

Instituto   
NutriGenómica

# Tema 6

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

## Conducta, genes y nutrición

---

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

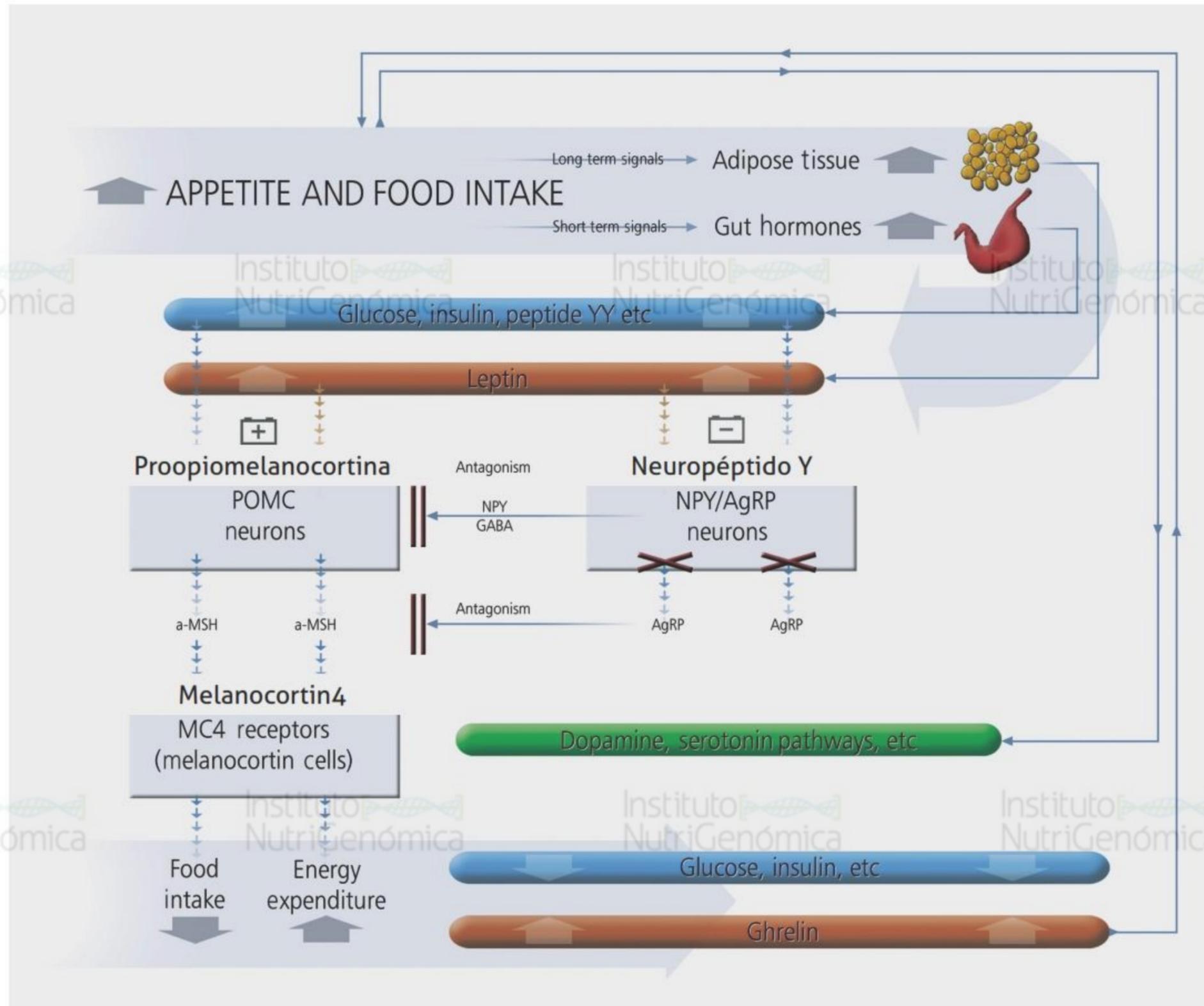
Instituto   
NutriGenómica

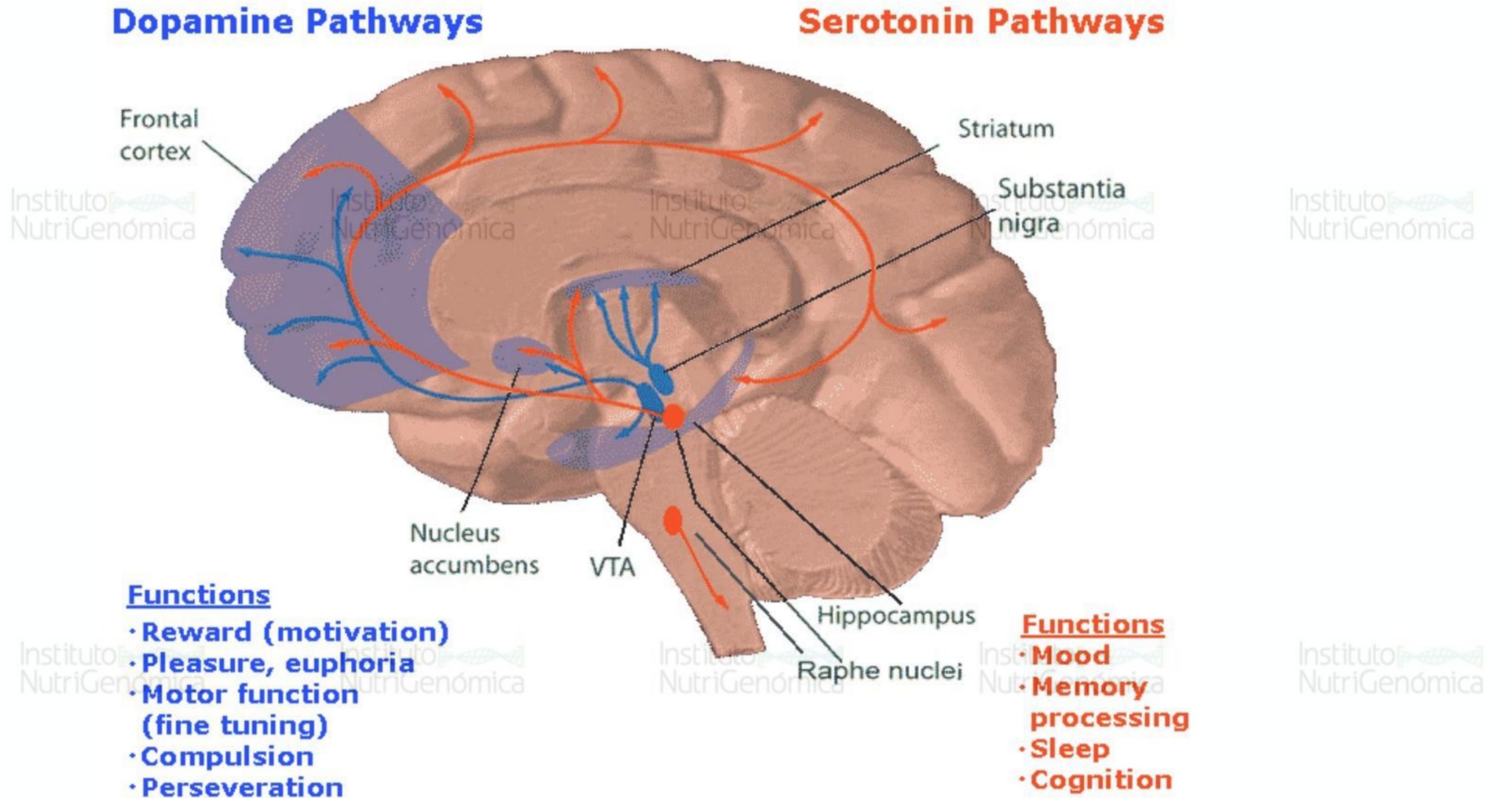
Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

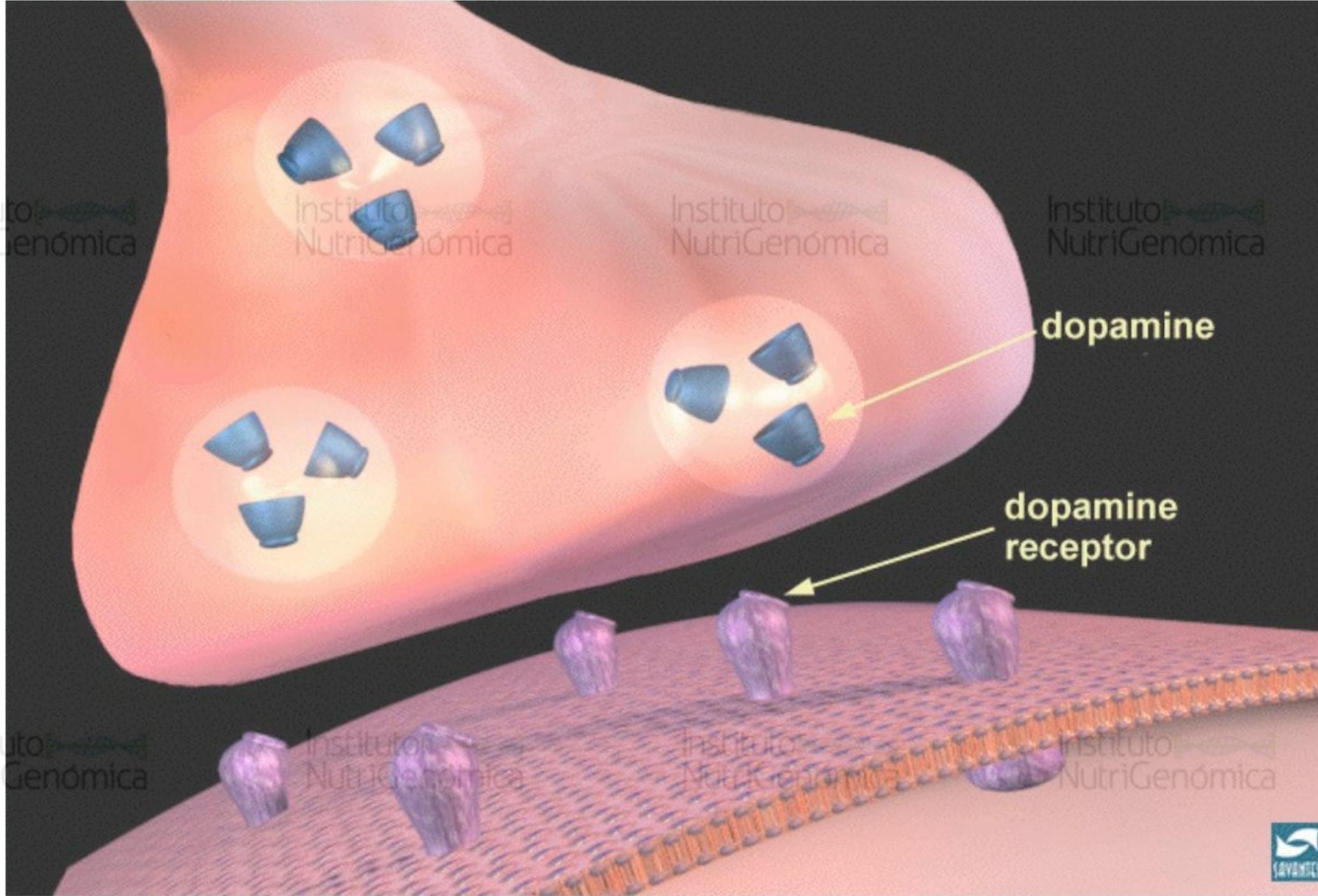
1. La regulación de la ingesta
2. El gusto como determinante de la conducta alimentaria
3. Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA)
4. Alimentación, microbioma y comportamiento: eje vísceras-cerebro (gut-brain axis)

# La regulación de la ingesta





# La regulación de la ingesta



Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

## Gen DRD2

Existe una menor disponibilidad de receptores D2 de la dopamina en el cerebro de individuos obesos, respecto a individuos no obesos.

Niveles reducidos de DRD2 se observan también en personas adictas a varios tipos de drogas, como cocaína, alcohol y opiáceos.

