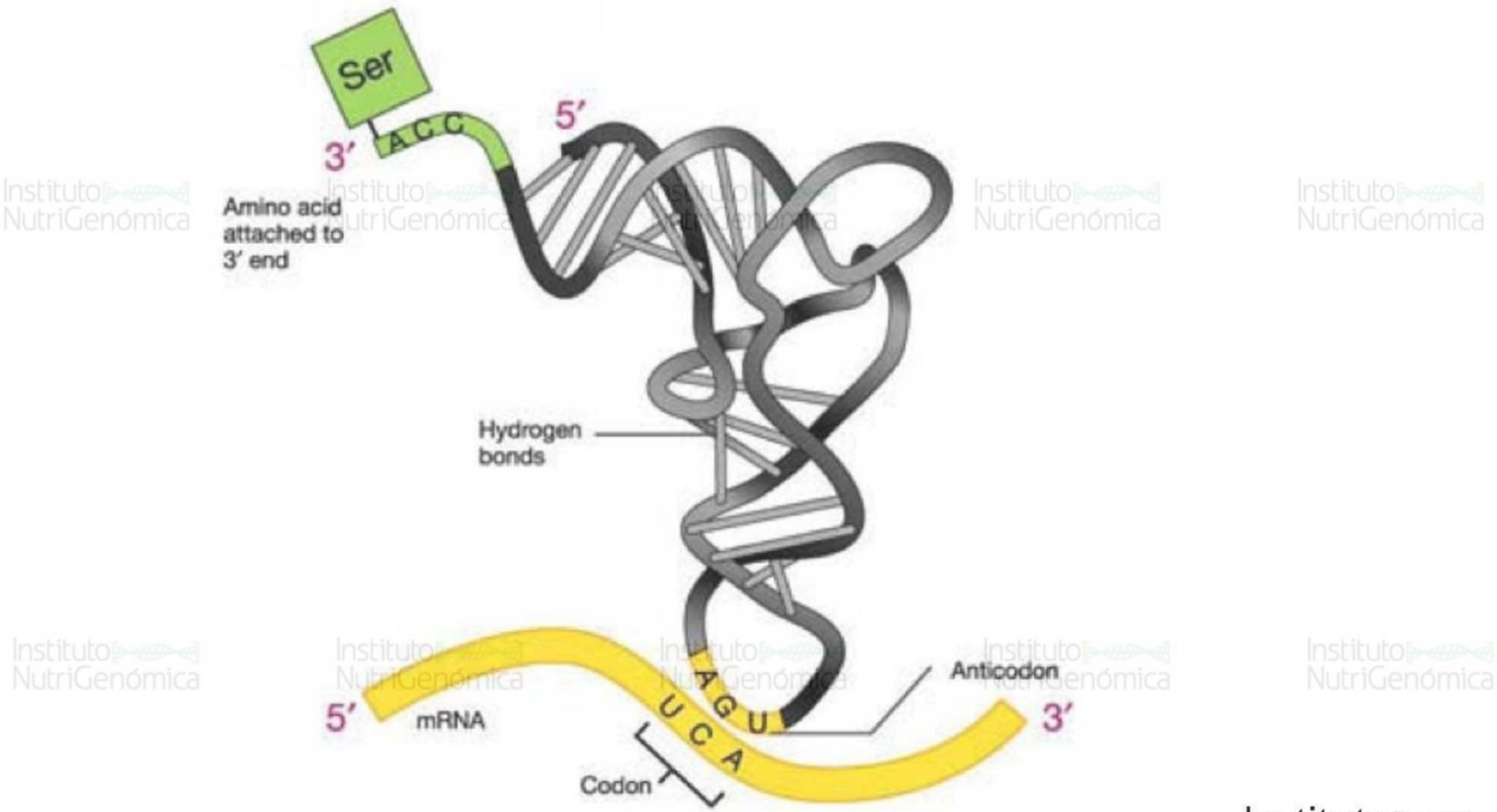


# Bases moleculares de la herencia

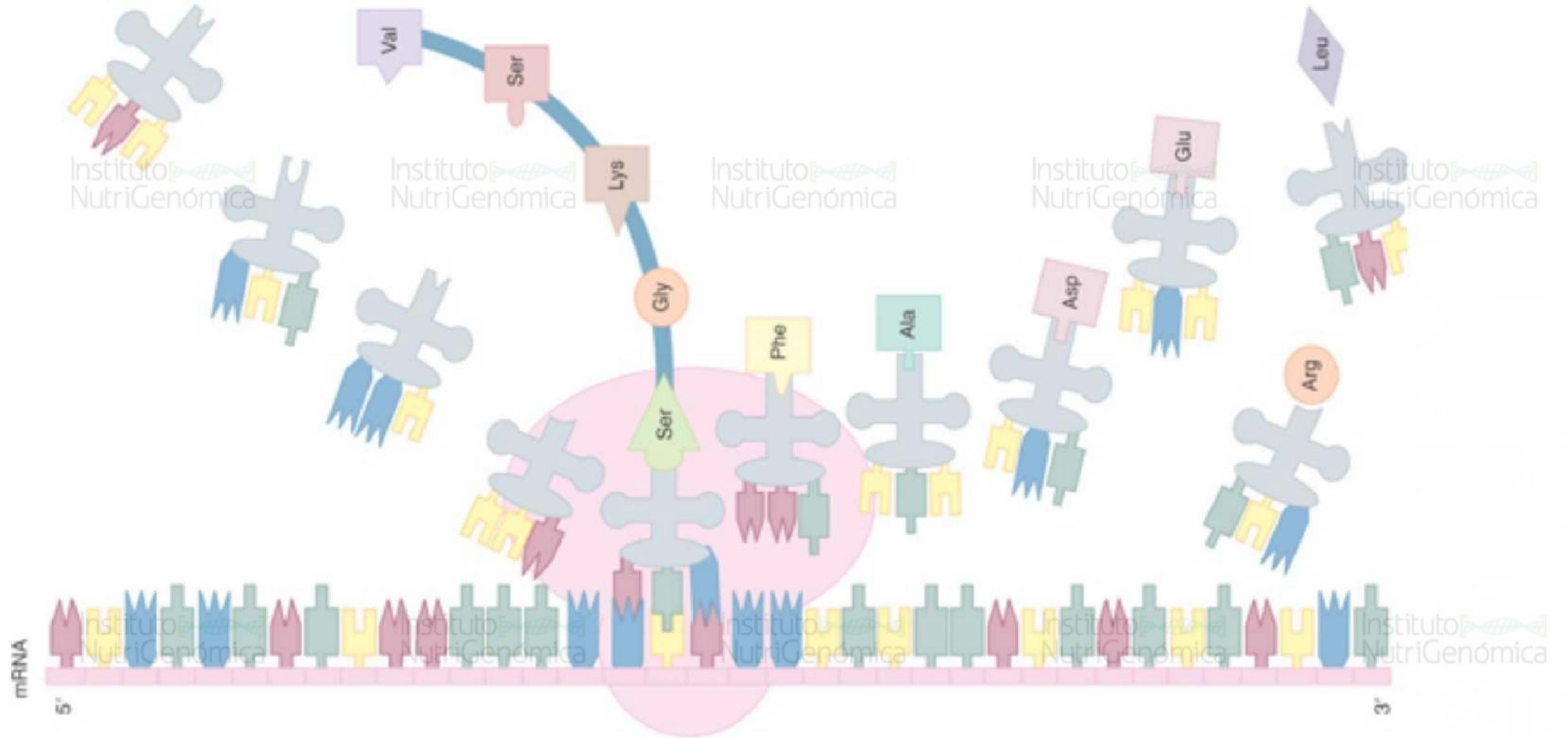


Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.  
Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

# Bases moleculares de la herencia



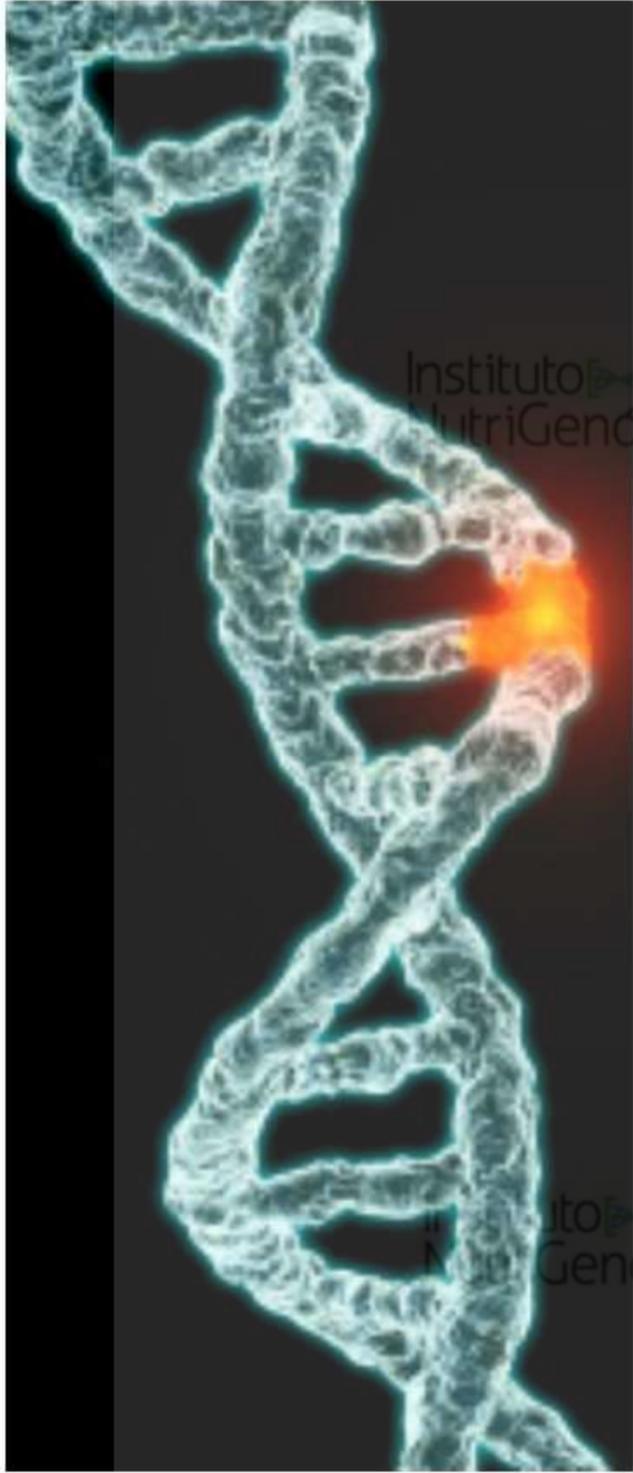
# Bases moleculares de la herencia



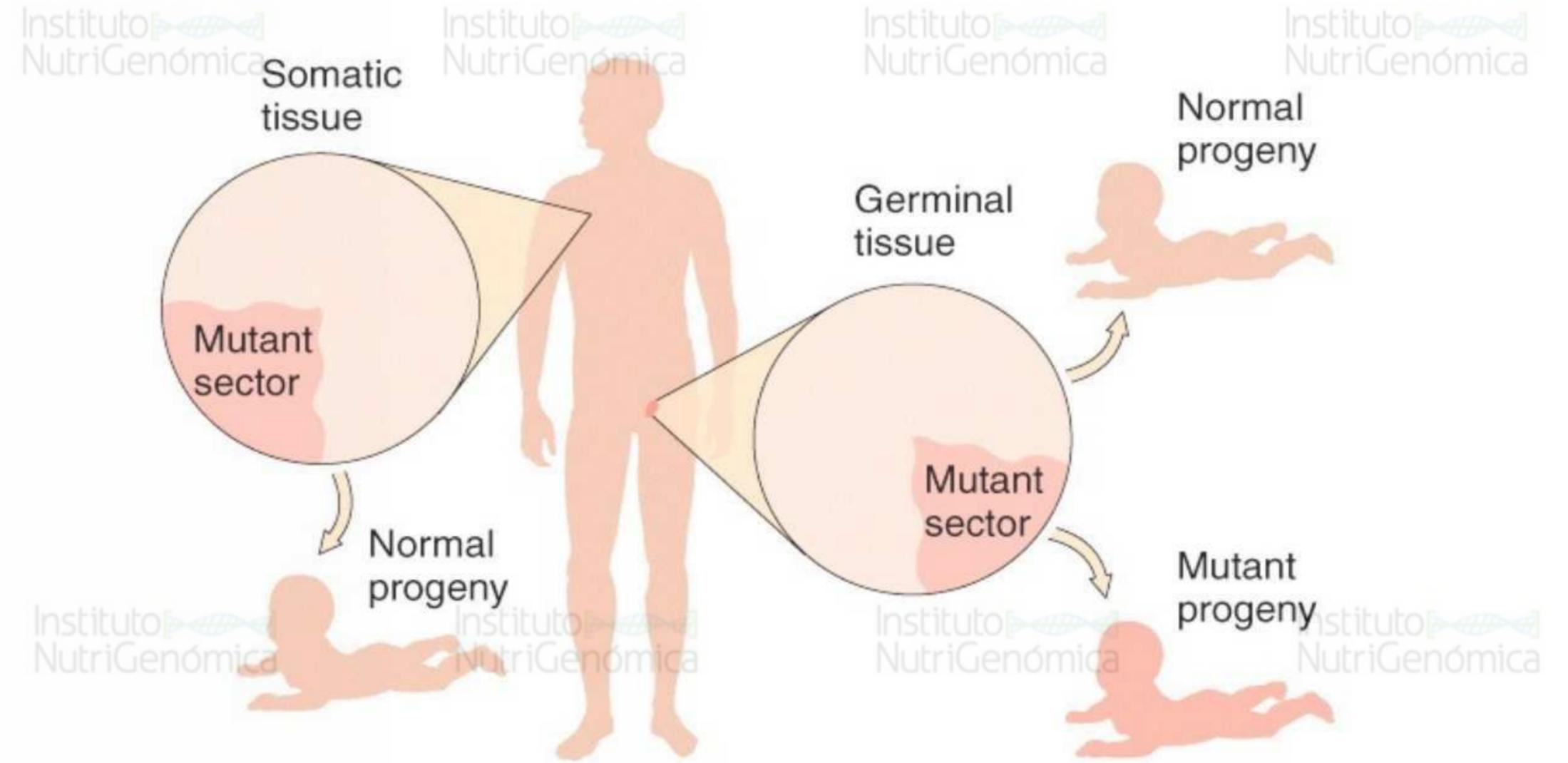
# Bases moleculares de la herencia

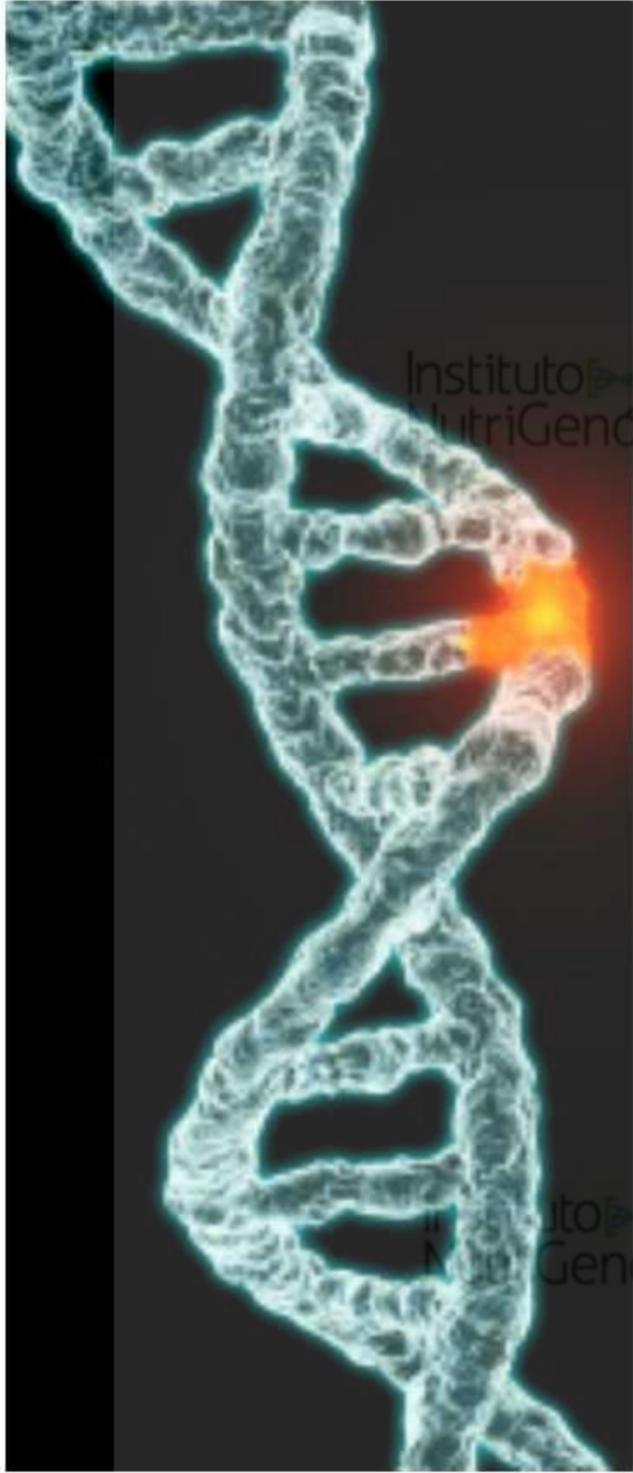
nonpolar polar basic acidic (stop codon)