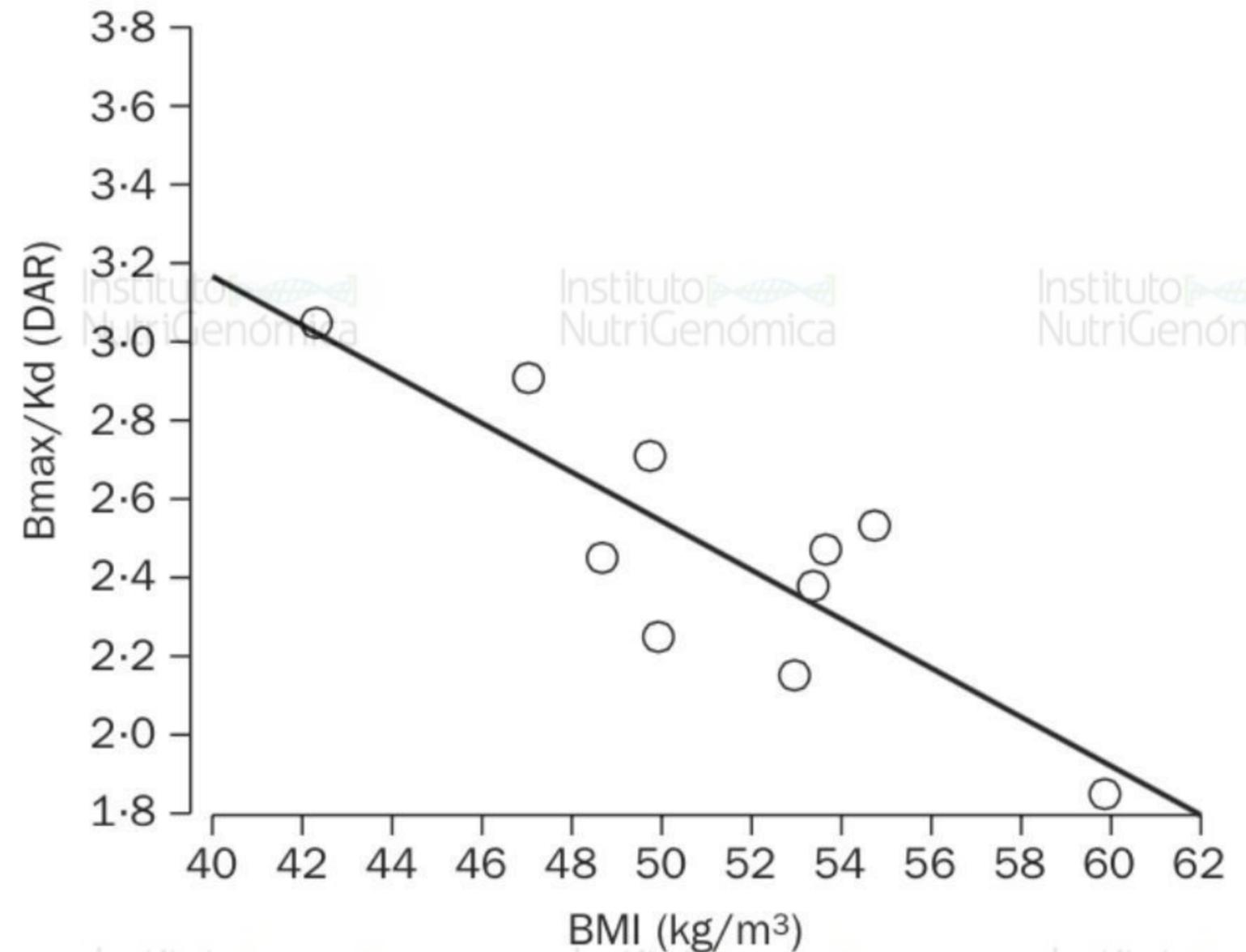
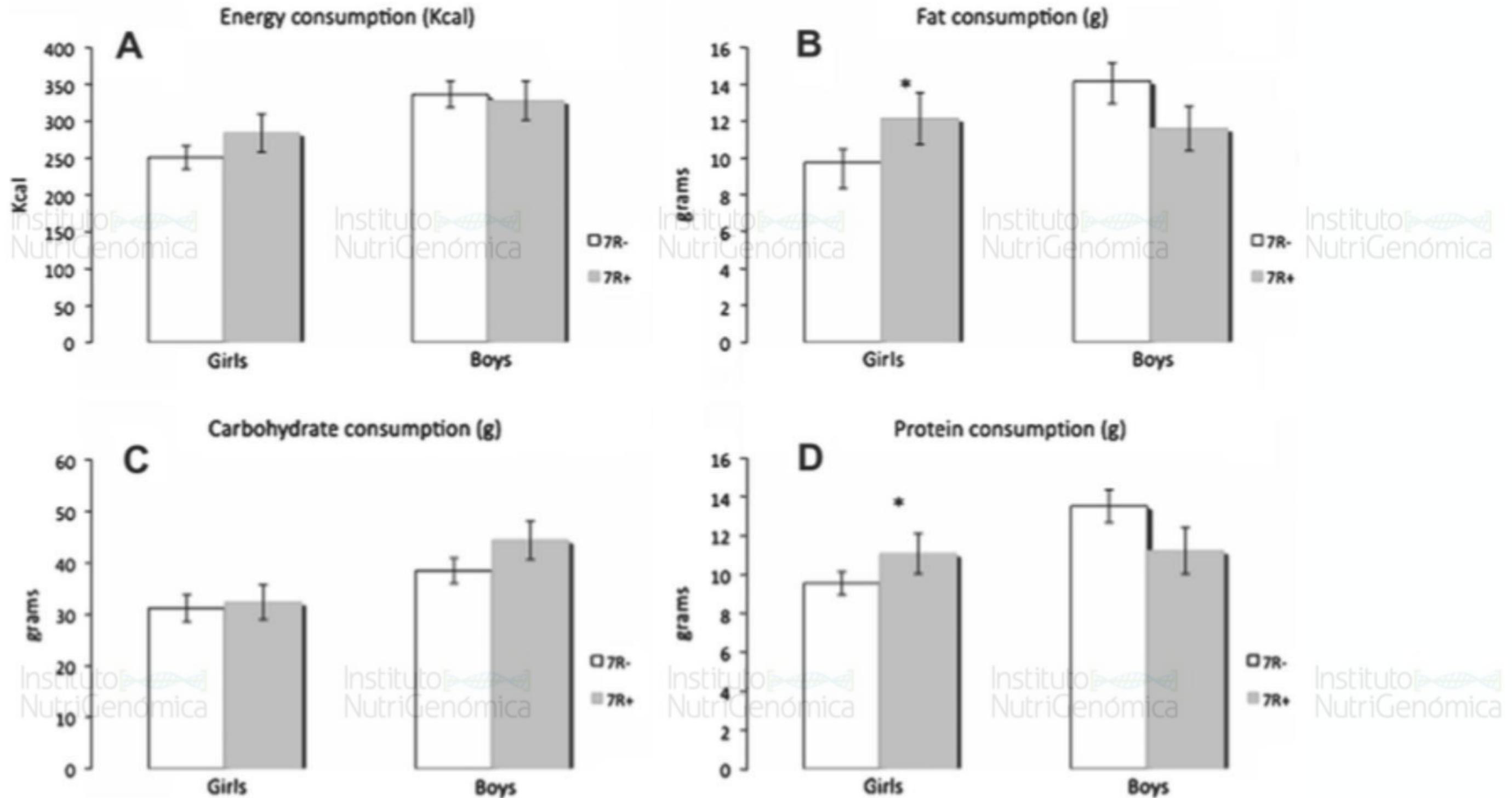


Figure 2: **Linear regression between dopamine receptor availability (Bmax/Kd) and BMI in obese individuals**

## Gen DRD4

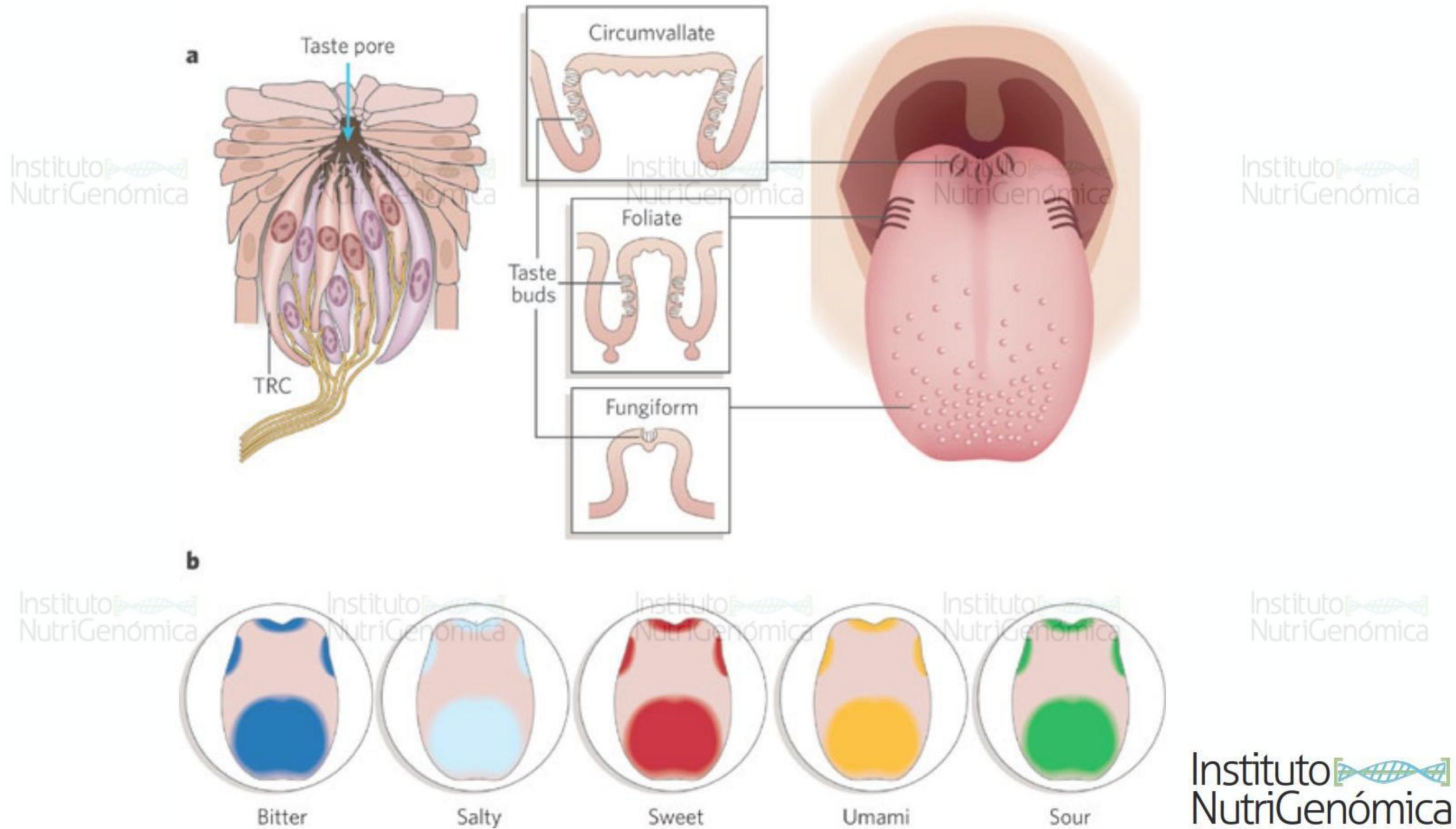
- Una variante del gen DRD4 (7R) ha aumentado en frecuencia durante los últimos miles de años.
- Es posible que esta variante haya sido seleccionada positivamente, aunque no está claro el por qué.
- Actualmente, dicha variante está asociada al síndrome de pérdida de atención o hiperactividad.
- También la variante 7R está presente en personas con trastorno del atracón (Binge Eating Disorder-BED) y con un mayor BMI.
- En general, relacionado con hedonismo y búsqueda de nuevas sensaciones.
- Además, presenta una interacción significativa entre sexo y genotipo (siguiente diapositiva)