		2nd base							
		U		C		A		G	
1st base	U	UUU	(Phe/F) Phenylalanine	UCU	(Ser/S) Serine	UAU	(Tyr/Y) Tyrosine	UGU	(Cys/C) Cysteine
		UUC	(Phe/F) Phenylalanine	UCC	(Ser/S) Serine	UAC	(Tyr/Y) Tyrosine	UGC	(Cys/C) Cysteine
		UUA	(Leu/L) Leucine	UCA	(Ser/S) Serine	UAA	Stop (Ochre)	UGA	Stop (Opal)
		UUG	(Leu/L) Leucine	UCG	(Ser/S) Serine	UAG	Stop (Amber)	UGG	(Trp/W) Tryptophan
	C	CUU	(Leu/L) Leucine	CCU	(Pro/P) Proline	CAU	(His/H) Histidine	CGU	(Arg/R) Arginine
		CUC	(Leu/L) Leucine	CCC	(Pro/P) Proline	CAC	(His/H) Histidine	CGC	(Arg/R) Arginine
		CUA	(Leu/L) Leucine	CCA	(Pro/P) Proline	CAA	(Gln/Q) Glutamine	CGA	(Arg/R) Arginine
		CUG	(Leu/L) Leucine	CCG	(Pro/P) Proline	CAG	(Gln/Q) Glutamine	CGG	(Arg/R) Arginine
	A	AUU	(Ile/I) Isoleucine	ACU	(Thr/T) Threonine	AAU	(Asn/N) Asparagine	AGU	(Ser/S) Serine
		AUC	(Ile/I) Isoleucine	ACC	(Thr/T) Threonine	AAC	(Asn/N) Asparagine	AGC	(Ser/S) Serine
		AUA	(Ile/I) Isoleucine	ACA	(Thr/T) Threonine	AAA	(Lys/K) Lysine	AGA	(Arg/R) Arginine
		AUG <sup>[A]</sup>	(Met/M) Methionine	ACG	(Thr/T) Threonine	AAG	(Lys/K) Lysine	AGG	(Arg/R) Arginine
	G	GUU	(Val/V) Valine	GCU	(Ala/A) Alanine	GAU	(Asp/D) Aspartic acid	GGU	(Gly/G) Glycine
		GUC	(Val/V) Valine	GCC	(Ala/A) Alanine	GAC	(Asp/D) Aspartic acid	GGC	(Gly/G) Glycine
		GUA	(Val/V) Valine	GCA	(Ala/A) Alanine	GAA	(Glu/E) Glutamic acid	GGA	(Gly/G) Glycine
		GUG	(Val/V) Valine	GCG	(Ala/A) Alanine	GAG	(Glu/E) Glutamic acid	GGG	(Gly/G) Glycine



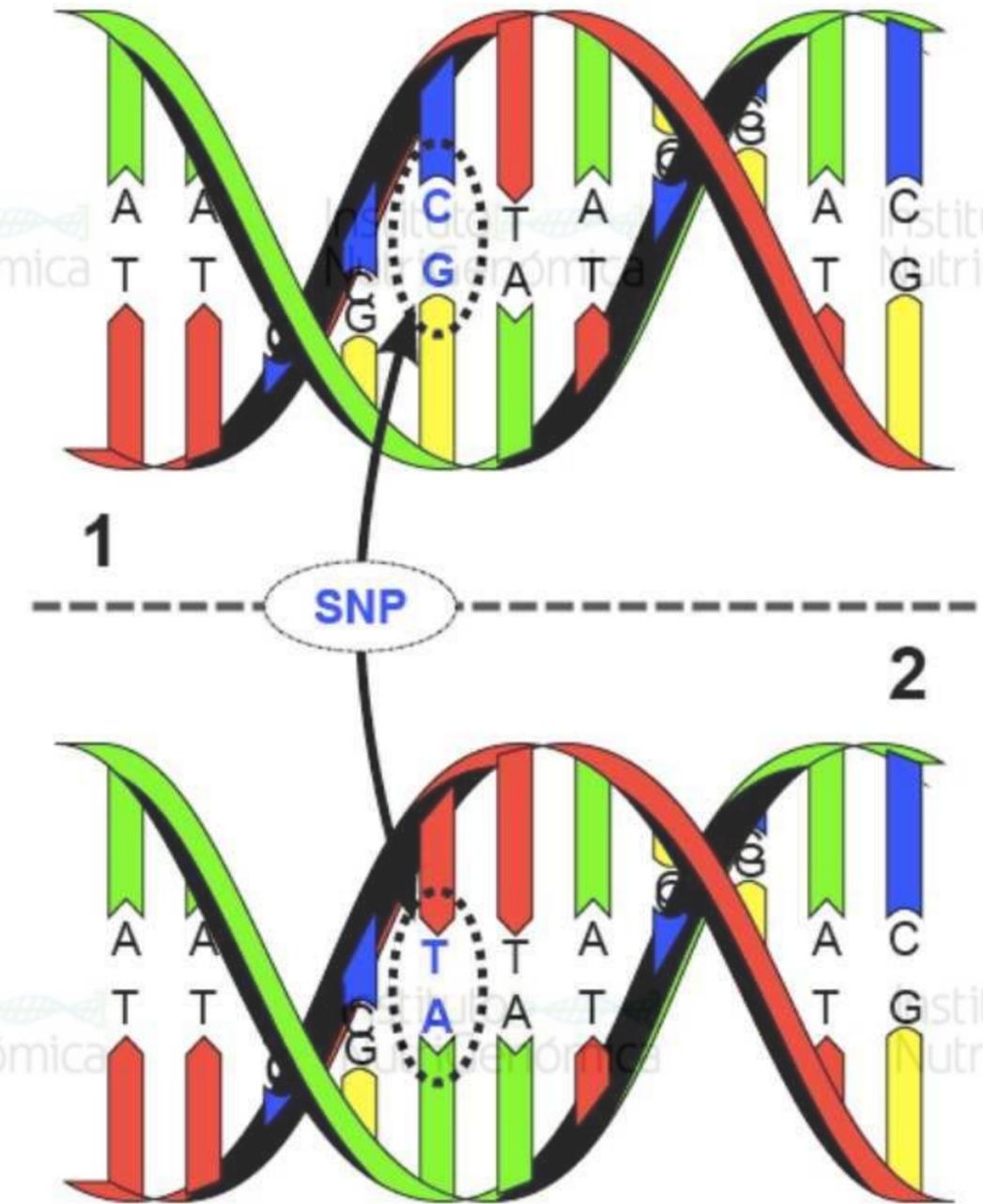
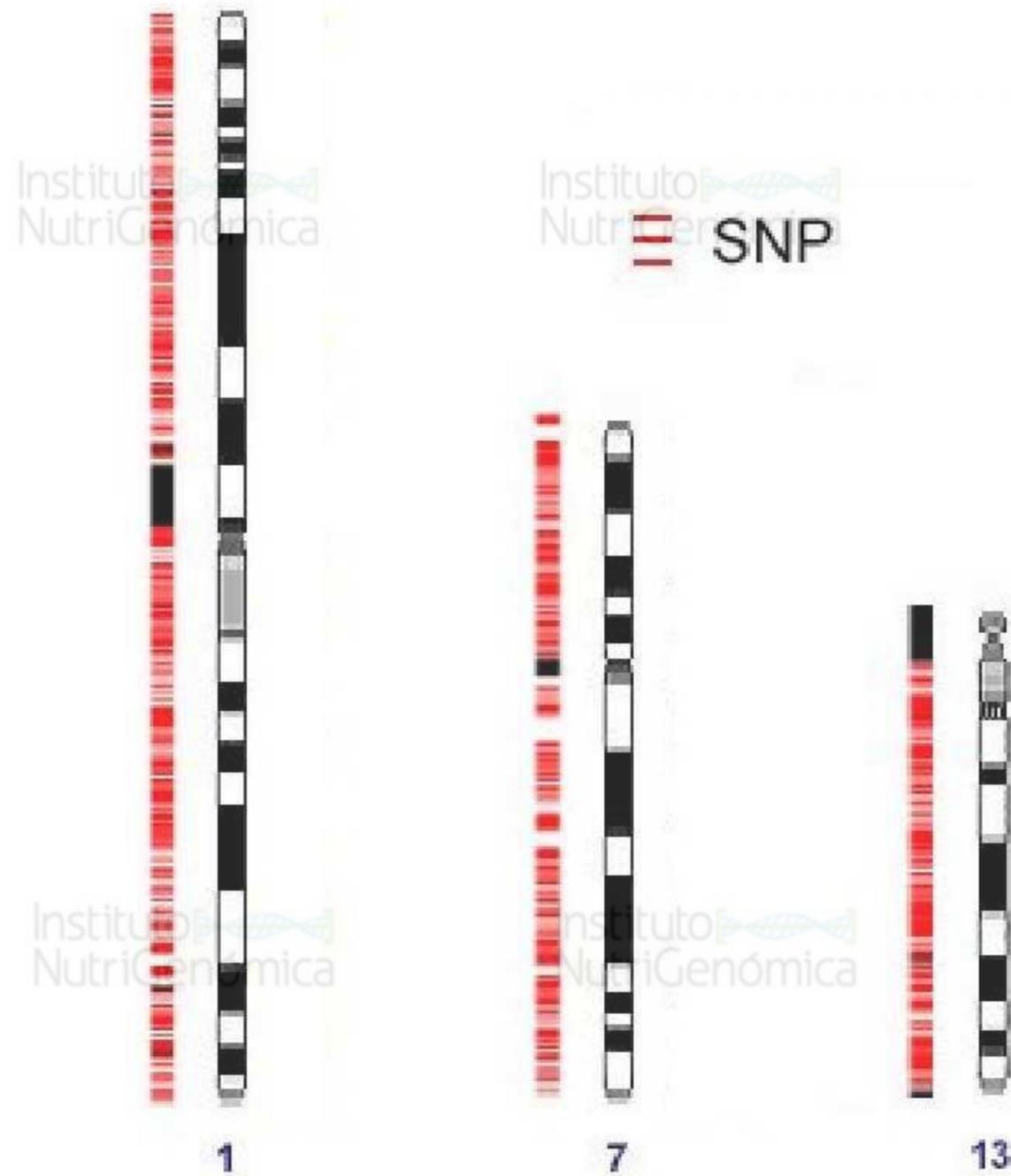
- Cambio espontáneo  $\approx 100$  cambios/genoma
- Cambio debido al ambiente  $\approx x100$  mayor





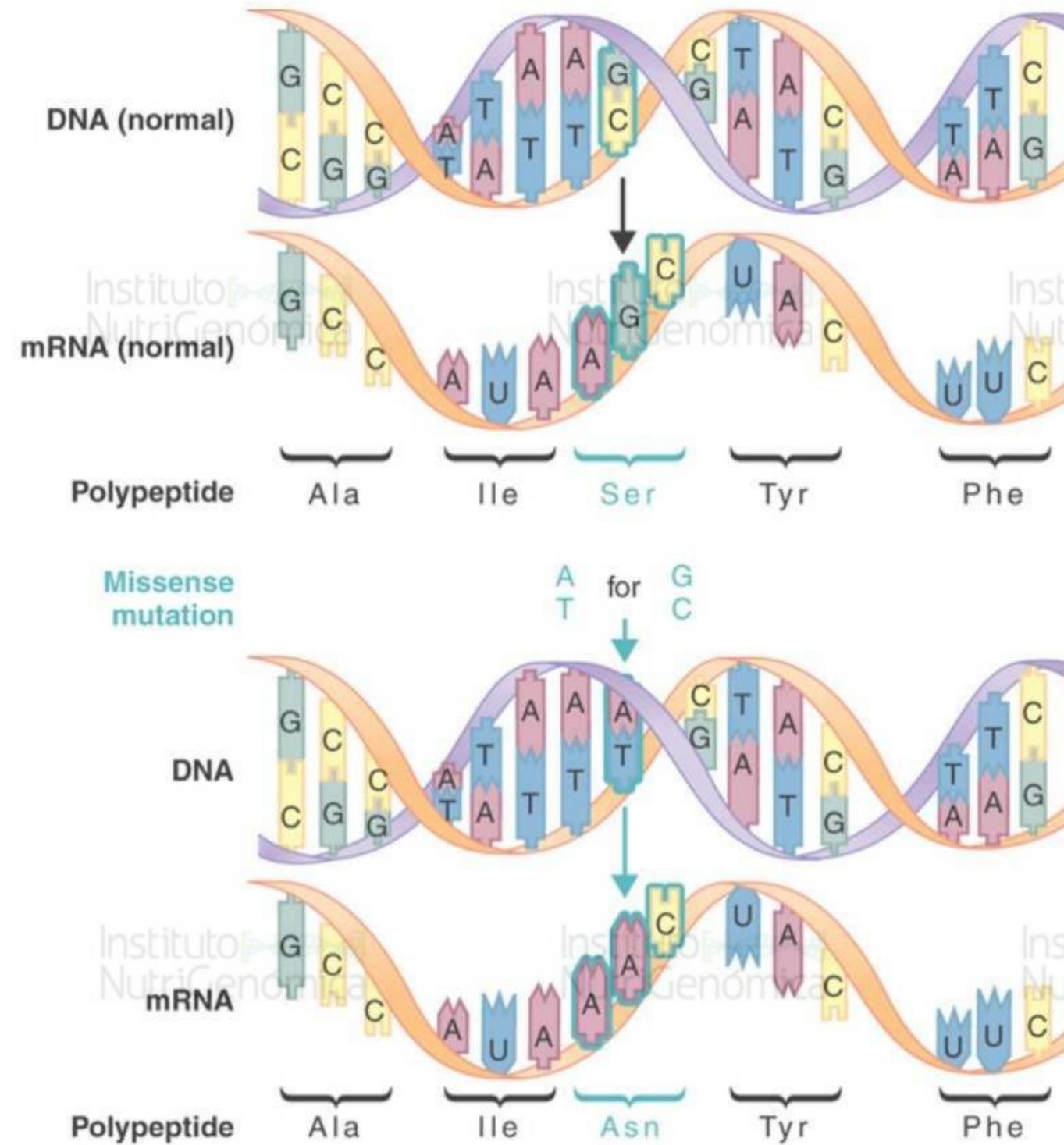
- Hay alrededor de 100 mutaciones/generación/genoma.
- Se encuentran al azar en el genoma, y por lo tanto  $\approx 4$  cambios/genoma/generación caerán dentro de la secuencia de un gen.
- La mayoría de las mutaciones se pierden durante la primera generación.
- Hasta que no se pierden, se mantienen a baja frecuencia en la población (aunque son las variantes más comunes dentro de un genoma).
- SNPs comunes son mutaciones ancestrales.

## Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)



# Bases moleculares de la herencia

## Mutación de cambio de sentido

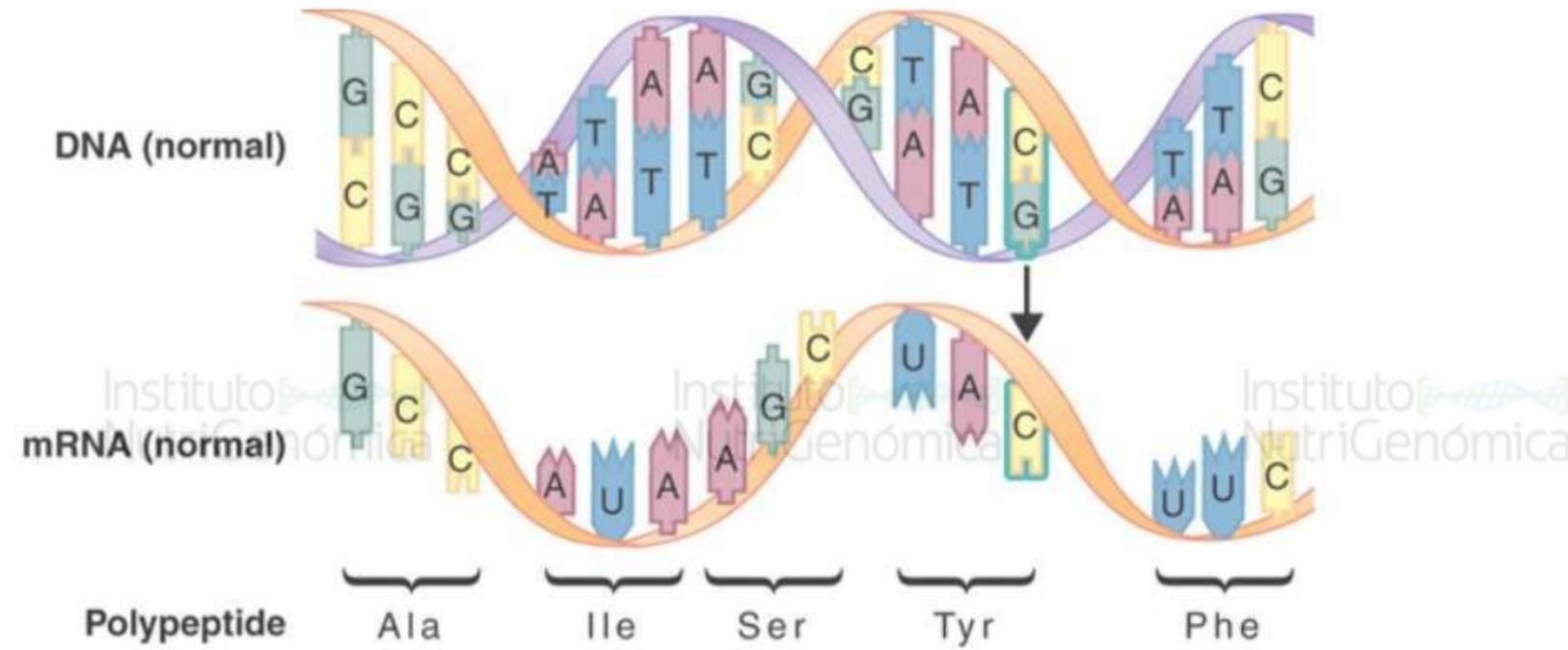


A

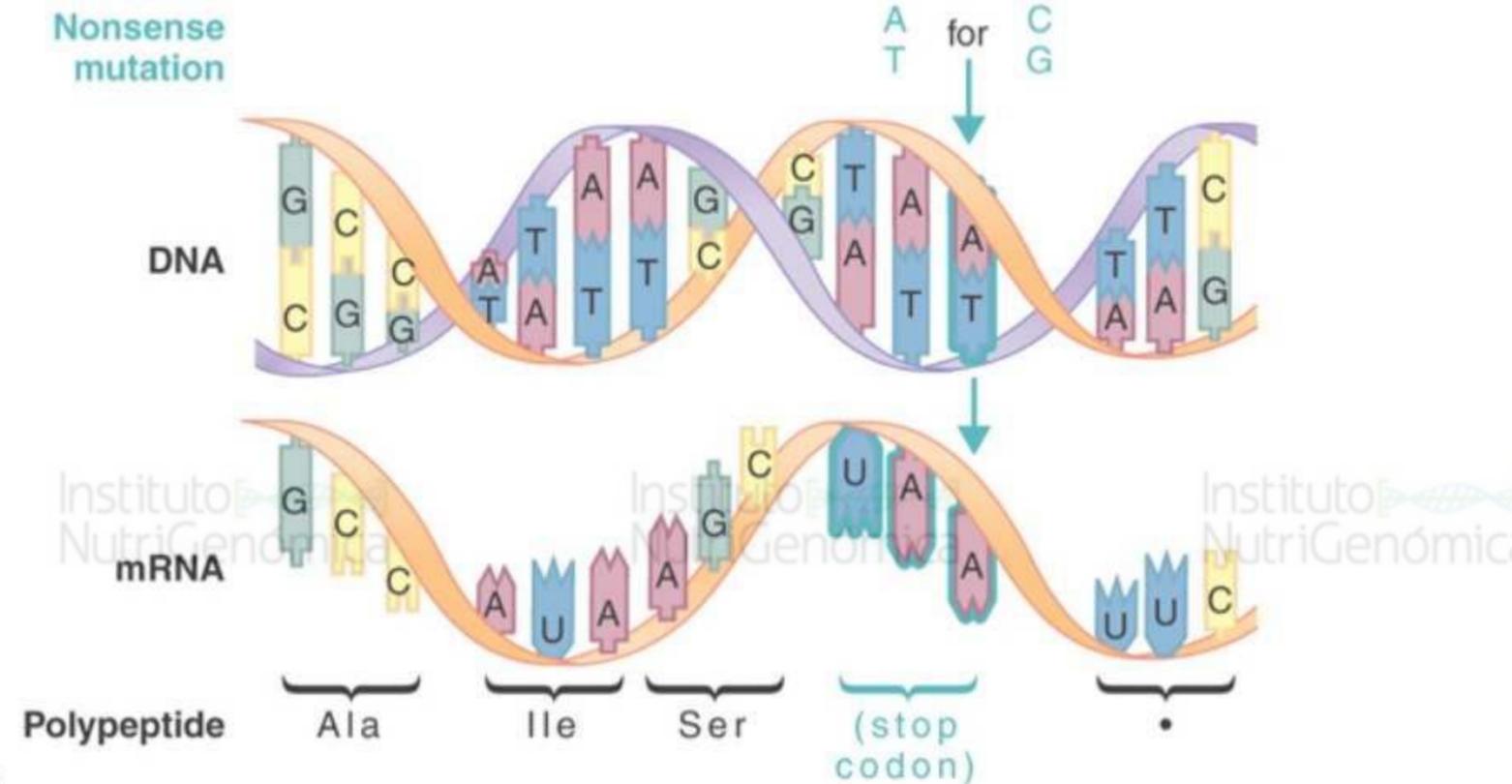
Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.  
Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

# Bases moleculares de la herencia

## Mutación sin sentido



### Nonsense mutation

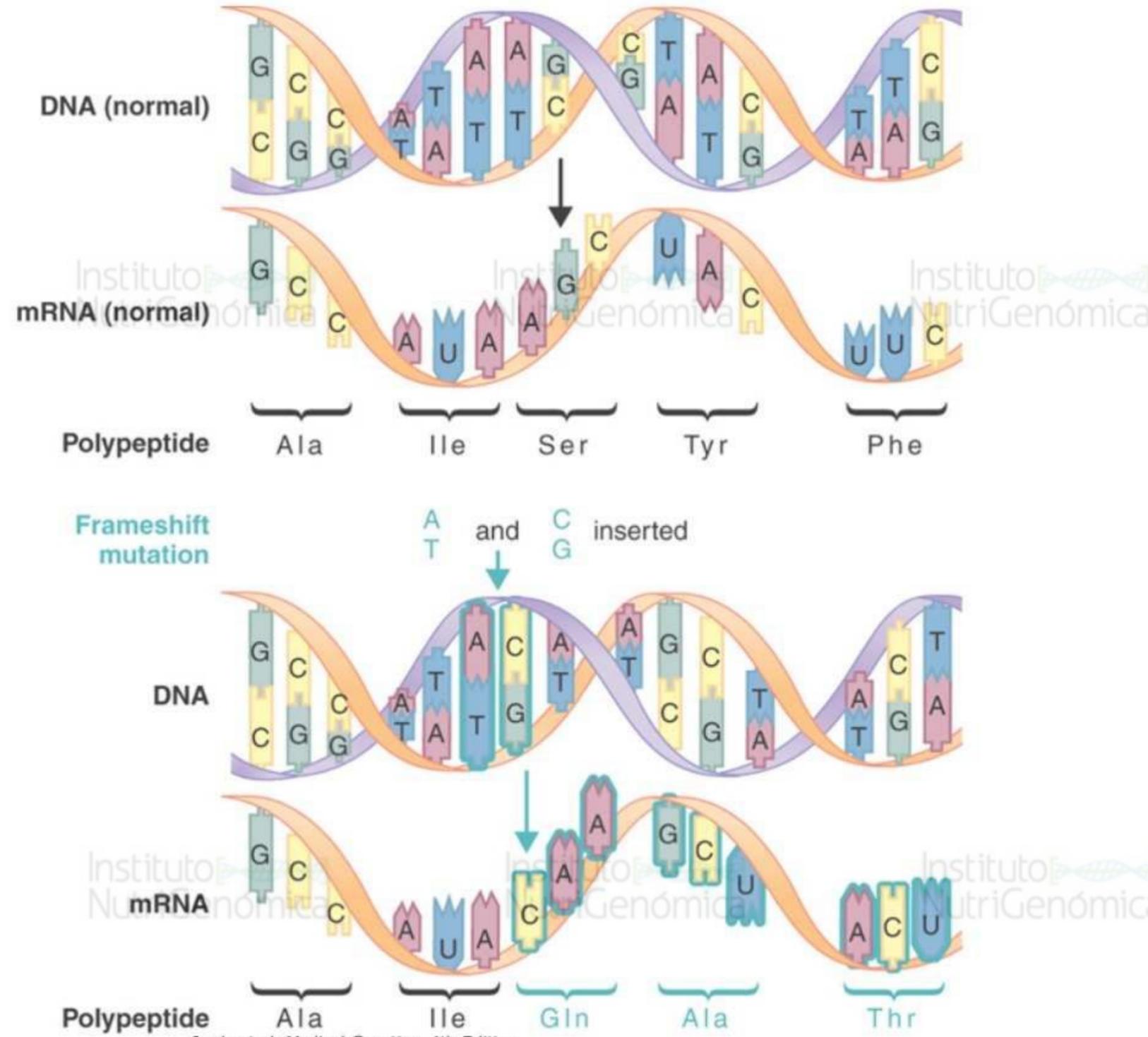


B

Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.  
Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

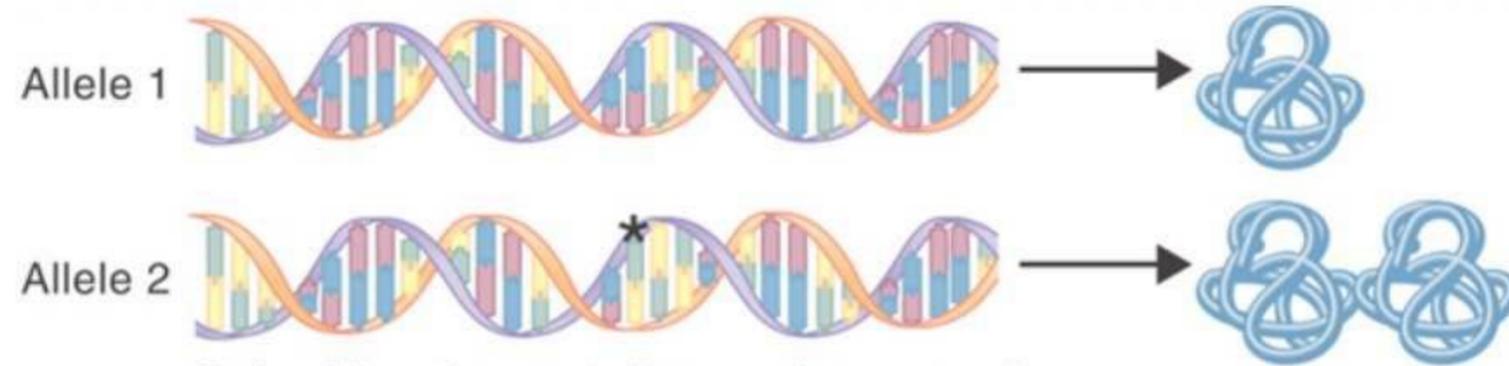
# Bases moleculares de la herencia

## Mutación de cambio de la pauta de lectura

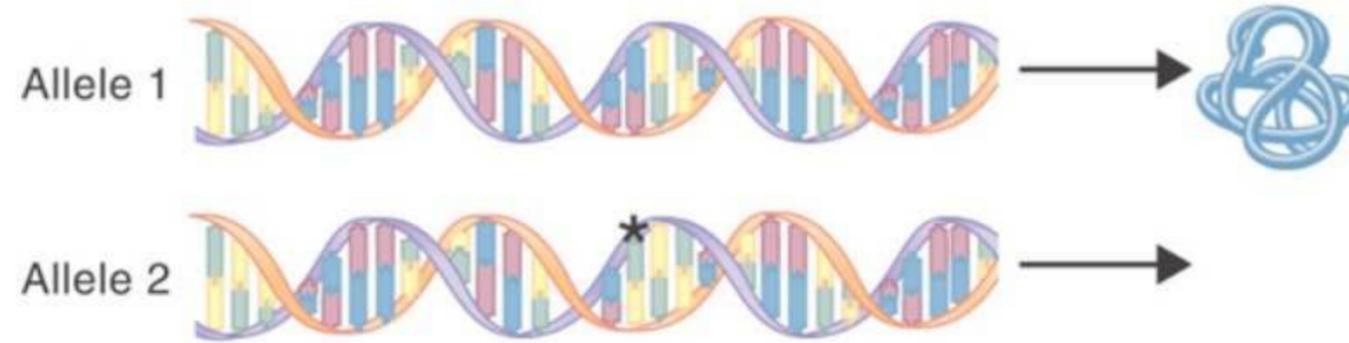


Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.  
Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