# Dopamina



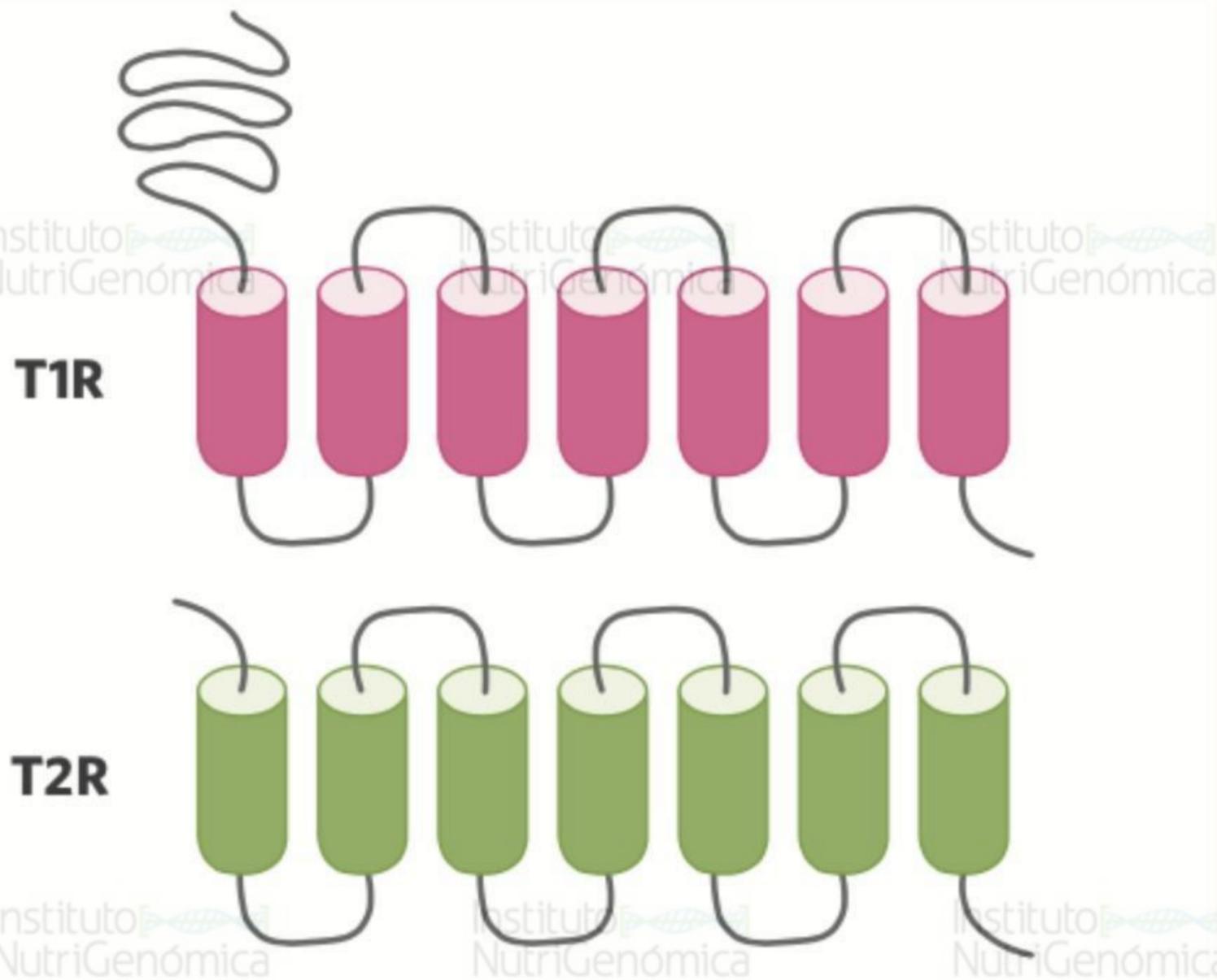
Silveira et al. Association between the seven-repeat allele of the dopamine-4 receptor gene (DRD4) and spontaneous food intake in pre-school children. *Appetite* 73 (2014) 15–22.

# El sentido del gusto



## Genética de la percepción de los sabores

- Para la percepción de los sabores dulce y umami existe una combinación de tres tipos de proteínas receptoras de la familia de receptores de sabor 1 (T1R) (Figura siguiente diapositiva).
- El sabor dulce es detectado por las proteínas 2 y 3 (T1R2 y T1R3).
- El sabor de umami se produce gracias a las proteínas 1 y 3 (T1R1 y T1R3).
- Los receptores del sabor amargo están formados por proteínas del receptor de sabor de la familia 2 (T2R), las cuales pueden ser codificadas por alrededor de 30 a 50 genes, un número mucho mayor que la cantidad de genes que existen para el sabor dulce.
- Los sabores ácido y salado son identificados por canales iónicos, cuyos genes codificantes no han sido identificados aún con certeza.



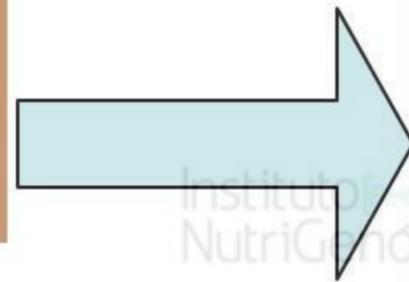
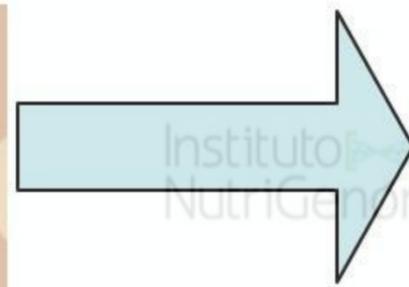
Pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteína G (clase C y A respectivamente), tienen como característica 7 dominios transmembrana. Las proteínas T1R poseen alrededor de 850 aminoácidos con una N-terminal larga en el espacio extracelular. Las proteínas T2R contienen alrededor de 300-300 aminoácidos y tienen una N-terminal corta.

## Variabilidad genética de los receptores del gusto dulce y umami

Gen	Identificador	Alelo
TAS1R1	rs10864628	E347K
TAS1R2	rs9701796	S9C
TAS1R2	rs9701796	V498I
TAS1R2	rs6662276	A574T
TAS1R2	rs9988418	K838R
TAS1R3	rs307377	C751R
TAS1R3	rs12030791	V810L
TAS1R3	rs12030797	F817L
TAS1R3	rs188647	G877A
TAS1R3	rs307374	L887F

# El sentido del gusto

## Receptores del sabor amargo



Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

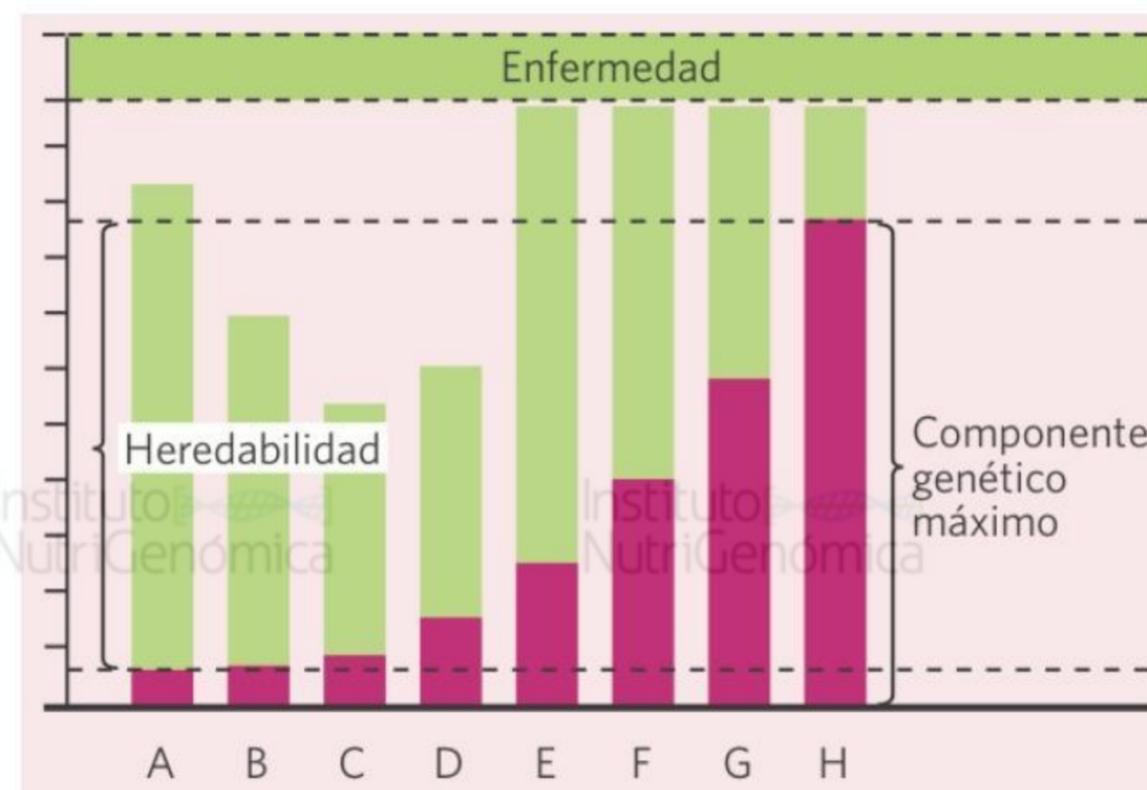
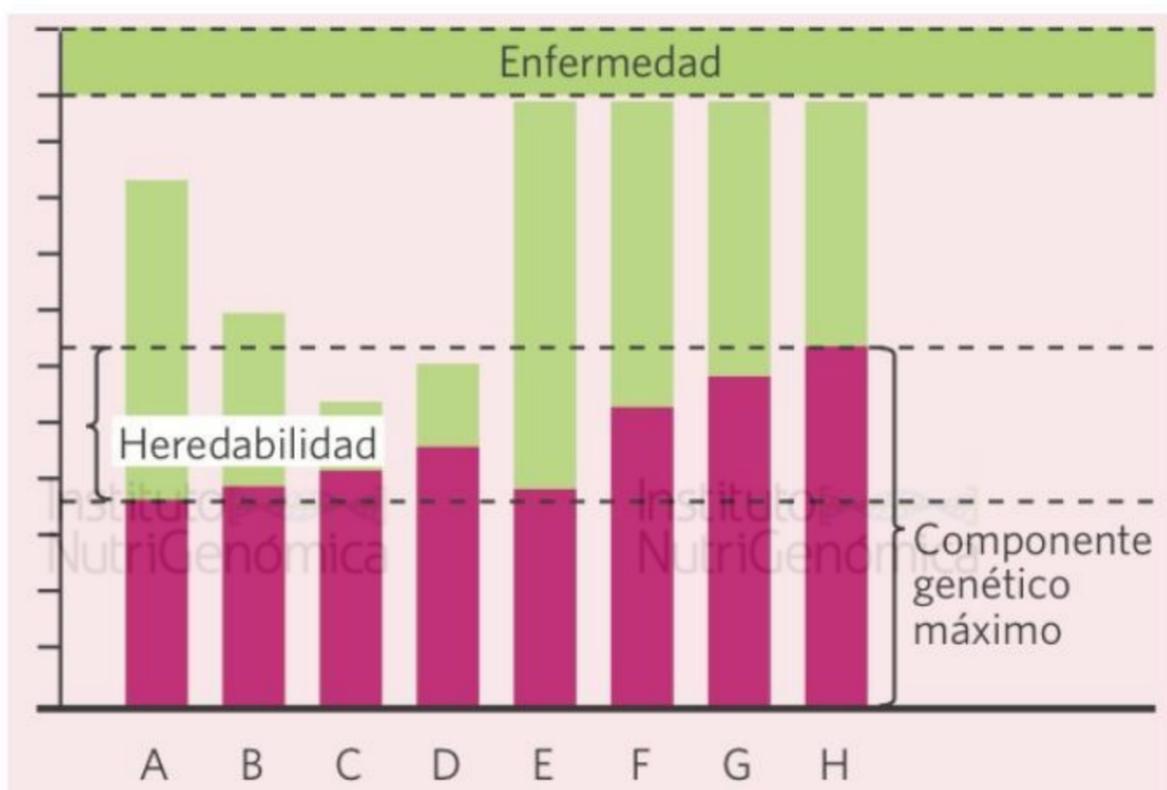
## Variación en la transmisión de la percepción

- Otra fuente de variación en relación con la percepción del sabor es la pérdida o modificación de la señal al ser transmitida por los nervios aferentes.
- La despolarización de los receptores del sabor puede ser modificada por hormonas como la leptina que suprime el apetito, o sobre el efecto en los receptores opioides como la naloxona en la percepción del azúcar.
- Aunque este campo necesita aún una mayor investigación y no existen todavía resultados concluyentes.

- Gama compleja de síntomas con tres características comunes:
  1. Alteración o distorsión de la auto-imagen corporal
  2. Temor a subir de peso
  3. Adquisición de una serie de valores centrados en la imagen corporal
- Los principales TCA son:
  1. Anorexia Nerviosa (AN, frecuencia 0,5-3%),
  2. Bulimia Nerviosa (BN, frecuencia 1-3%)
  3. Trastorno Atracón (BED-Binge Eating Disorder, 2-4%)

## Heredabilidad (estudios en gemelos):

- AN - Entre 50% y 70%
- BN - Entre 60% y 80%
- BED - Entre 50% y 70%
- Preocupación por imagen personal y peso - Entre 30% y 70%



## **Dos tipos de estudios principales**

- **Estudios de Genes Candidatos**

- analizan directamente los efectos de variantes genéticas situadas en genes que codifican para una proteína con posibilidades razonables de estar involucrada en la enfermedad.

- **Estudios de Genoma Completo (principalmente GWAS)**

- Examinan simultáneamente las frecuencias de millones de variantes genéticas comunes (distribuidas por todo el genoma) en dos grupos casos-contróles. Si un alelo del polimorfismo es más frecuente en las personas con la enfermedad, el SNP se dice que está "asociado" con la enfermedad, aunque no se puede especificar si es una relación causal o de otro tipo.

- **Estudios de Genes Candidatos**

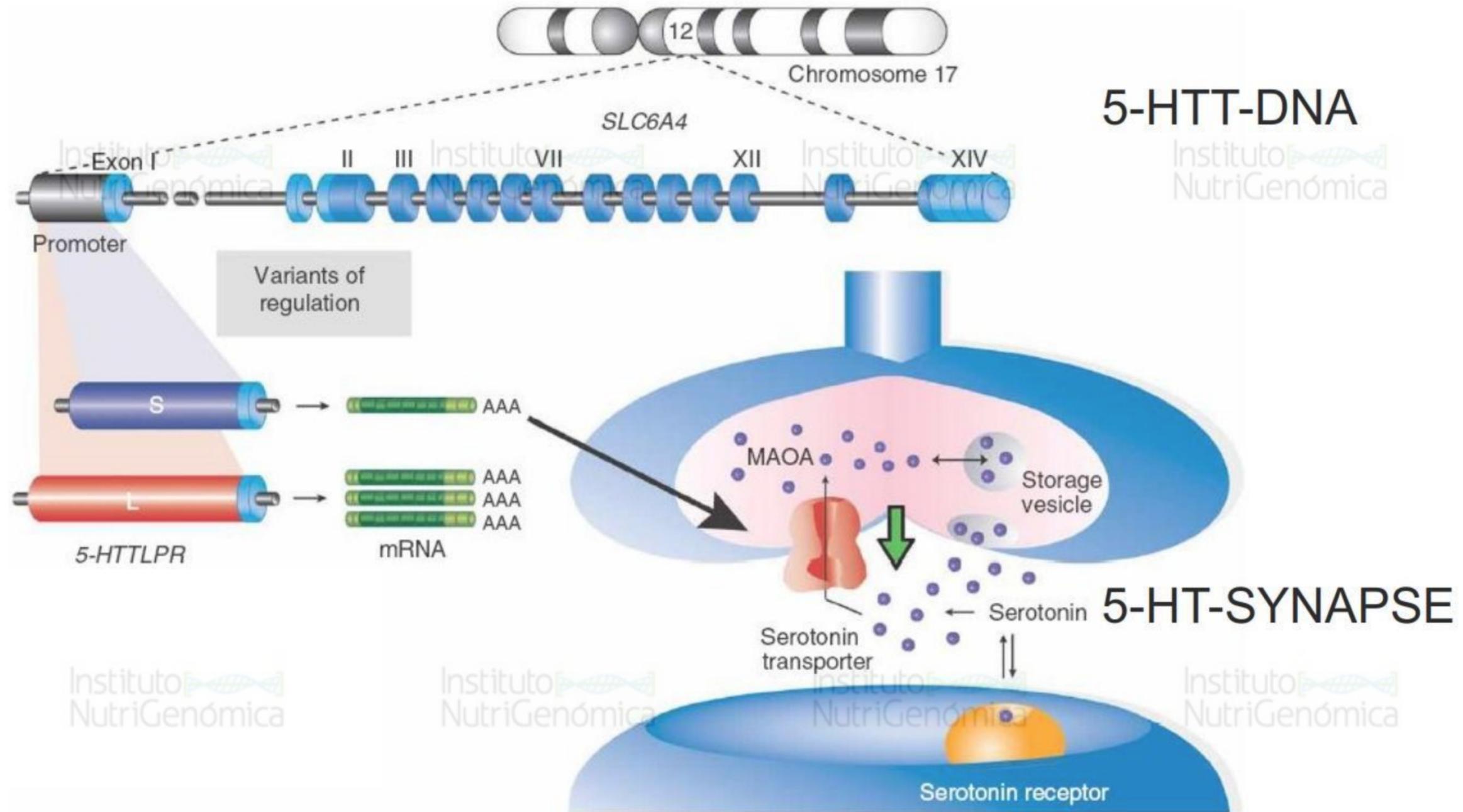
- Receptor de la serotonina 2A (5-HT2A)
- Transportador de la serotonina (SLC6A4)
- Genes reguladores de la ingesta (Leptina-Grelina, p. ej. ghrelin activator gene ghrelin O-acyltransferase aka GOAT)
- Receptor de estrógeno 1 (ESR1)

# Polimorfismos del Transportador de la 5-HT

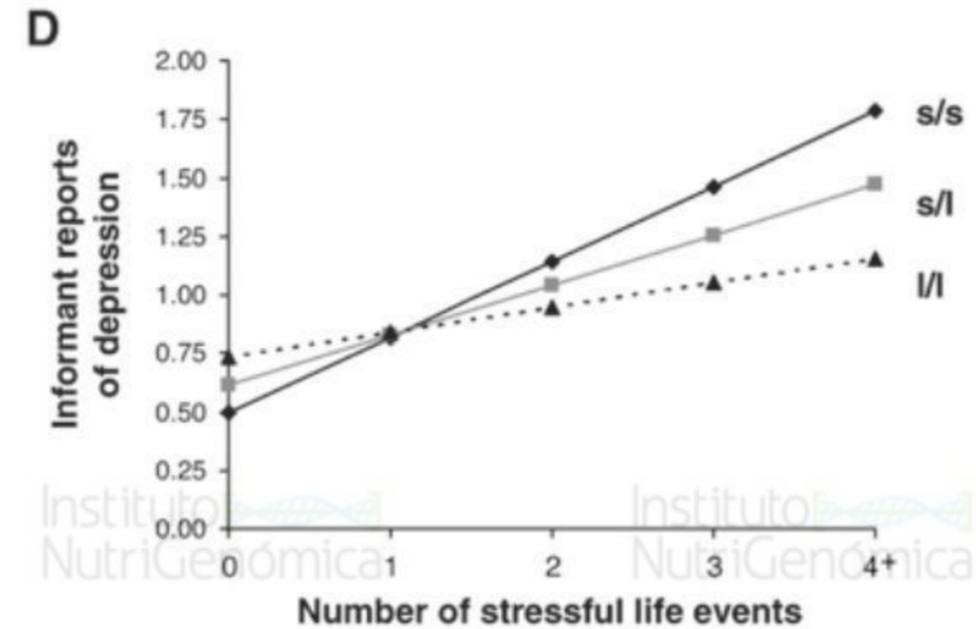
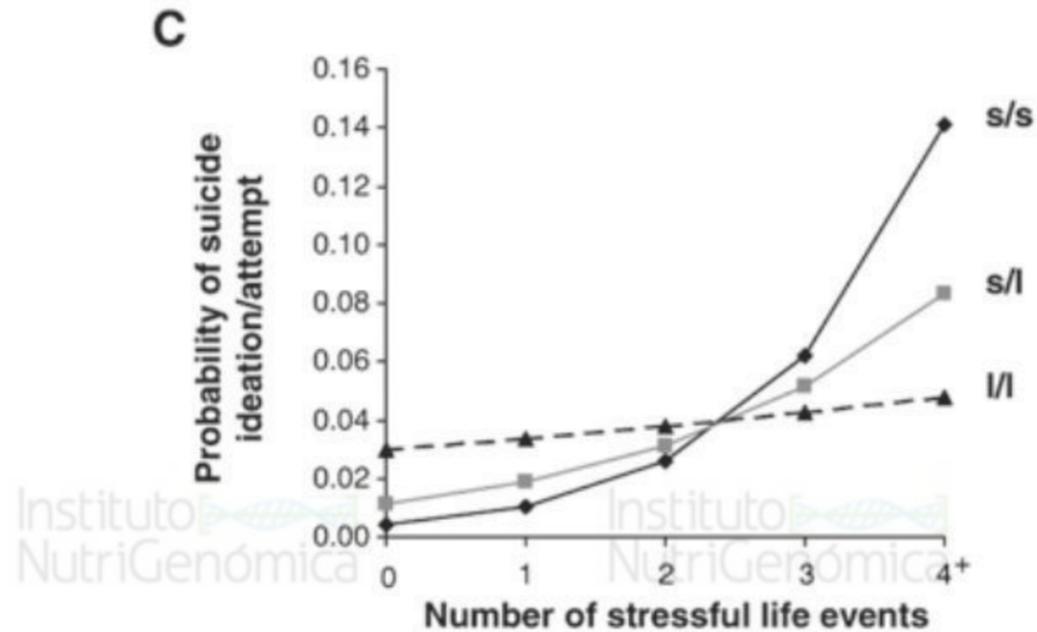
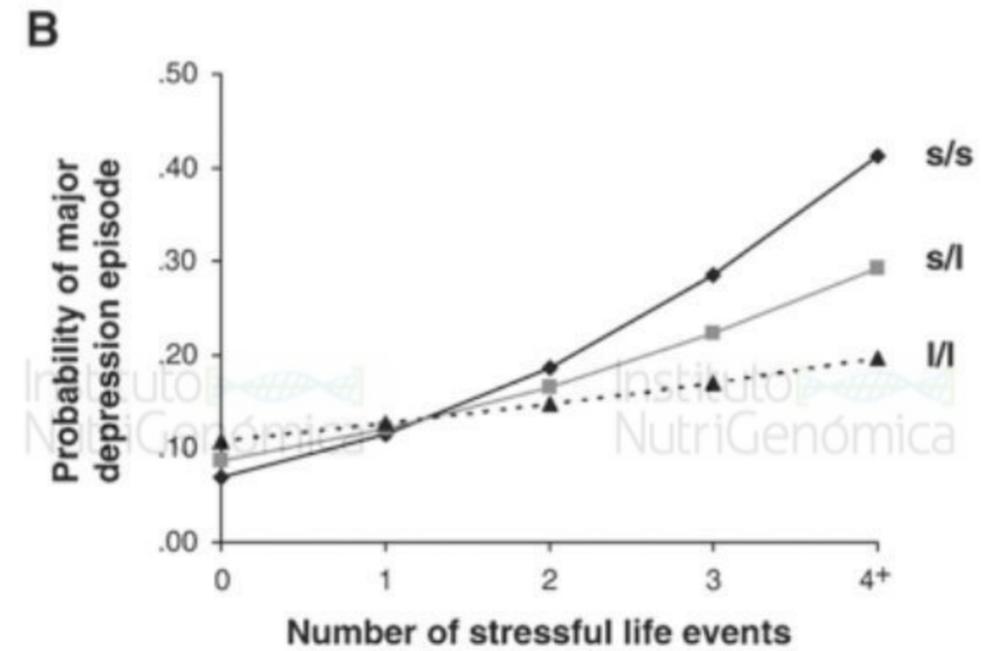
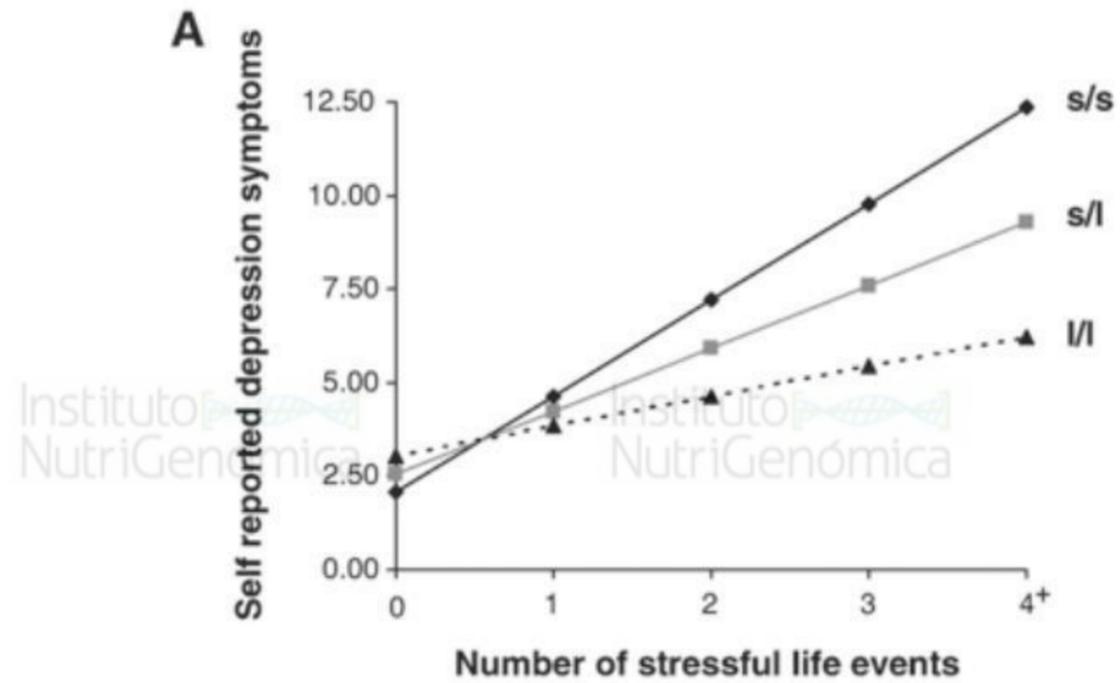
## Gen 5-HTT

La variante S (Short) del polimorfismo del promotor del gen 5-HTT aumenta la desregulación del control emocional de la amígdala por parte del cortex anterior cingulado, provocando una mayor sensibilidad a factores ambientales.