# Bases moleculares de la herencia



**A** Gain of function mutation produces novel or excess protein product



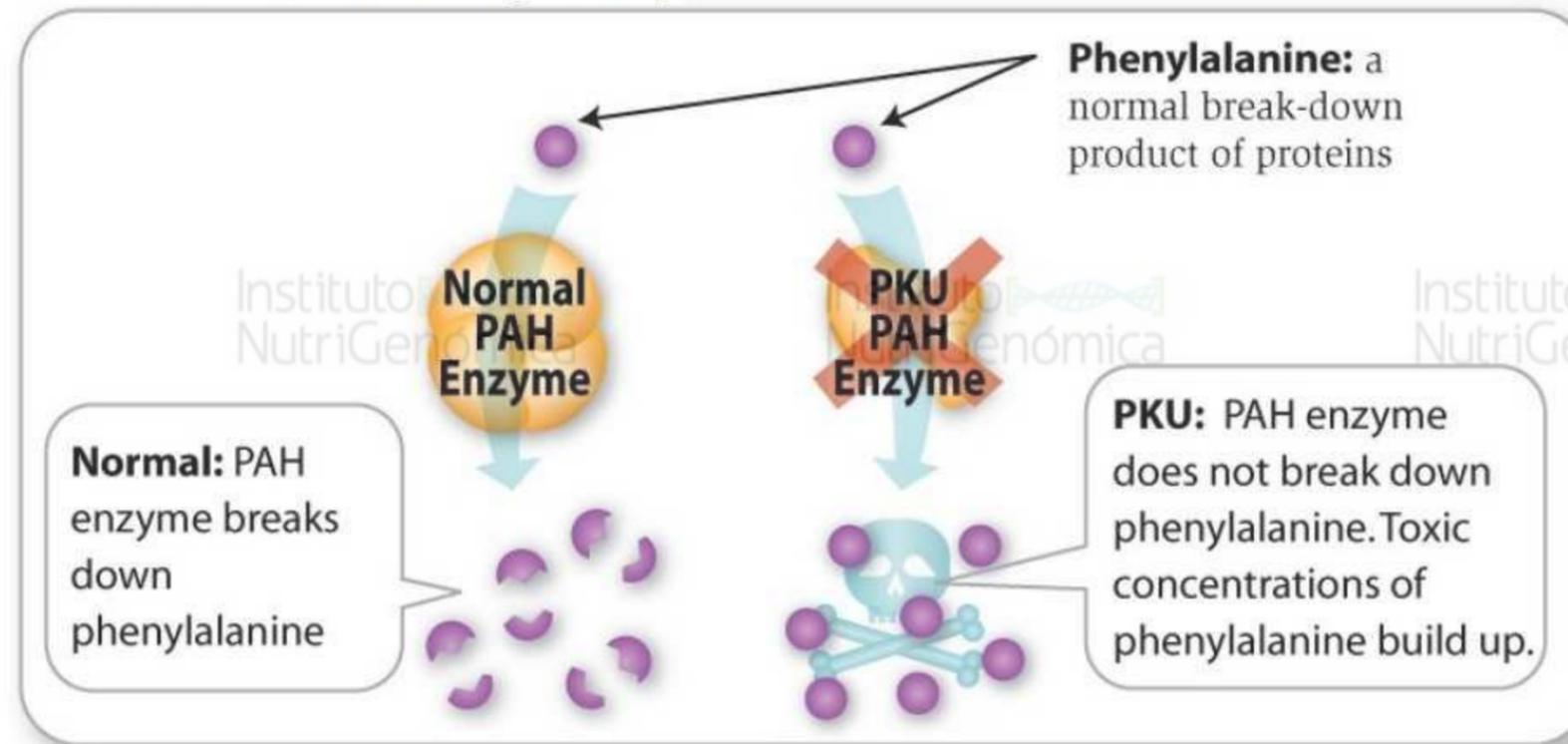
**B** Loss of function mutation reduces or eliminates protein product



**C** Dominant negative mutation (allele 2) produces abnormal protein product that interferes with normal protein produced by allele 1

Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.  
Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

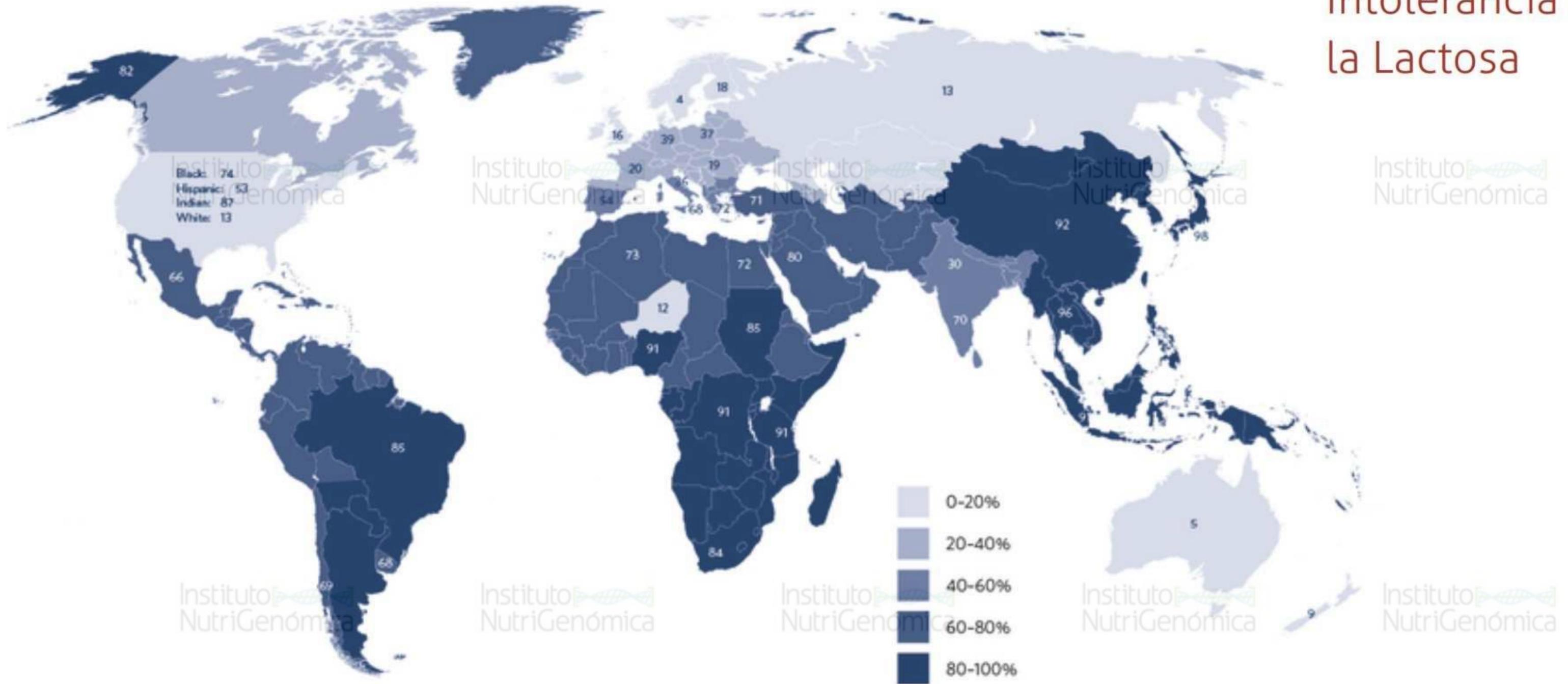
## Fenilcetonuria (PKU)



- La PKU clásica está causada por una mutación en el gen de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). Se han descrito unas 400 mutaciones que producen una PAH inactiva. Además, otras mutaciones en otros genes también pueden causar PKU.
- PKU es un trastorno genético autosómico recesivo, es decir, ambos padres deben tener al menos un alelo mutado del gen PAH y el niño debe heredar dos alelos mutados, uno de cada padre.

# Bases moleculares de la interacción entre genes y nutrientes

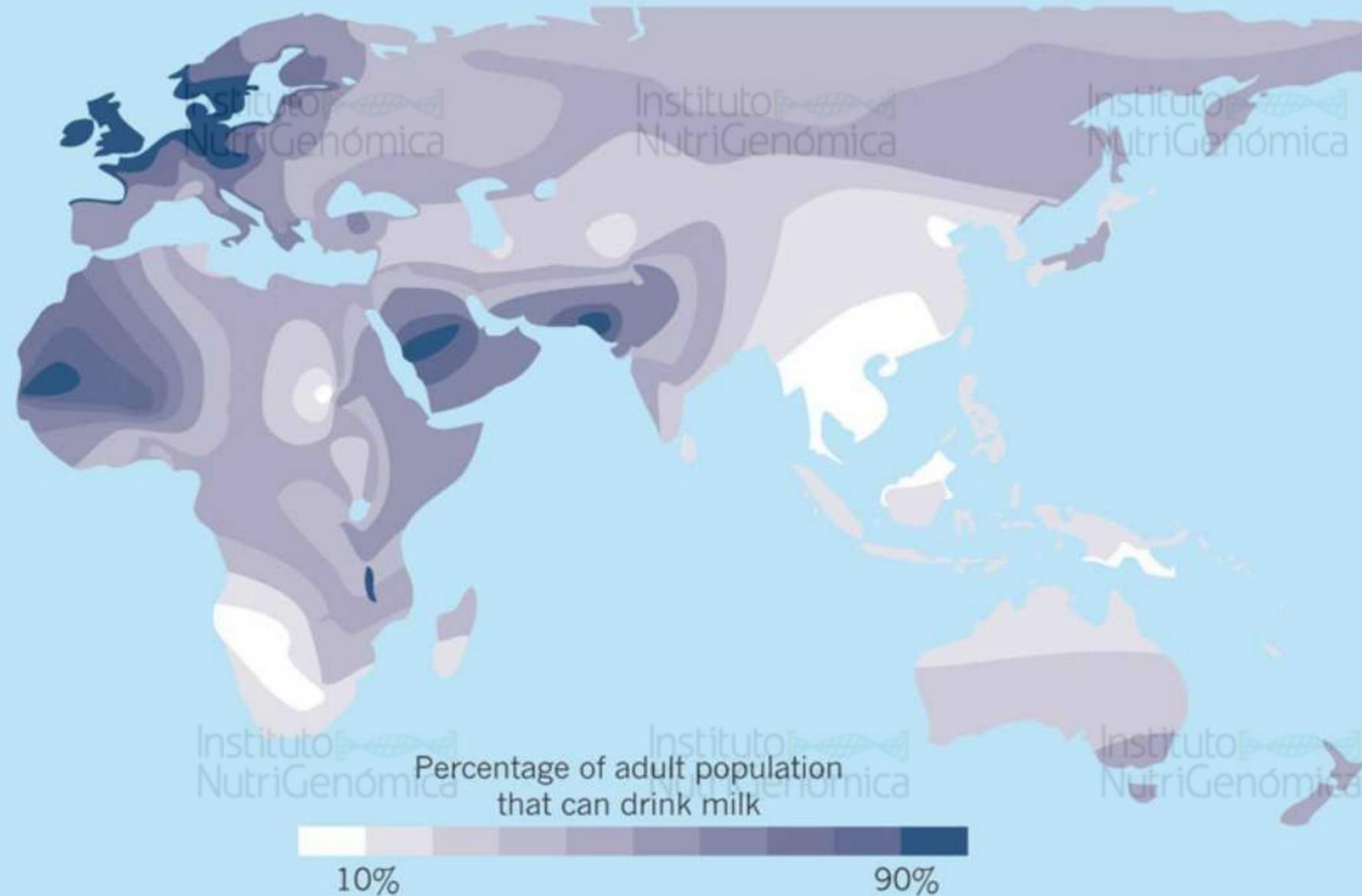
## Intolerancia a la Lactosa



La persistencia a la lactosa parece estar vinculada a un solo nucleótido en el que una citosina ha cambiado a timina en una región del ADN genómica no lejos del gen de la lactasa

## LACTASE HOTSPOTS

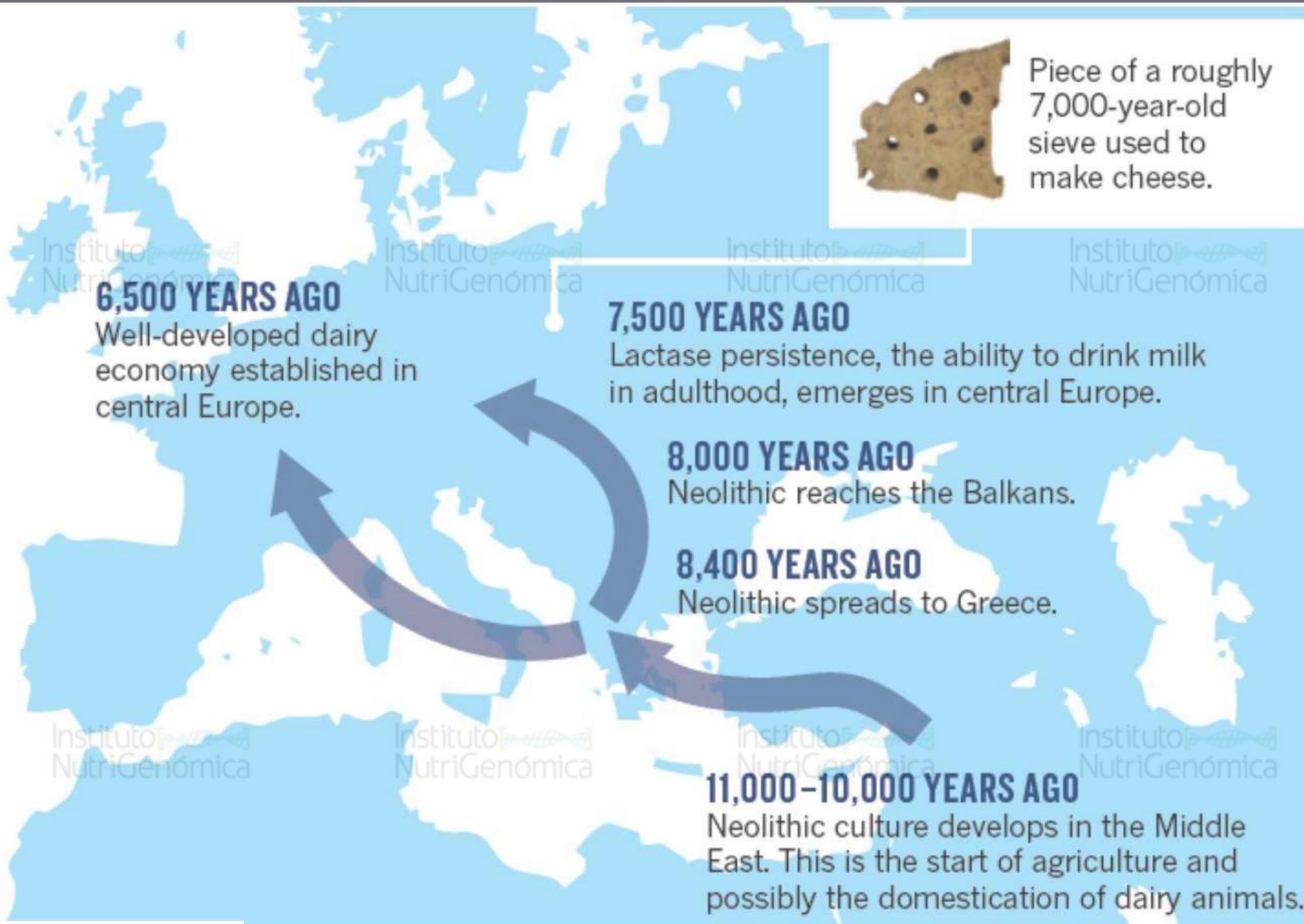
Only one-third of people produce the lactase enzyme during adulthood, which enables them to drink milk.