Canli und Lesch, Nature Neuroscience 2007



# Interacción Ambiente-Genética



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

# The sociocultural model of eating pathology

“The sociocultural model of eating pathology posits that **social pressure** to be thin, fosters an internalization of the **thin ideal** and body dissatisfaction, which in turn place individuals at risk for dieting, negative affect, and eating pathology . . .”

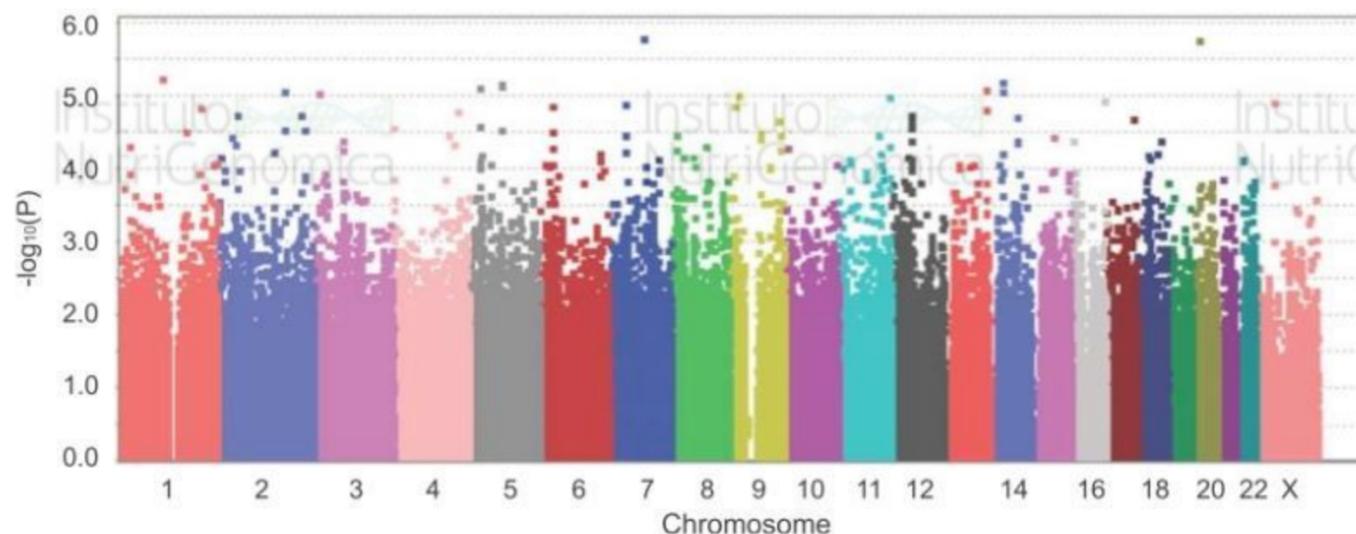
Stice. Psychological bulletin (2002) vol. 128 (5) pp. 825



Procter & Gamble

- Aquellas personas con presencia de la variante S en el gen 5-HTT presentan un mayor riesgo a que la presión social desencadene un TCA.
- Esta predisposición es dependiente del ambiente (interacciona con el ambiente): Si no hubiera presión social, no habría diferencias en el riesgo a TCA entre personas con la variante S o con la variante L.

- Estudios de Genoma Completo (principalmente GWAS)
  - SNP rs533123 del gen OPRD1



**Figure 1** The Manhattan plot of logarithm of  $P$ -values vs genomic coordinates for whole-genome single-nucleotide polymorphism (SNP) markers. GWAS, genome-wide association study.

**Table 1** The list of SNP markers that are most significantly associated with AN ( $P < 1 \times 10^{-5}$ )

<i>Index SNP<sup>a</sup></i>	<i>Locus</i>	<i>Closest gene</i>	<i>SNP-gene distance</i>	<i>MAF (case)</i>	<i>MAF (control)</i>	<i>P-value</i>	<i># additional SNP<sup>b</sup></i>
rs6959888	7q21.13	<i>ZNF804B</i>	0	0.15	0.11	1.63E-06	0
rs17725255	20p11.23	<i>CSRP2BP</i>	39396	0.14	0.11	1.72E-06	0
rs10494067	1p13.3	<i>NTNG1</i>	0	0.03	0.06	5.83E-06	0
rs2383378	14q12	<i>AKAP6</i>	0	0.35	0.41	6.41E-06	2
rs410644	5q14.1	<i>SSBP2</i>	40462	0.41	0.47	6.74E-06	2
rs4479806	5p14.1	<i>CDH9</i>	156926	0.06	0.10	7.79E-06	0
rs957788	13q33.3	<i>FAM155A</i>	0	0.37	0.31	8.11E-06	4
rs830998	2q31.1	<i>LRP2</i>	0	0.23	0.19	8.68E-06	3
rs6782029	3p25.3	<i>VGLL4</i>	0	0.19	0.24	9.04E-06	0
rs512089	9p21.3	<i>ELAVL2</i>	47984	0.28	0.24	9.85E-06	1
rs3808986	11q24.3	<i>APLP2</i>	29217	0.05	0.08	9.92E-06	0

AN, anorexia nervosa; MAF, minor allele frequency; SNP, single-nucleotide polymorphism.

<sup>a</sup>The most significantly associated SNP at each locus.

<sup>b</sup>The number of additional associated SNPs ( $P < 0.01$ ,  $r^2 > 0.5$  with index SNP) at each locus.

## Una vez detectadas las asociaciones... ¿Qué viene después?

- Tratar de determinar las vías causales.
- Determinar las interacciones entre los genes y el medio ambiente.
- Descubrir formas en que se construyen (por ejemplo, los mecanismos de regulación)
- Desarrollar nuevos medicamentos.
- Muy generalmente: darse cuenta de que una buena parte del componente genético de la característica no se explica (¿todavía?)  
Por las asociaciones que se han detectado hasta el momento ...

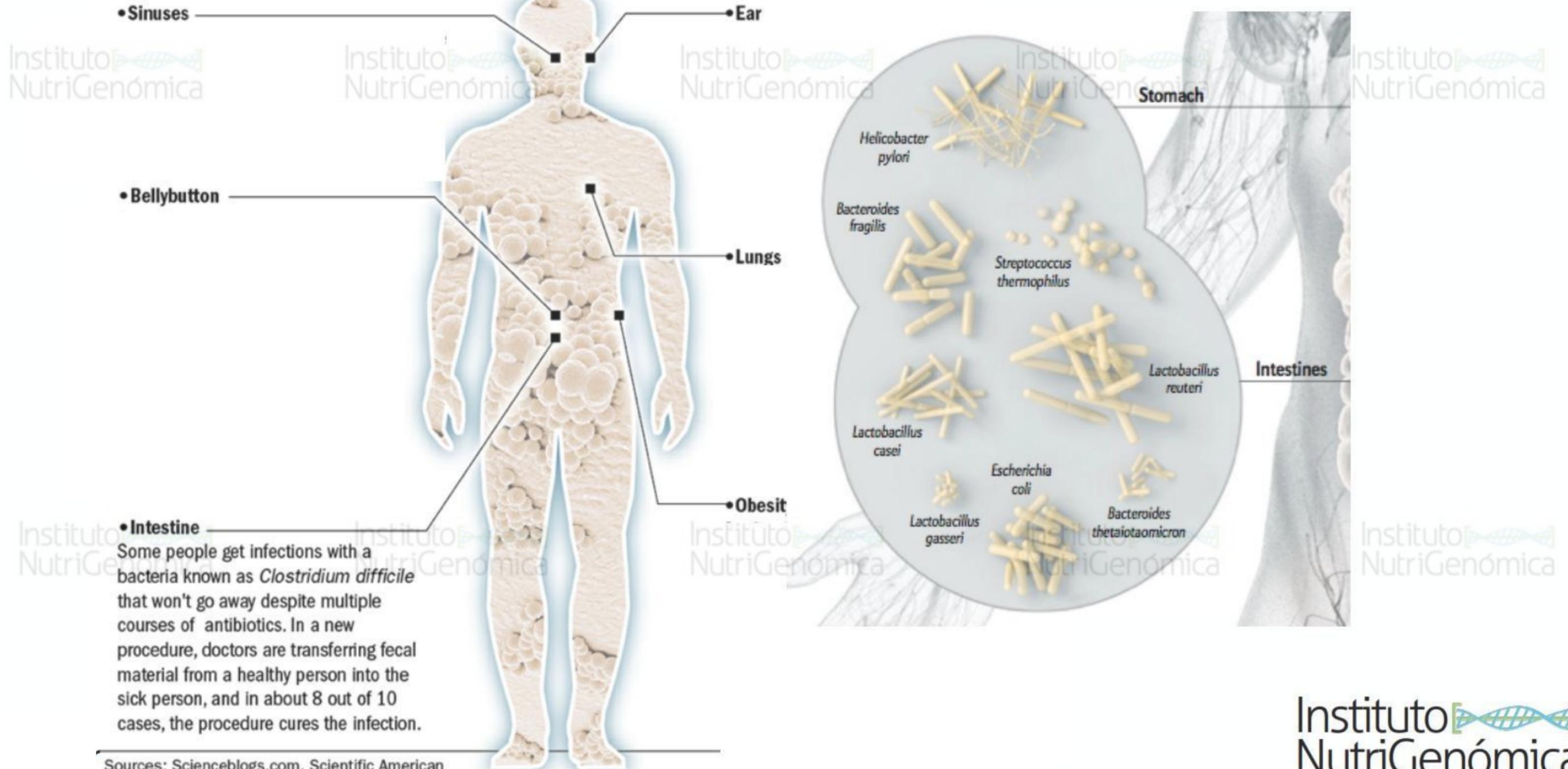
- Los estudios de las bases genéticas de los TCA nos ha permitido saber más acerca de sus mecanismos moleculares.
- Probablemente en su mayoría se dan interacciones complejas tipo gen x gen (epistáticas) y gen x ambiente
- Son modelos probabilísticos más que determinísticos.
- A pesar de los avances, queda una gran proporción de causalidad por explicar.
- El conocimiento de las alteraciones que causan los TCA nos permitirá diseñar nuevas formas de diagnóstico y nuevos tratamientos.

# Eje vísceras-cerebro (Gut-Brain Axis)

## El microbioma humano

### The human microbiome

- The human body has 50 trillion to 100 trillion somatic cells
- There are ten times that many bacterial cells – 500 trillion to 1 quadrillion – living in our bodies.



•Sinuses

•Ear

•Bellybutton

•Lungs

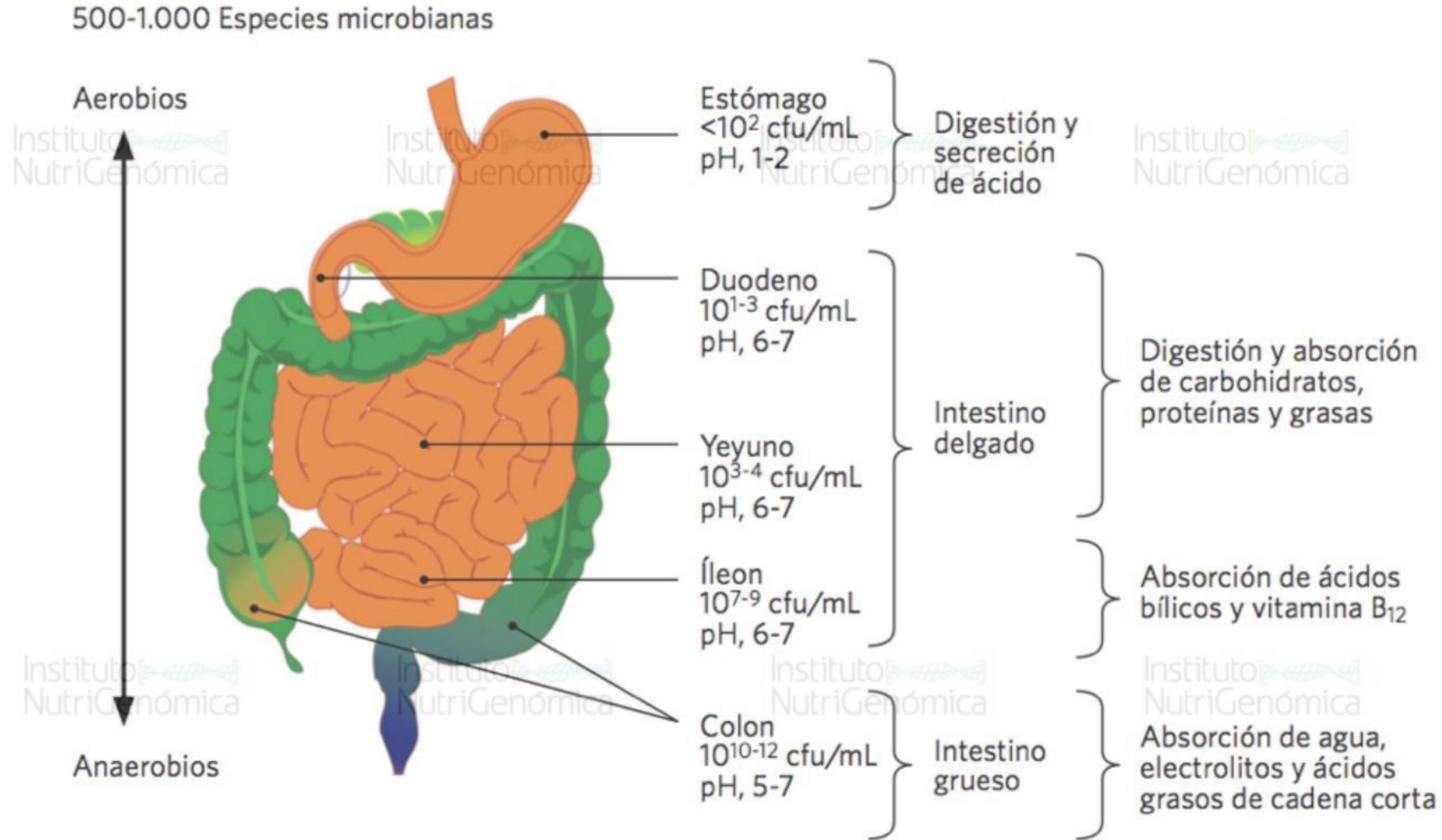
•Intestine

Some people get infections with a bacteria known as *Clostridium difficile* that won't go away despite multiple courses of antibiotics. In a new procedure, doctors are transferring fecal material from a healthy person into the sick person, and in about 8 out of 10 cases, the procedure cures the infection.

•Obesit

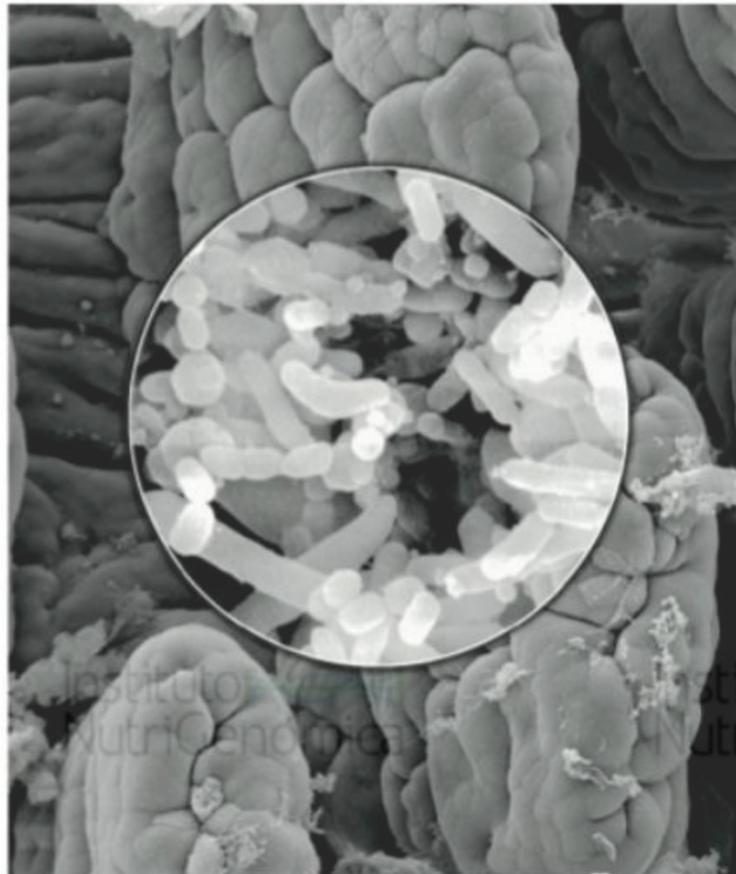
# Eje vísceras-cerebro (Gut-Brain Axis)

## El microbioma humano

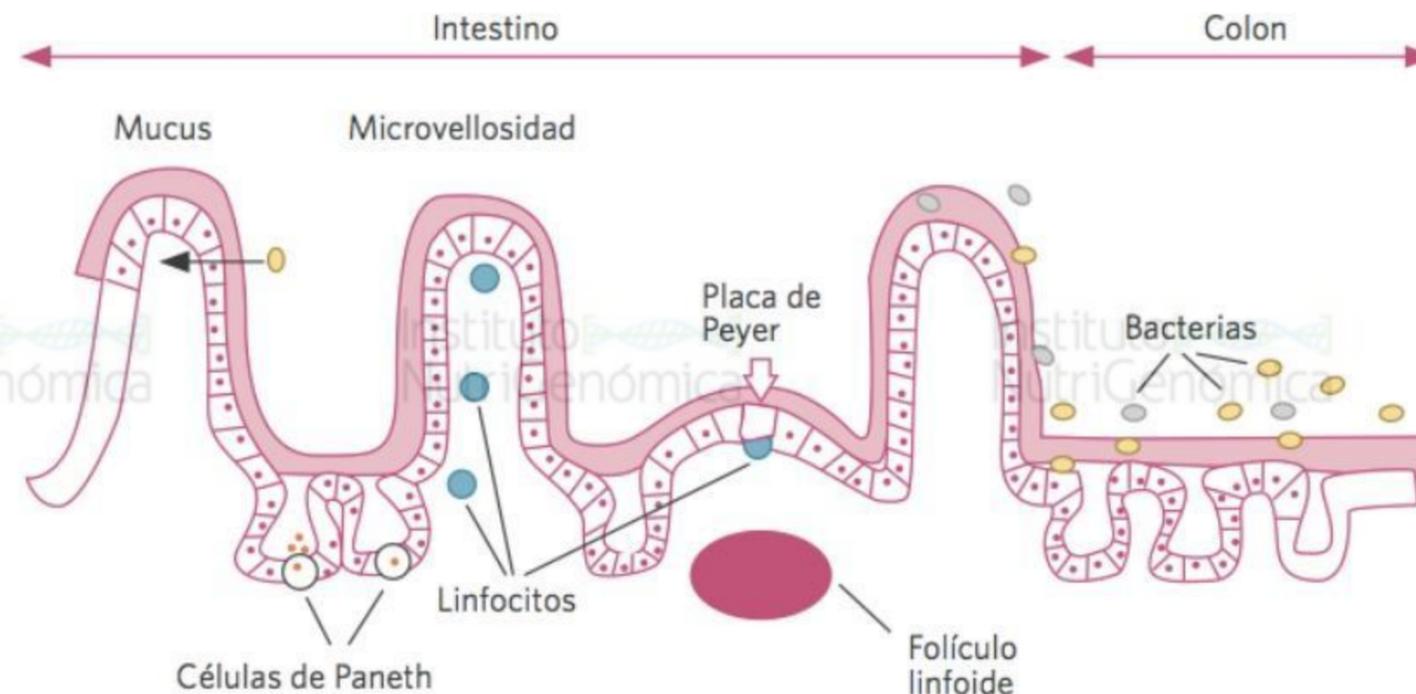


# Eje vísceras-cerebro (Gut-Brain Axis)

El eje vísceras-cerebro hace referencia a la señalización bioquímica que tiene lugar entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso, a menudo con microbiota intestinal, que se han demostrado que desempeñan un papel importante en la función cerebral sano.



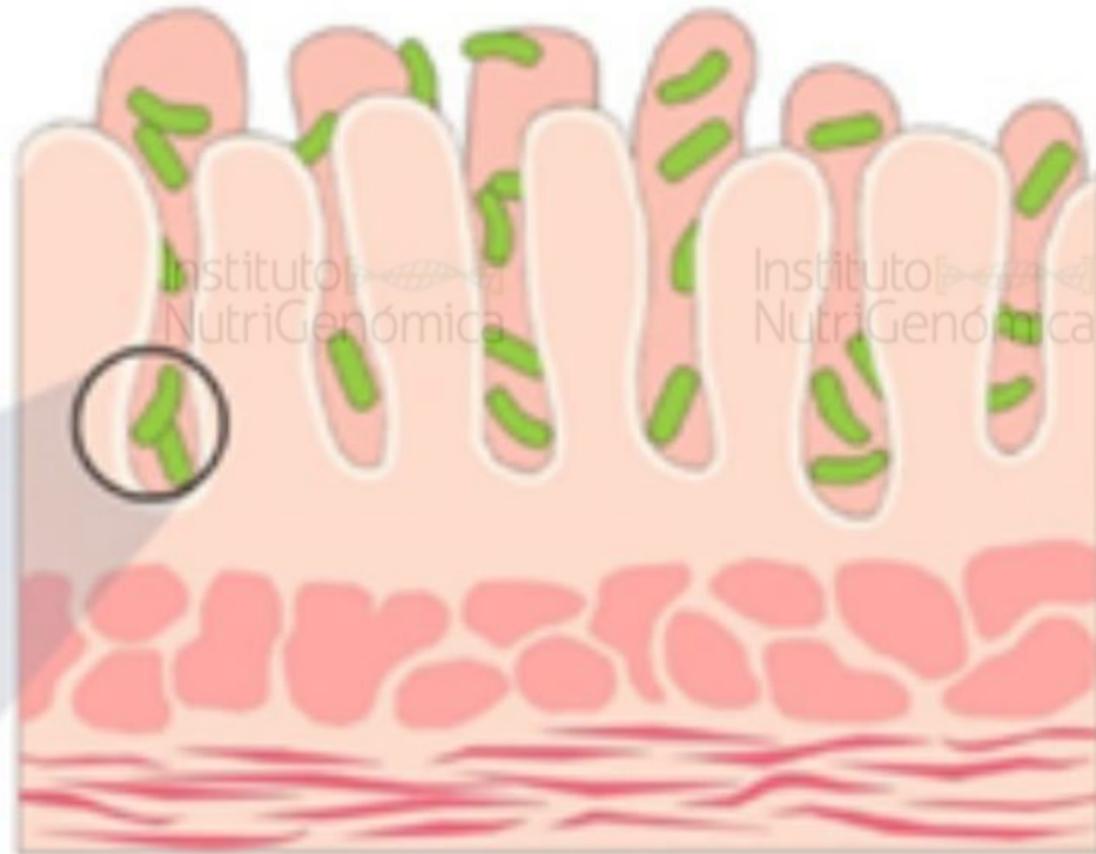
A) Imagen de microscopía electrónica de barrido de *Bacteroides thetaiotaomicron*, una importante bacteria del intestino humano.



# Eje vísceras-cerebro (Gut-Brain Axis)

## Protective Functions

- Pathogen displacement
- Nutrient competition
- Receptor competition
- Production of anti-microbial factors



Commensal  
bacteria

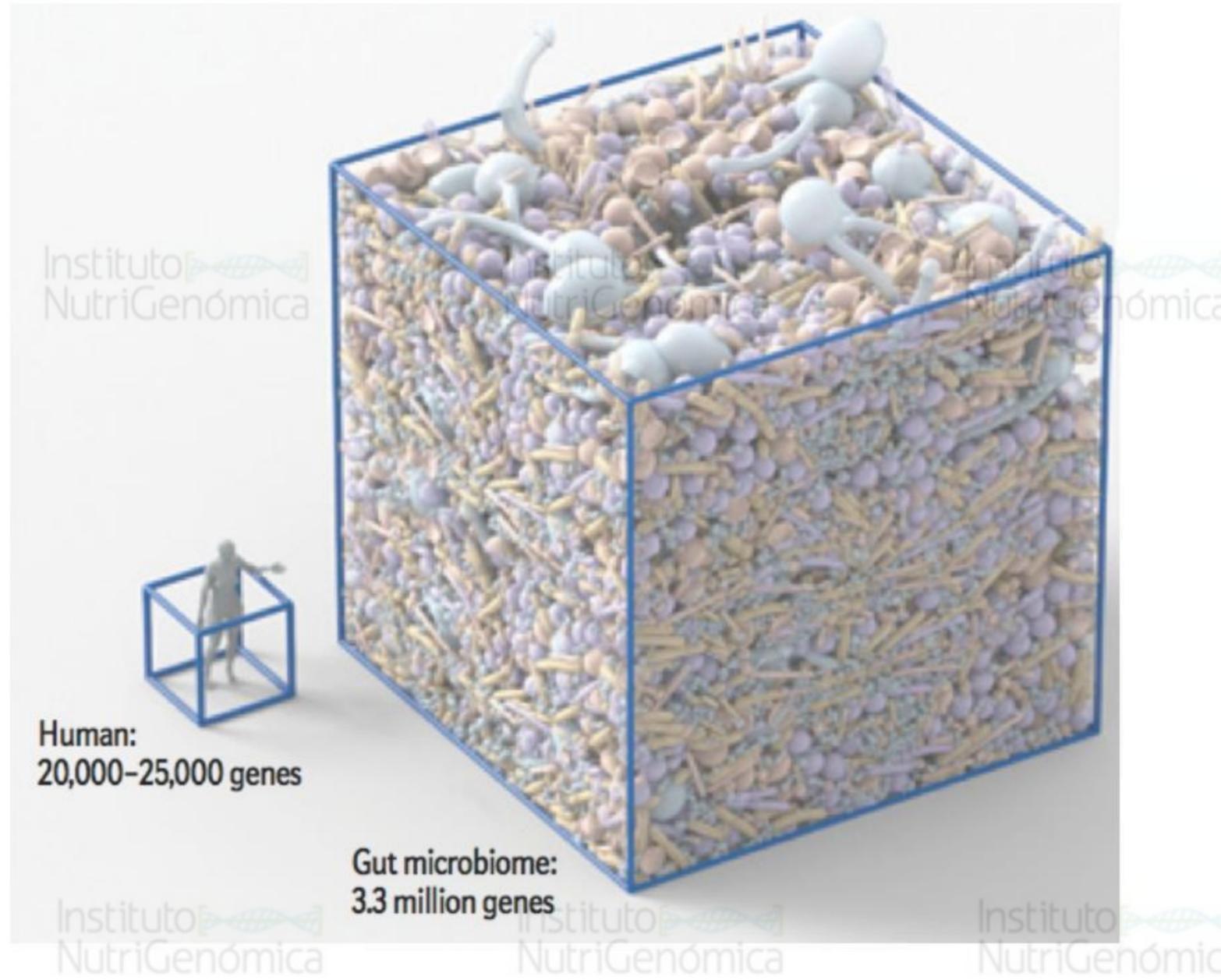
## Structural Functions

- Barrier fortification
- Induction of IgA
- Apical tightening of tight junctions
- Immune system development

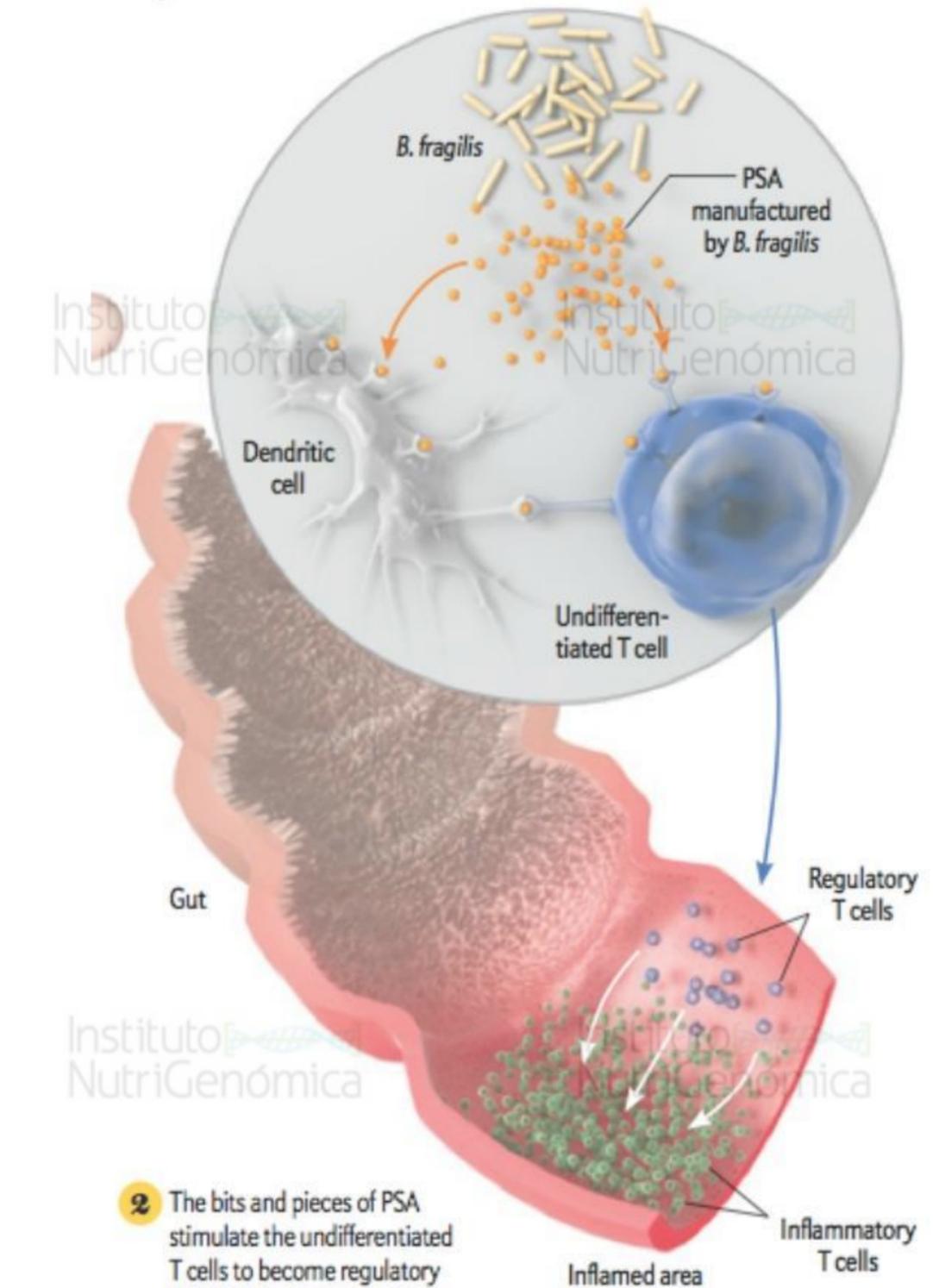
## Metabolic Functions

- Control of epithelial cell differentiation and proliferation
- Metabolism of dietary carcinogens
- Synthesis of vitamins
- Fermentation of non-digestible dietary residue and epithelial-derived mucus
- Ion absorption
- Salvage of energy

# Eje vísceras-cerebro (Gut-Brain Axis)



**1** Immune cells called dendritic cells pick up a molecule called polysaccharide A (PSA) from the *B. fragilis* cells and present it to undifferentiated T cells.



**2** The bits and pieces of PSA stimulate the undifferentiated T cells to become regulatory T cells, which in turn produce substances that tamp down the aggressive efforts of inflammatory T cells.

# Eje vísceras-cerebro (Gut-Brain Axis)

TABLA 5. Enfermedades asociadas con el microbioma

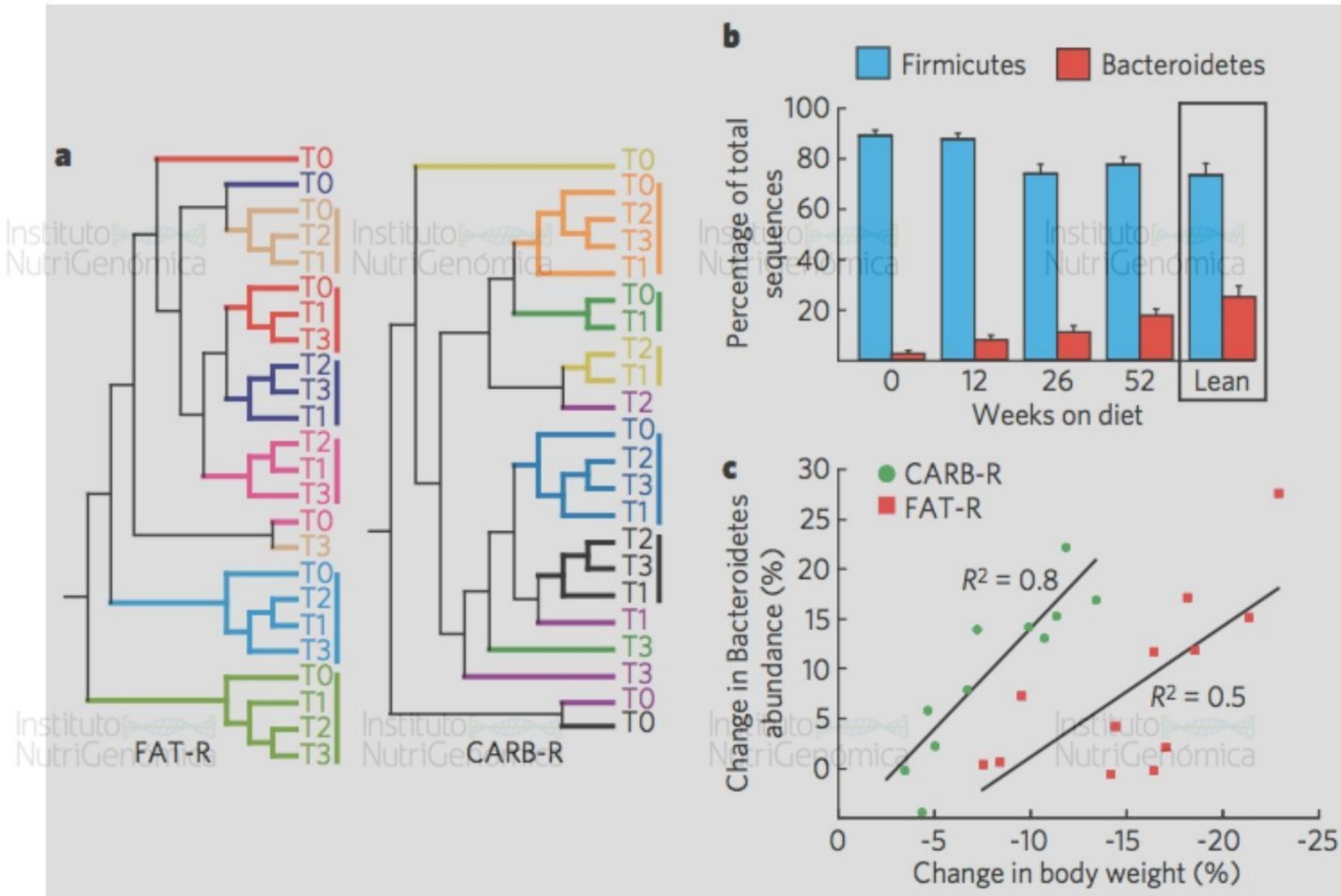
Enfermedad	Dieta de riesgo	Cambios en el microbioma	Cambios en el metagenoma
Obesidad	Elevada en carbohidratos y grasas. Baja en verduras y proteínas.	Aumento de <i>Firmicutes</i> . Descenso de <i>Bacteroidetes</i> .	Alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.
Enfermedades inflamatorias intestinales	Elevada en grasas. Baja en butirato, ácidos grasos omega 3 y antioxidantes.	Aumento de <i>Bacteroidetes</i> y <i>Proteobacteria</i> . Descenso de <i>Firmicutes</i> y <i>Clostridium</i> .	Alteración en el metabolismo del ácido hipúrico, del ácido fórmico y del 4-cresol sulfato.
Cáncer de colon	Elevada en carbohidratos y grasas. Baja en verduras, proteínas, butirato, ácidos grasos omega 3 y antioxidantes.	Aumento de <i>Clostridium</i> . Descenso de <i>Lactobacillus</i> .	Alteración del metabolismo de los sulfuros.
Enfermedades mentales	Baja en butirato, ácidos grasos omega 3 y antioxidantes.	Aumento de <i>Clostridium</i> . Descenso de <i>Lactobacillus</i> .	Alteración del metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta y de la indoleamina 2,3 dioxigenasa.