## Intolerancia a la Lactosa

La persistencia a la lactosa parece estar vinculada a un solo cambio de la secuencia del ADN, en el cual una citosina ha cambiado a timina en una región del genoma no lejos del gen de la lactasa

# Bases moleculares de la interacción entre genes y nutrientes



## Intolerancia a la Lactosa

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

# Bases moleculares de la interacción entre genes y nutrientes

## Colesterolemia familiar

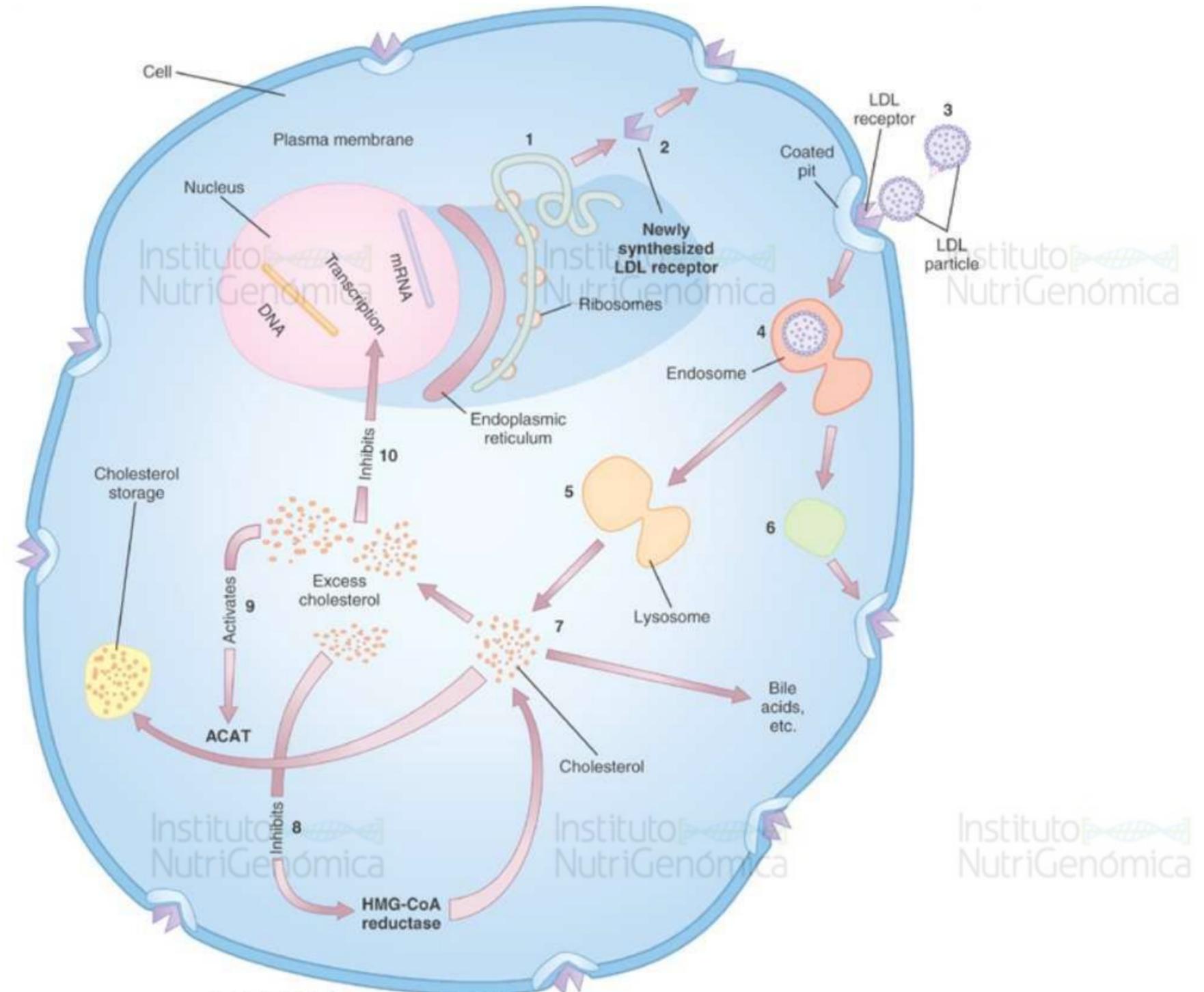
Gen afectado: receptor de LDL (LDLR)

Enfermedad autosómica dominante

(haploinsuficiencia)

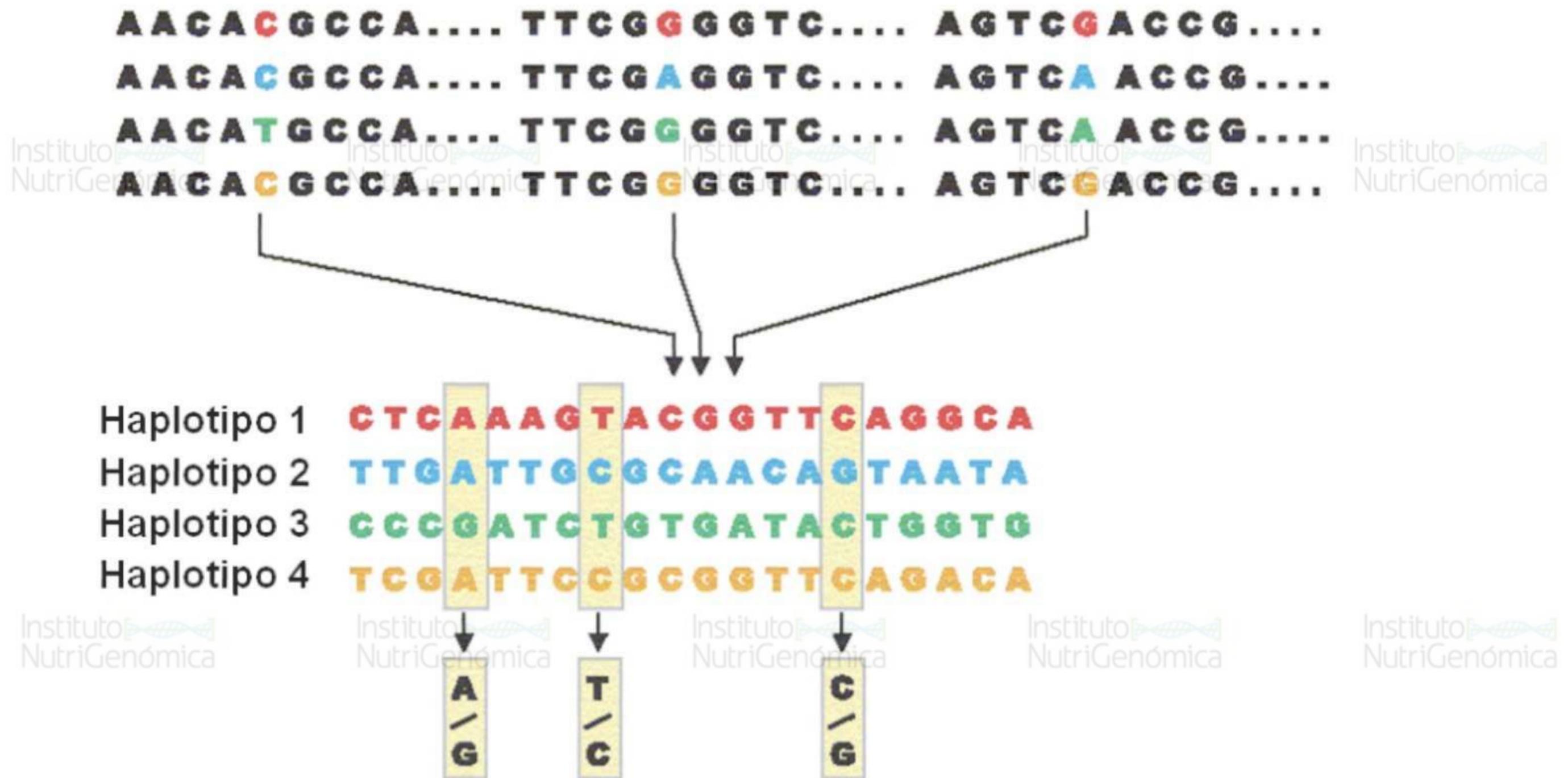
La heterocigosidad reduce el número de receptores de lipoproteína de baja densidad en un 50%.

Los niveles de colesterol en los heterocigotos son aproximadamente el doble de las de los homocigotos sanos, lo que resulta en un aumento sustancial en el riesgo de enfermedades cardiovasculares.



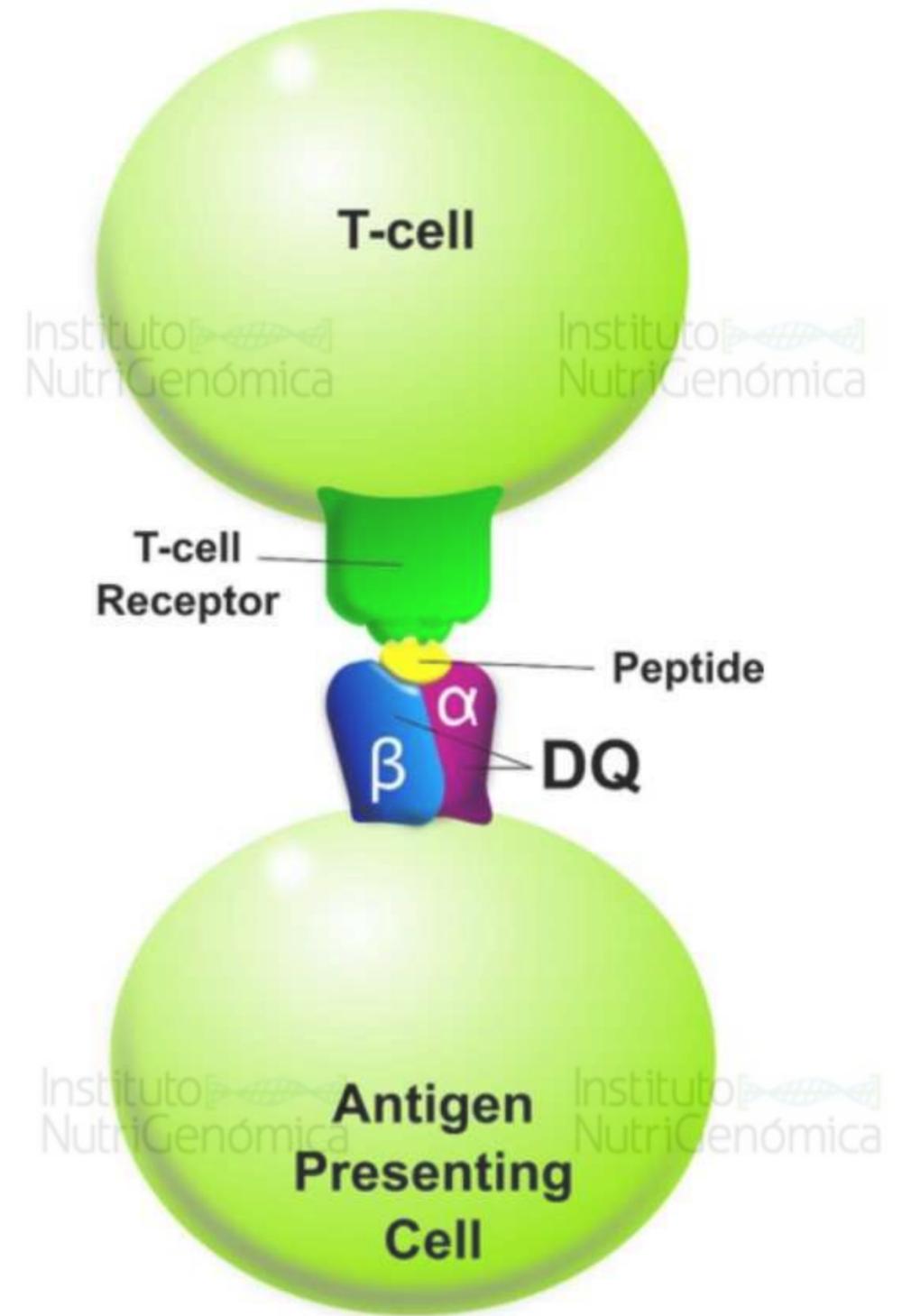
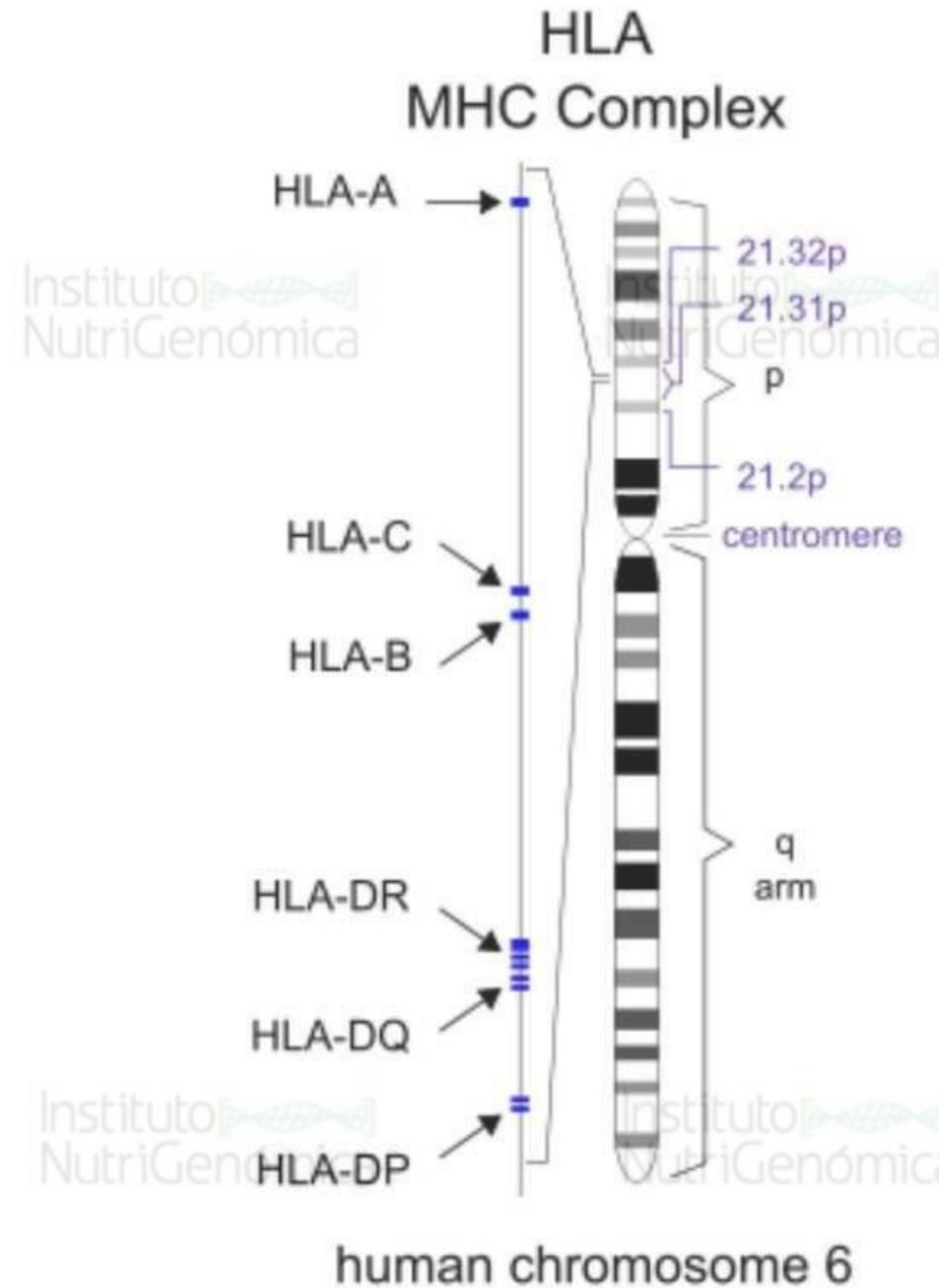
Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.  
Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

# Bases moleculares de la interacción entre genes y nutrientes



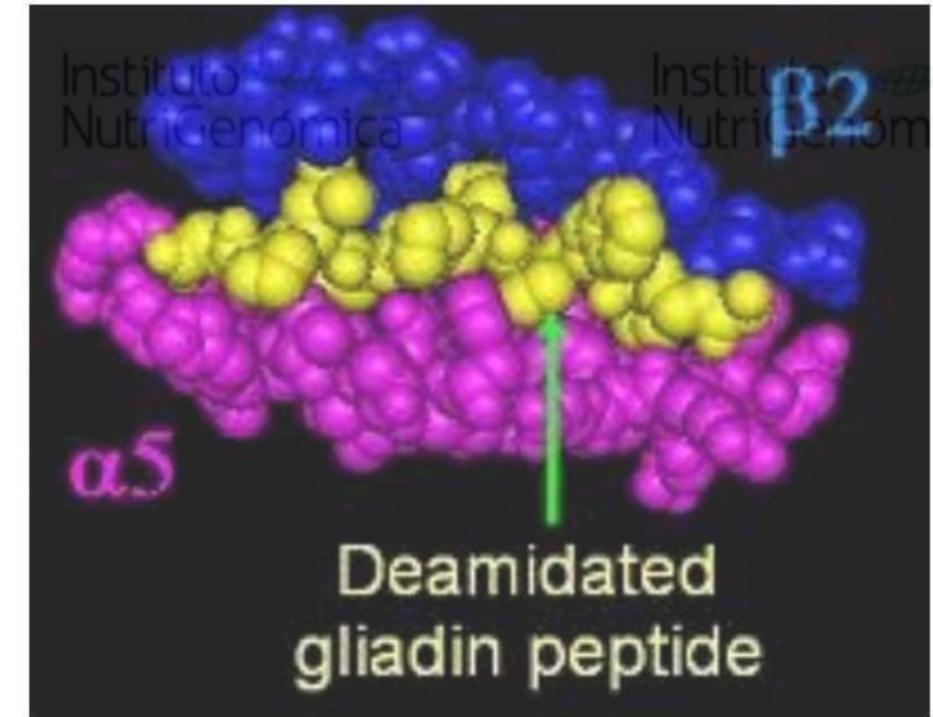
# Utilidad de la genómica molecular en Nutrición

- La gran mayoría de las personas con enfermedad celíaca tienen uno de dos tipos de la proteína HLA-DQ.
- La HLA-DQ forma parte del antígeno leucocitario humano, y permite al sistema inmune distinguir entre células propias y ajenas.
- Las dos subunidades de la proteína HLA-DQ son codificadas por los genes HLA-DQA1 y HLA-DQB1, situado en el brazo corto del sexto cromosoma.



# Utilidad de la genómica molecular en Nutrición

- Hay siete HLA-DQ variantes definidas por serotipado (DQ2 y DQ4-DQ9).
- Aproximadamente el 99% de las personas con enfermedad celíaca tienen la isoforma **DQ2** (principalmente el subtipo 2.5, un haplotipo con dos genes adyacentes que codifican para las dos subunidades  $\alpha 5$  y  $\beta 2$ ) o **DQ8** (subtipo 8.1, un haplotipo de dos genes con las variantes  $\alpha 3$ - $\beta 8$ ).
- La razón por la cual estos genes producen un aumento en el riesgo de la enfermedad celíaca es que los receptores formados por ellos se unen a los péptidos de gliadina (un componente del gluten) con más fuerza que otras formas del receptor presentador de antígeno.
- De esta manera, estas formas del receptor son más propensos a activar los linfocitos T e iniciar el proceso inmune.



Espacio de unión al antígeno de la isoforma DQ  $\alpha 5$ - $\beta 2$ , mostrando un péptido de gliadina desamidada (amarillo)

# Utilidad de la genómica molecular en Nutrición

- Los métodos tradicionales para genotipificación de las isoformas del HLA implican varias reacciones complejas, y son por tanto caros.
- Alternativamente, se ha propuesto el uso de marcadores tipo SNPs asociados a las distintas variantes del HLA, y que por tanto pueden predecir el riesgo a celiacía.
- Este método es aplicable a poblaciones europeas.

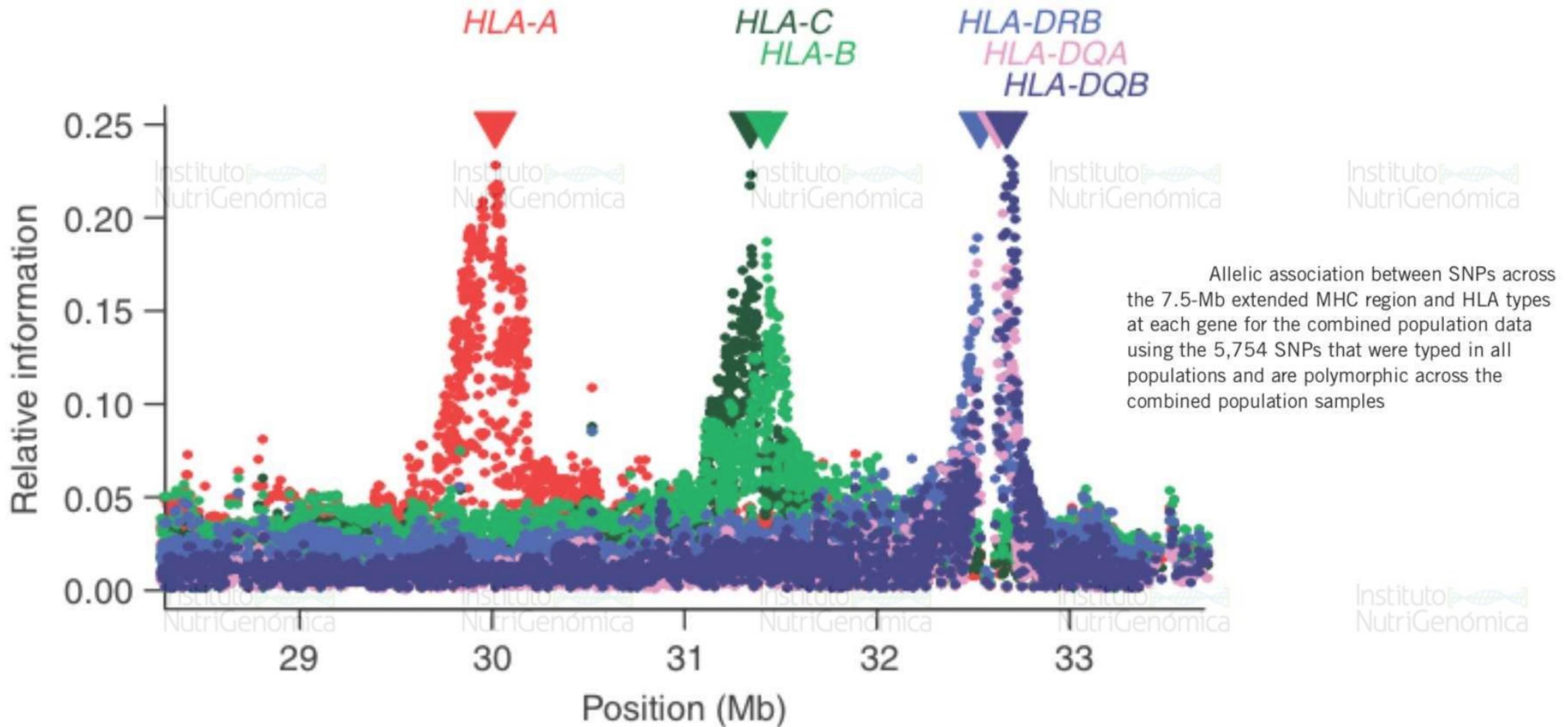
DQ type	DQA1	DQB1	DR	tag SNP	Positive predicting allele(s) (freqCEU)	tag SNP	Negative predicting allele
DQ2.2	0201	0202	7	rs2395182, rs7775228	T (0.71), G (0.10)	rs4713586	G (0.025)
DQ2.5	0501	0201	3	rs2187668	T (0.09)		
DQ7	0505	0301	5	rs4639334	A (0.09)		
DQ8	0301	0302	4	rs7454108	G (0.18)		

**a)** DQ molecules, the corresponding HLA-DQA1\* and -DQB1\* alleles, with the DR type and the tag SNPs. A person that has the T,G,A haplotype for rs2395182, rs7775228, rs4713586, is a DQ2.2.

A person that has the T,G,G haplotype for rs2395182, rs7775228, rs4713586, is not a DQ2.2 but a DQ4.

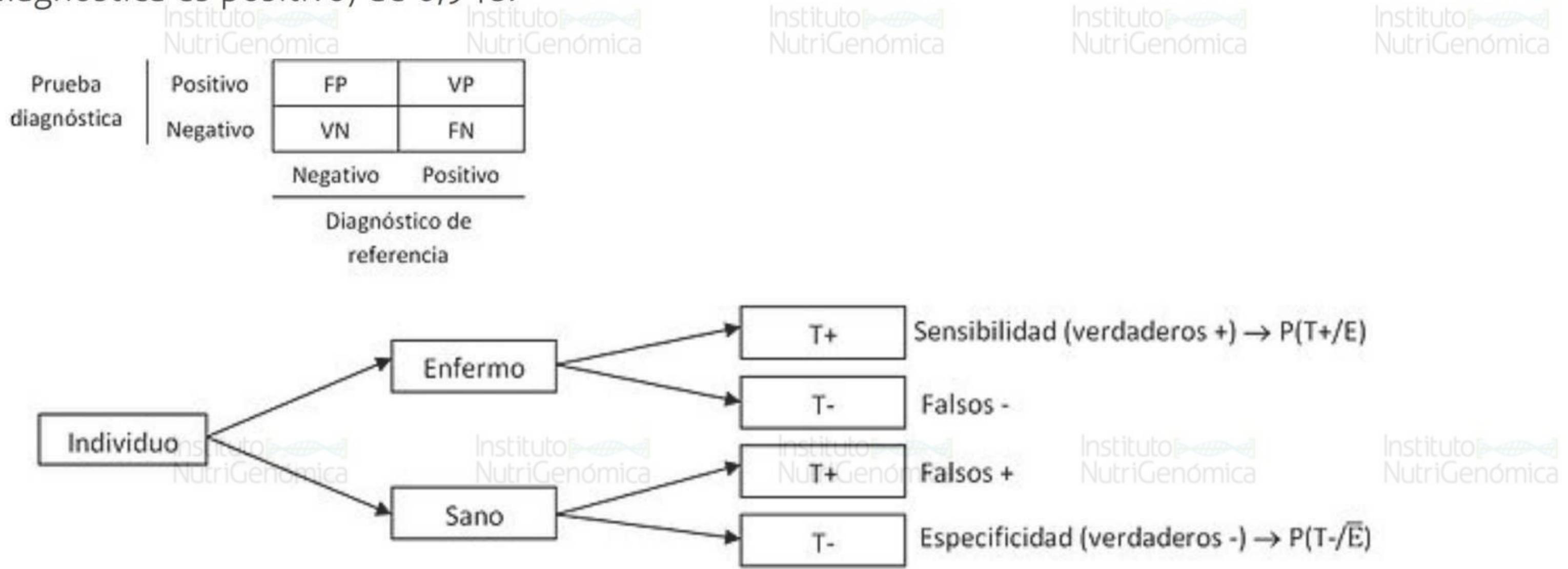
Freq(CEU) – frequency of annotated alleles in CEU HapMap population

# Utilidad de la genómica molecular en Nutrición

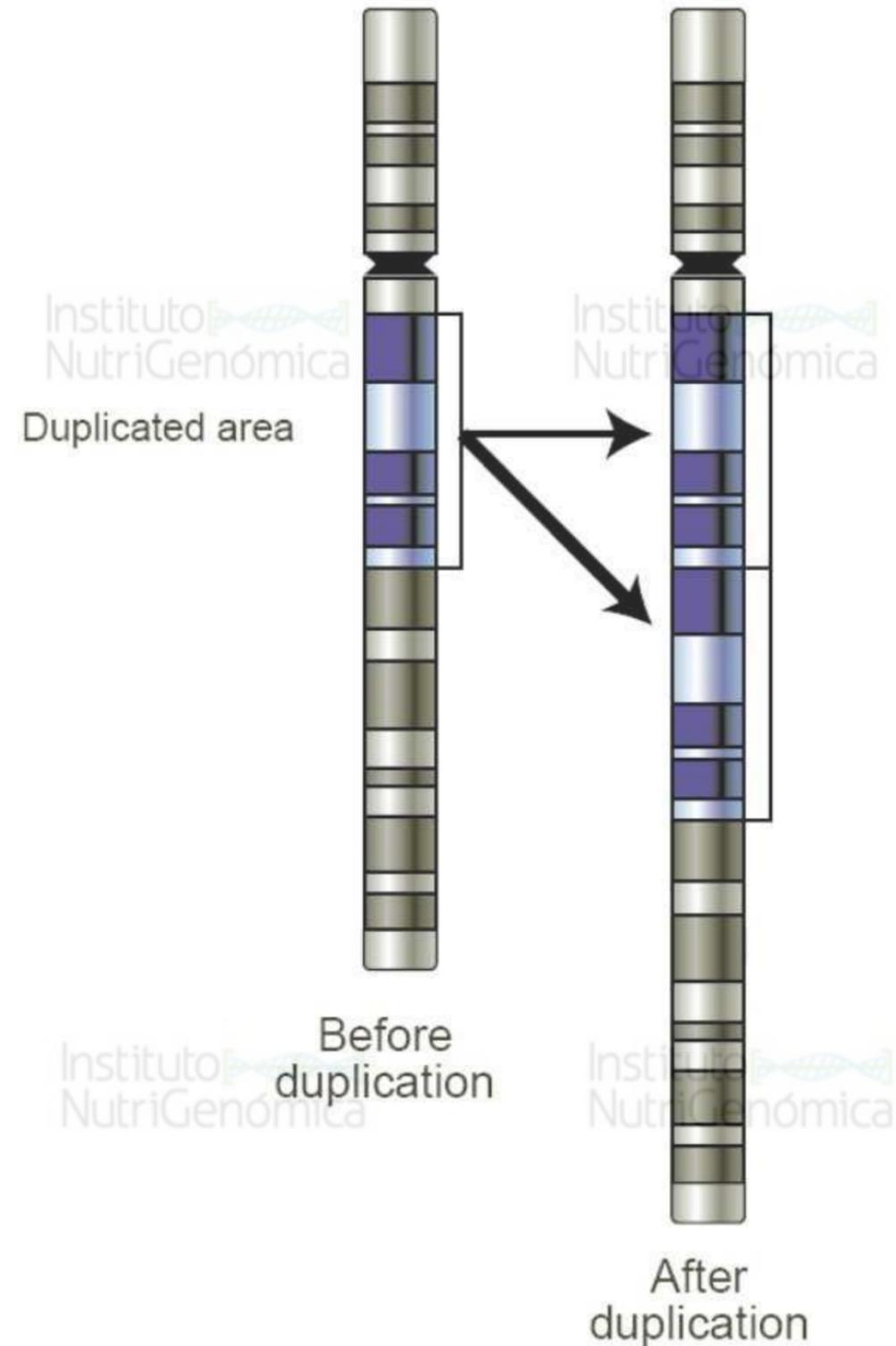


# Utilidad de la genómica molecular en Nutrición

Usando este método, sólo se necesitan seis SNPs para predecir el riesgo a celiacía, con una **sensibilidad** (verdaderos positivos) del 0,991, **especificidad** (verdaderos negativos) de 0,996 y un **valor predictivo positivo** (probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo) de 0,948.