**TABLA 4. Principales géneros bacterianos encontrados en el microbioma humano, separados por grandes grupos (*Phyla*)**

<b>Grupo Firmicutes</b>	<b>Grupo Bacteroidetes</b>	<b>Grupo Actinobacteria</b>
Faecalibacterium	<b>Bacteroides</b>	Bifidobacterium
Lachnospiraceae	Alistipes	Collinsella
Roseburia	Parabacteroides	Eggerthella
<b>Ruminococcus</b>	<b>Prevotella</b>	Gordonibacter
Otros géneros menores		

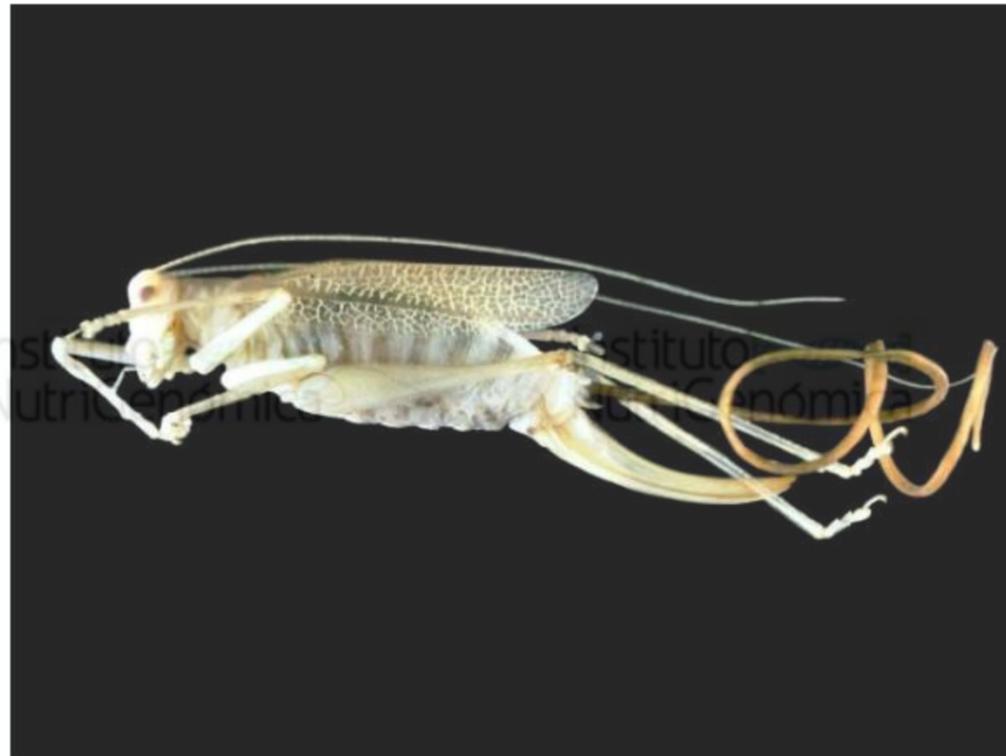
*En color se indican los géneros que determinan los distintos enterotipos.*

# Eje vísceras-cerebro (Gut-Brain Axis)



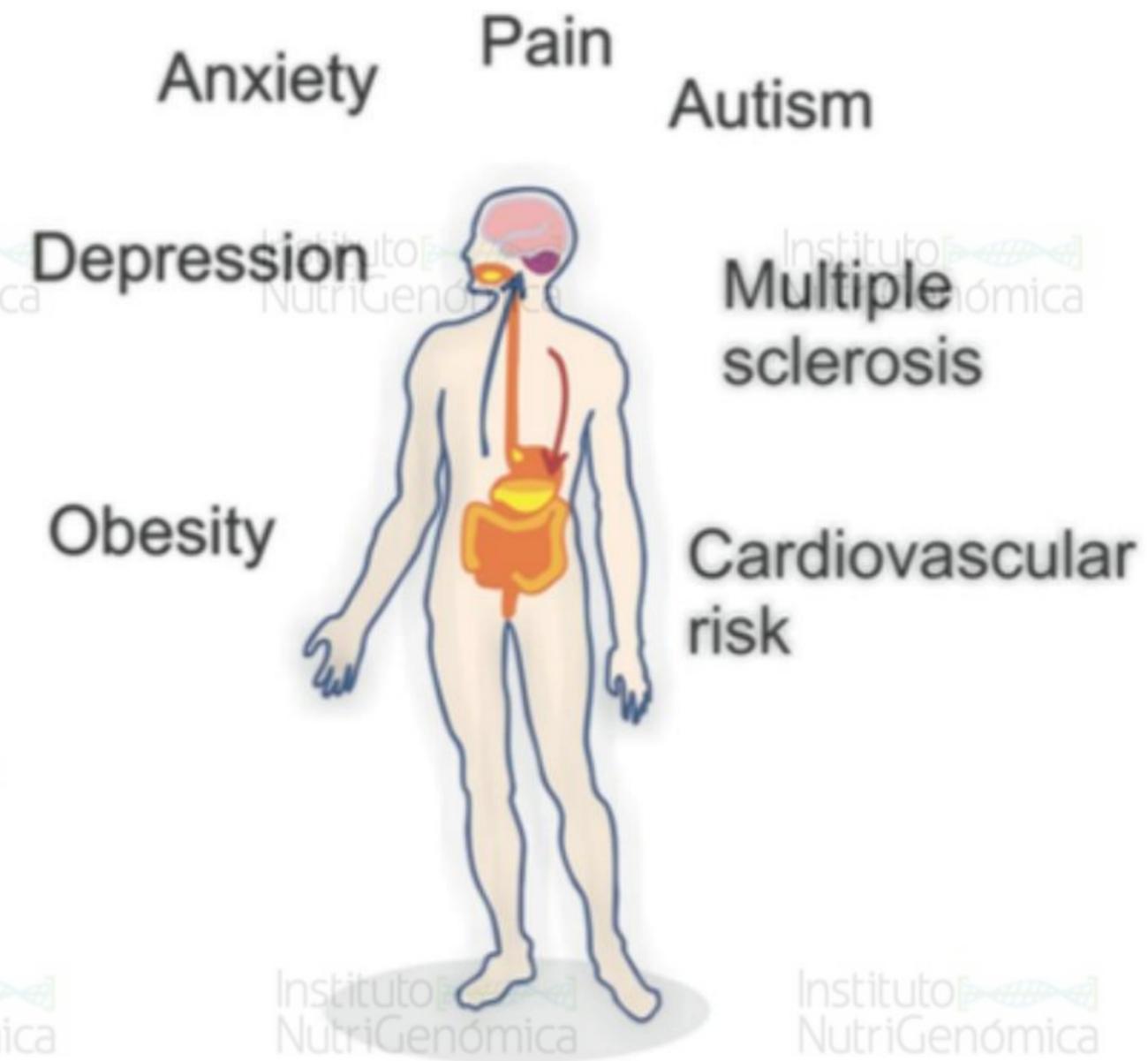
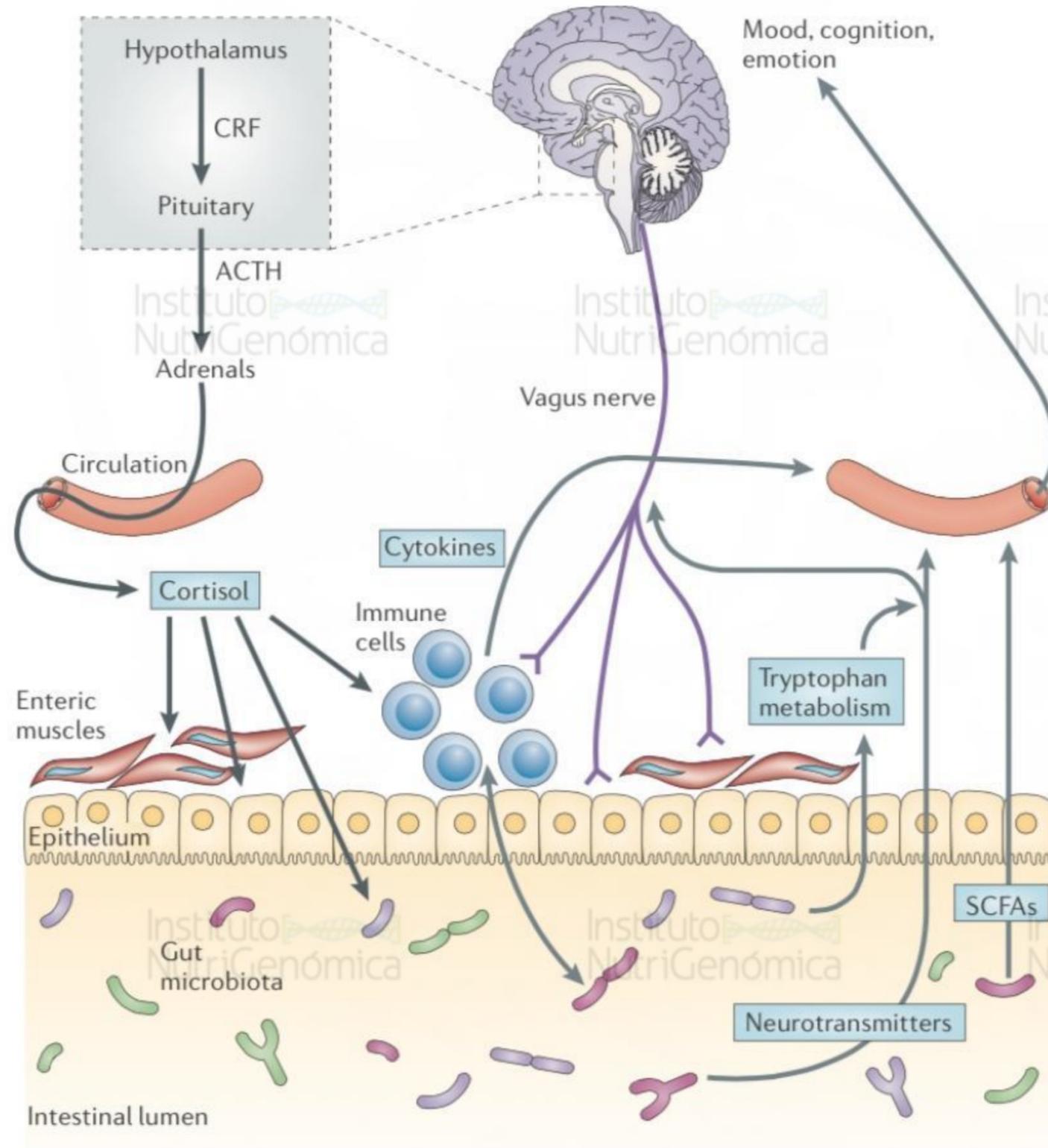
# Eje vísceras-cerebro (Gut-Brain Axis)

La manipulación del comportamiento del anfitrión por parte de su huésped no es nuevo...