- Otro factor conocido asociado a enfermedades complejas es la variación en el número de copia.
- Representa el 12% de la variación total en el genoma, y puede oscilar en tamaño desde una kilobase (1000 nucleótidos) hasta varios miles de bases.



# Utilidad de la genómica molecular en Nutrición



**Single-copy DNA (45%)**

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica



**Dispersed repetitive DNA (45%)**



**Satellite DNA (10%)**

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.  
Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

# Utilidad de la genómica molecular en Nutrición

- Japón, 14 copias del gen de la Amilasa.

Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

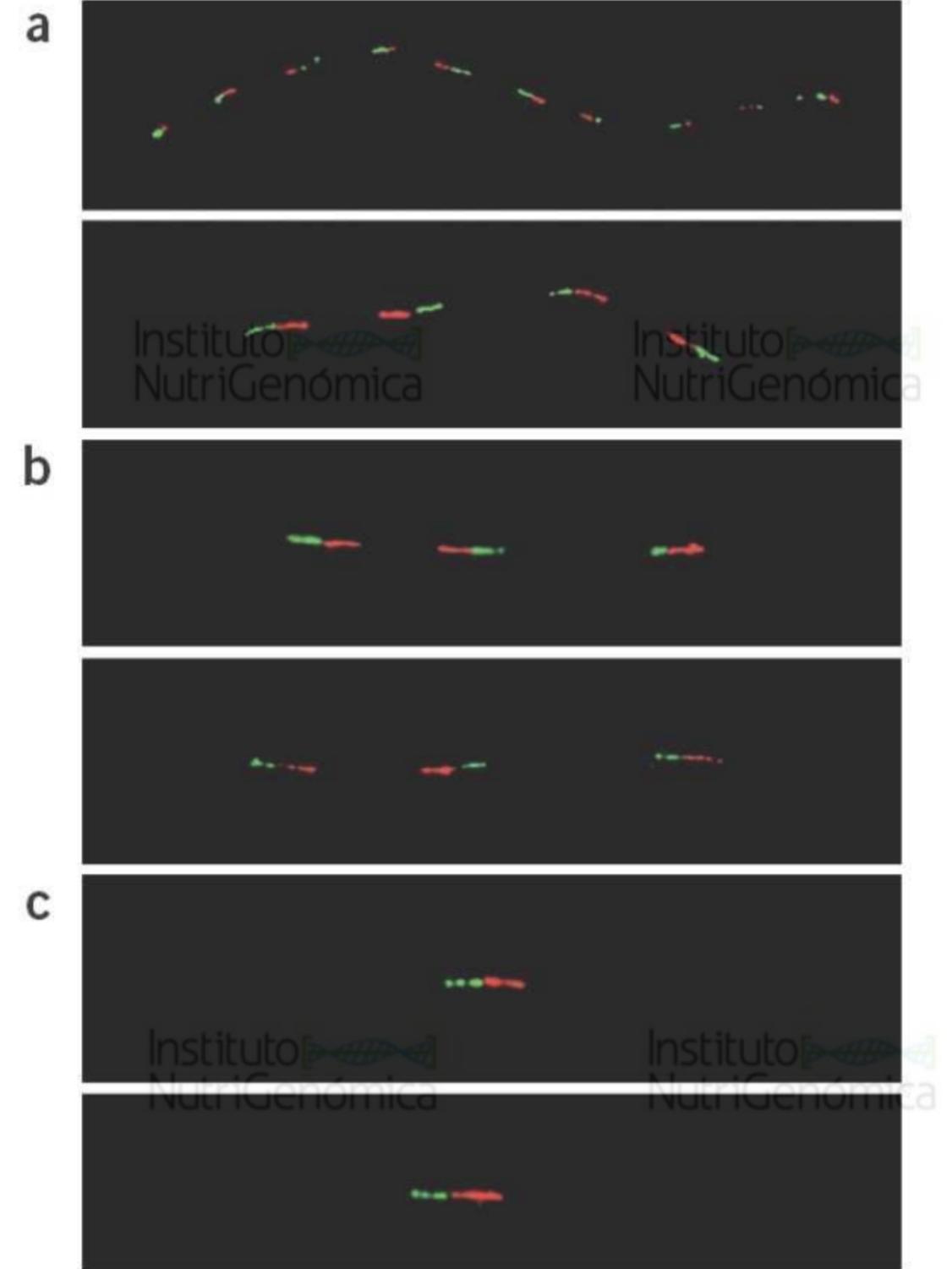
- Biaka, 6 copias del gen de la Amilasa.

Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

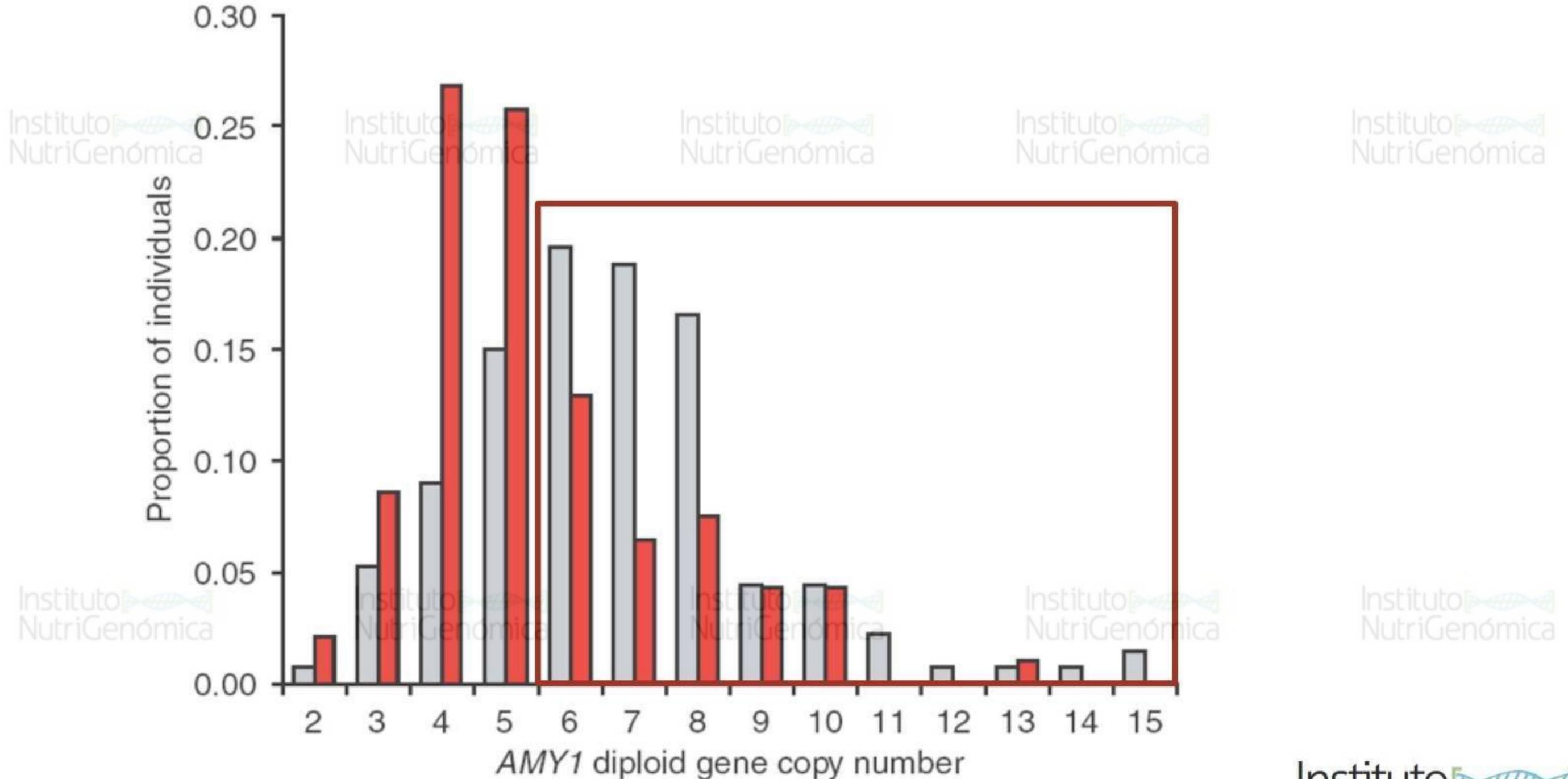
- Chimpancé, 2 copias del gen de la Amilasa.



# Utilidad de la genómica molecular en Nutrición

**70% individuals with at least 6 copies of AMY1 in population with high starch diet.**

**35% individuals with at least 6 copies of AMY1 in population with low starch diet.**



Perry et al. 2007. Nature Genetics 39, 1256 - 60

## Variabilidad en el número de copias (CNV)

Las duplicaciones de genes enteros también pueden conducir a enfermedades genéticas:

### Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

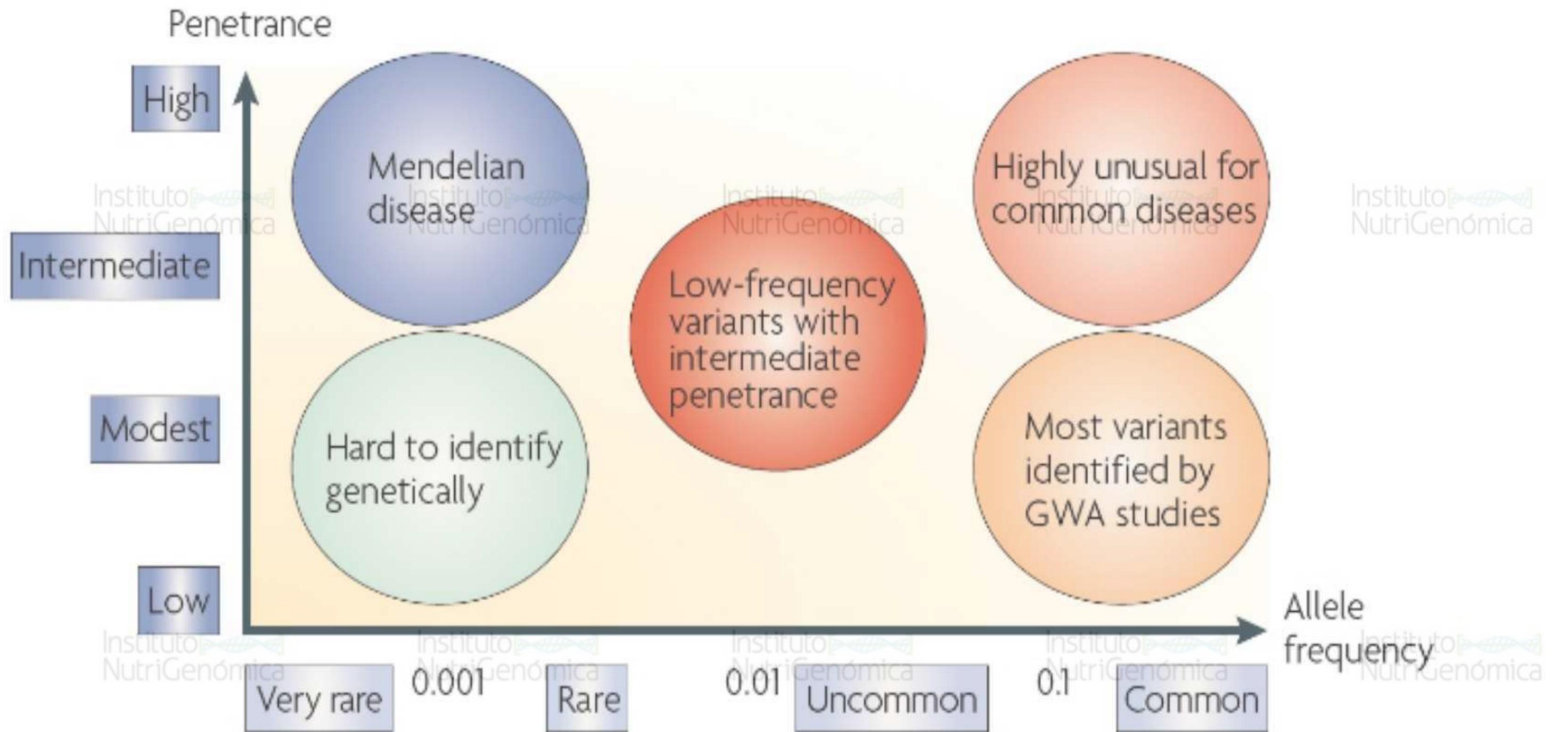
Este trastorno es una enfermedad del sistema nervioso periférico que conduce a la atrofia progresiva de los músculos de las extremidades distales. La forma más común (tipo 1A) muestra una duplicación de 1,5 millones de pares de bases en una copia del cromosoma 17.

Como resultado, tienen tres, en lugar de dos, copias de los genes en esta región. Uno de estos genes, PMP22, codifica un componente de la mielina periférica. El aumento de la dosis del producto del gen contribuye a la desmielinización que es característica de esta forma de la enfermedad.

Una supresión de esta misma región produce una enfermedad distinta, neuropatía hereditaria con responsabilidad a parálisis por presión (parálisis).

Como una reducción (al 50%) o un incremento (150%) en el producto del gen produce algún tipo de trastorno, se dice que este gen muestra sensibilidad a dosis (dosage sensitivity)

# Perspectivas



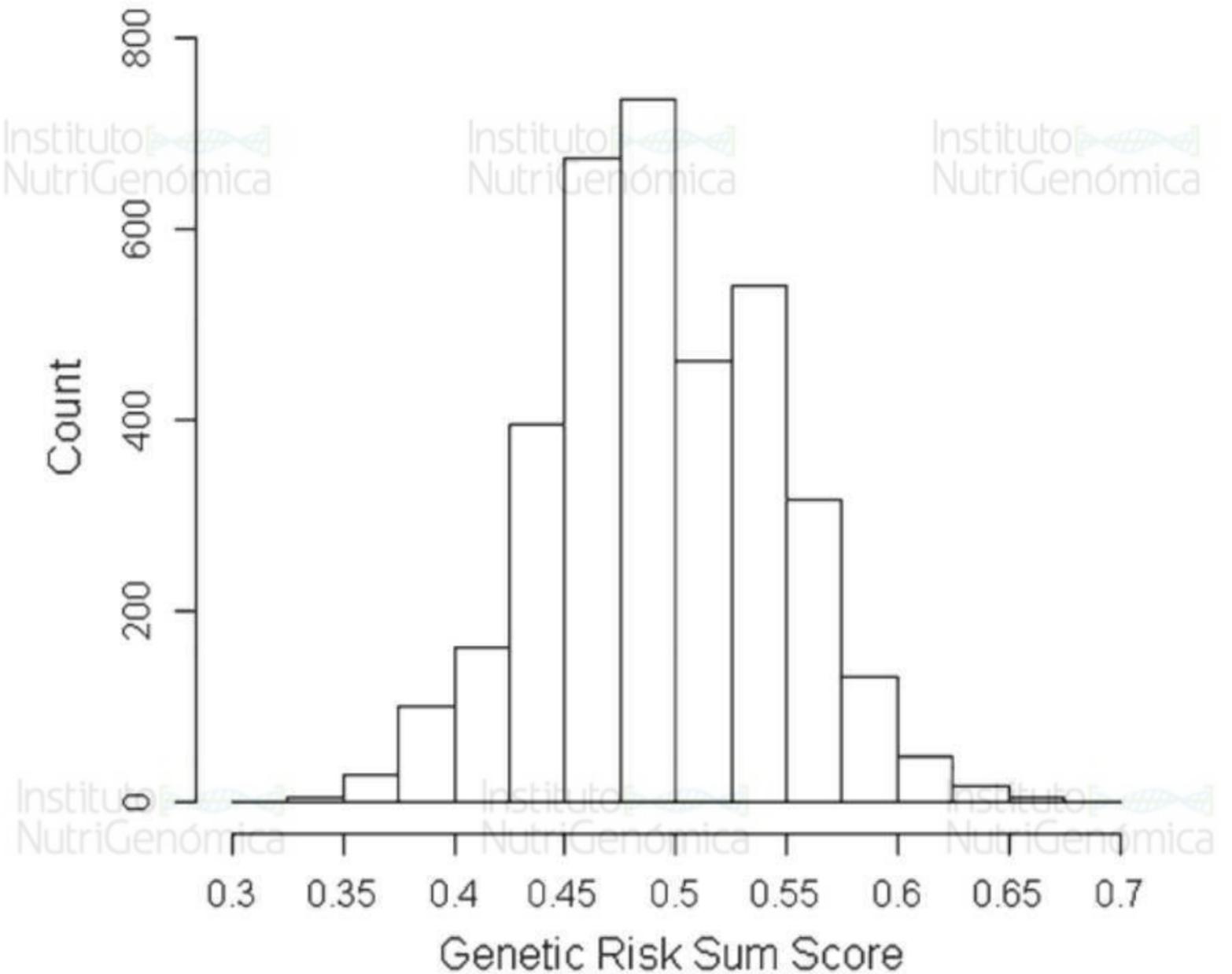
## Determinación del riesgo genético: ejemplo obesidad

### Variantes raras

### (Obesidad poligénica)

SNP	Risk allele	Gene	Trait
rs6265	G	BDNF	BMI
rs7647305	C	ETV5	BMI
rs8050136	A	FTO	BMI
rs9939609	A	FTO	BMI
rs10938397	G	GNPDA2	BMI
rs29941	C	KCTD15	BMI
rs1424233	A	MAF	BMI
rs17782313	C	MC4R	BMI
rs2568958	A	NEGR1	BMI
rs1805081	A	NPC1	BMI
rs10913469	C	SEC16B	BMI
rs7498665	G	SH2B1	BMI
rs7561317	G	TMEM18	BMI
rs10146997	G	NRXN3	WC, BMI
rs2605100	G	LYPLAL1	WHR
rs987237	G	TFAP2B	WC
rs545854	G	MRSA	WC

BMI, body mass index; WC, waist circumference; WHR, waist-to-hip ratio.



Determinación del riesgo genético: ejemplo obesidad

# ARTICLE

doi:10.1038/nature14177

Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

Instituto  
NutriGenómica

## Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology

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

Obesity is heritable and predisposes to many diseases. To understand the genetic basis of obesity better, here we conduct a genome-wide association study and MetaboChip meta-analysis of body mass index (BMI), a measure commonly used to define obesity and assess adiposity, in up to 339,224 individuals. This analysis identifies 97 BMI-associated loci ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), 56 of which are novel. Five loci demonstrate clear evidence of several independent association signals, and many loci have significant effects on other metabolic phenotypes. The 97 loci account for ~2.7% of BMI variation, and genome-wide estimates suggest that common variation accounts for >20% of BMI variation. Pathway analyses provide strong support for a role of the central nervous system in obesity susceptibility and implicate new genes and pathways, including those related to synaptic function, glutamate signalling, insulin secretion/action, energy metabolism, lipid biology and adipogenesis.

Instituto  
NutriGenómica

1. Analizadas más de 300.000 personas (mayor estudio hasta ahora).
2. Descubiertas 97 regiones genéticas que influyen en la obesidad (el triple de las hasta ahora conocidas) - 56 *loci* nuevos.
3. Diferencias genéticas entre individuos son responsables de entre el 40%-70% de las diferencias en el IMC.
4. El gran número de genes encontrado hace que sea menos probable que haya una única solución para la obesidad, abriendo la puerta a tratamientos personalizados.
5. Algunas de las regiones asociadas a obesidad presentan vínculos con el sistema nervioso: no sólo una condición metabólica, sino también con base neurológica.

# ARTICLE

doi:10.1038/nature14132

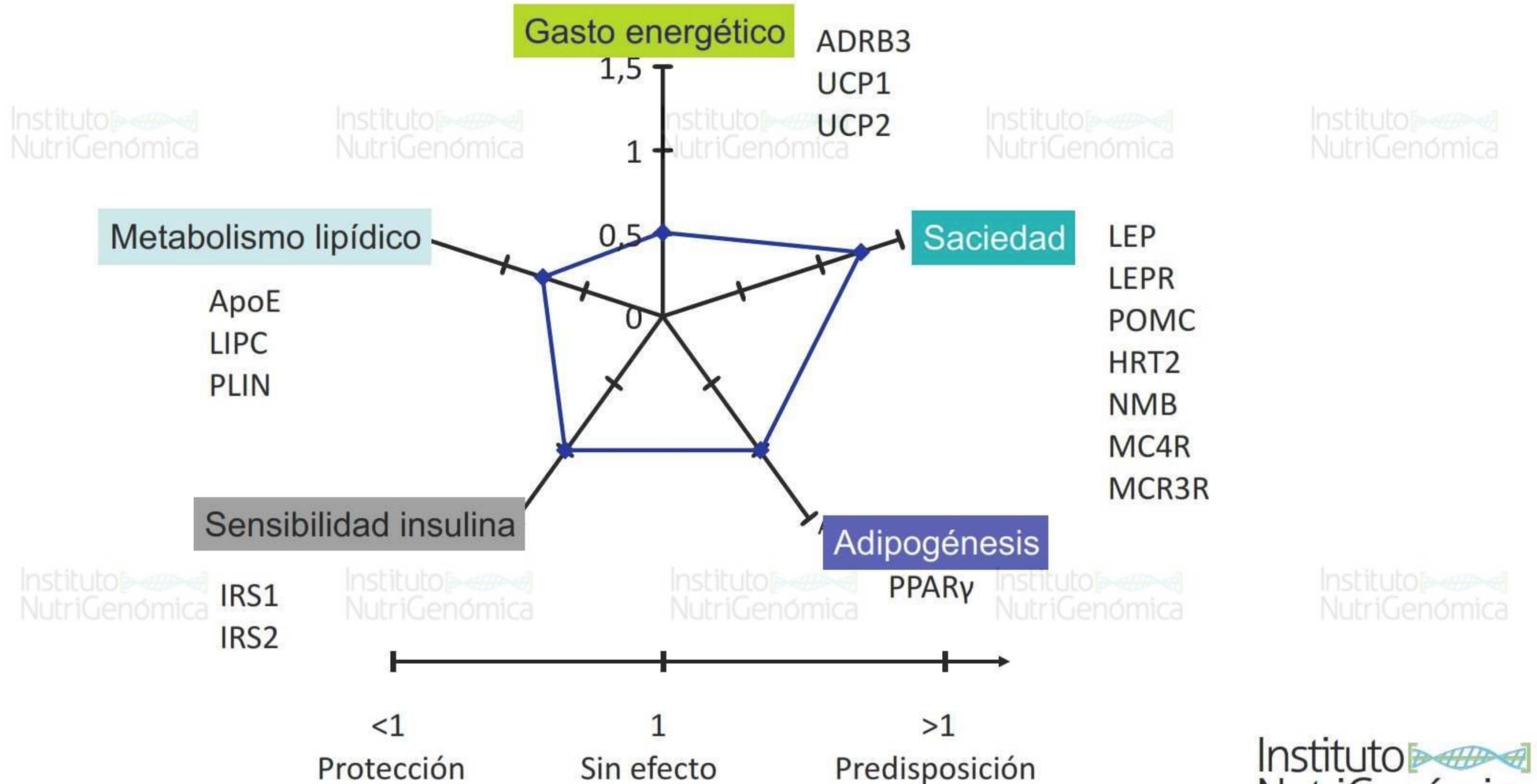
## New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution

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

Body fat distribution is a heritable trait and a well-established predictor of adverse metabolic outcomes, independent of overall adiposity. To increase our understanding of the genetic basis of body fat distribution and its molecular links to cardiometabolic traits, here we conduct genome-wide association meta-analyses of traits related to waist and hip circumferences in up to 224,459 individuals. We identify 49 loci (33 new) associated with waist-to-hip ratio adjusted for body mass index (BMI), and an additional 19 loci newly associated with related waist and hip circumference measures ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ). In total, 20 of the 49 waist-to-hip ratio adjusted for BMI loci show significant sexual dimorphism, 19 of which display a stronger effect in women. The identified loci were enriched for genes expressed in adipose tissue and for putative regulatory elements in adipocytes. Pathway analyses implicated adipogenesis, angiogenesis, transcriptional regulation and insulin resistance as processes affecting fat distribution, providing insight into potential pathophysiological mechanisms.

1. **33 nuevos *loci* relacionados con la distribución de la grasa corporal.**
2. **19 loci asociados a la distribución de la grasa corporal tienen un efecto más fuerte en mujeres que en hombres.**
3. **Importancia de la identificación de estos loci, para averiguar las vías bioquímicas que conectan la obesidad con enfermedades como la diabetes y cardiopatías.**
4. **El siguiente paso es averiguar los mecanismos moleculares a través de los cuales estas variantes genéticas aumentan la susceptibilidad a obesidad, para desarrollar posteriormente estrategias de prevención y/o tratamiento personalizadas.**

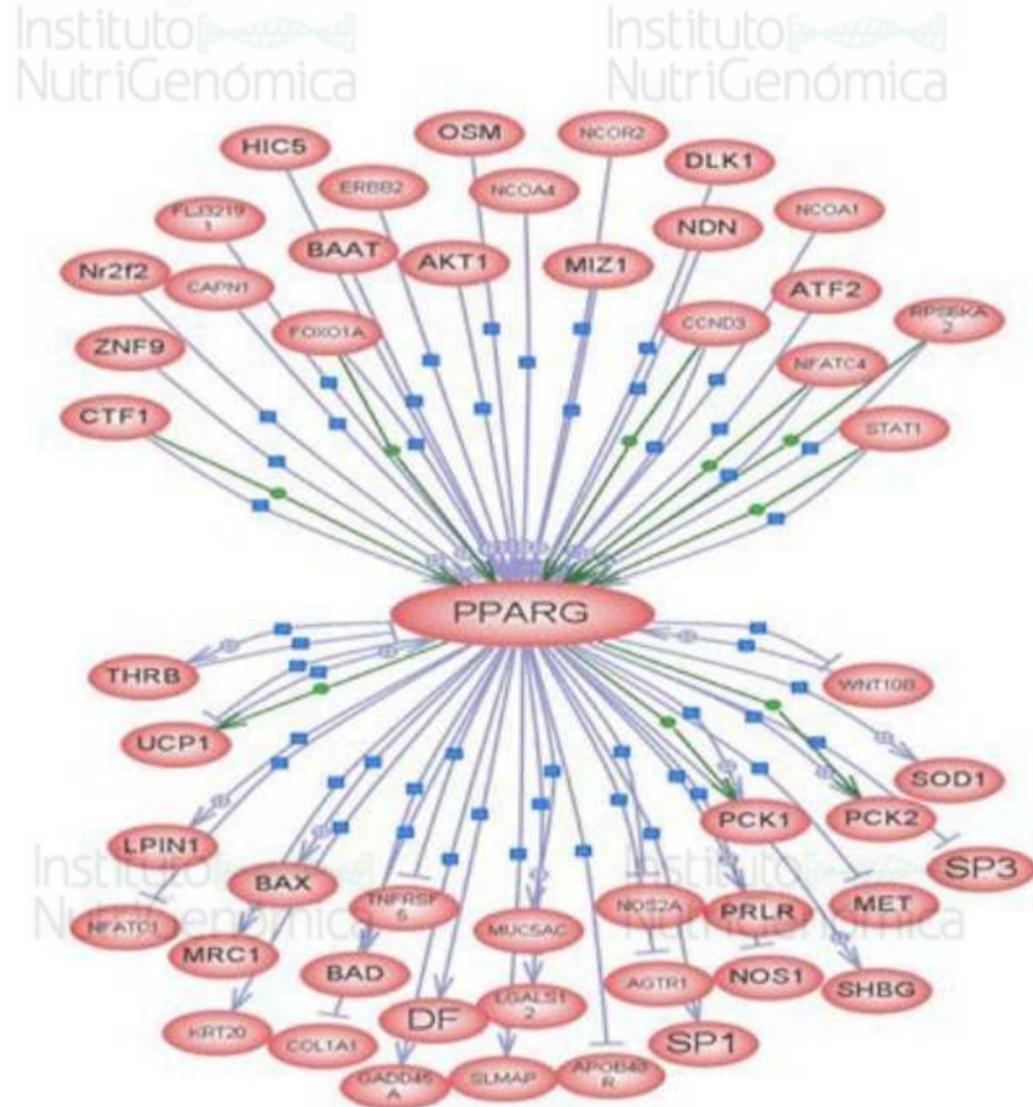
## Determinación del riesgo genético: ejemplo obesidad



Determinación del riesgo genético: ejemplo obesidad

## Tratamiento basado en el perfil genético

Es posible actualmente tratar en base a información genética



**rs185192 C/G (Pro12Ala)**

C → Disminuir ingesta grasa total, aumentará HDL

**rs1801282 C/G**

C → Aumentar MUFA (52% Grasa total), disminuirá IMC, % Grasa corporal

1. Las bases moleculares de la interacción genes vs nutrientes han sido establecidas más allá de cualquier debate razonable por numerosos ejemplos, por ejemplo en el caso de la Fenilcetonuria y la tolerancia/intolerancia a la lactosa.
2. Actualmente el debate se da sobre casos específicos, sobre si realmente se da esta interacción o no.
3. Los avances en el conocimiento de las bases moleculares y genéticas de esta interacción nos permitirá ir resolviendo estos debates.
4. La comprensión de todos los factores que juegan un papel en la interacción nutrientes-genes para la determinación del riesgo a enfermedades complejas es el primer paso, pero la integración de estos factores y sus contribuciones en algoritmos que permitan establecer la mejor estrategia preventiva es necesariamente el siguiente paso.

Instituto   
NutriGenómica

# Tema 4

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

# Nutrigenómica molecular

---

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica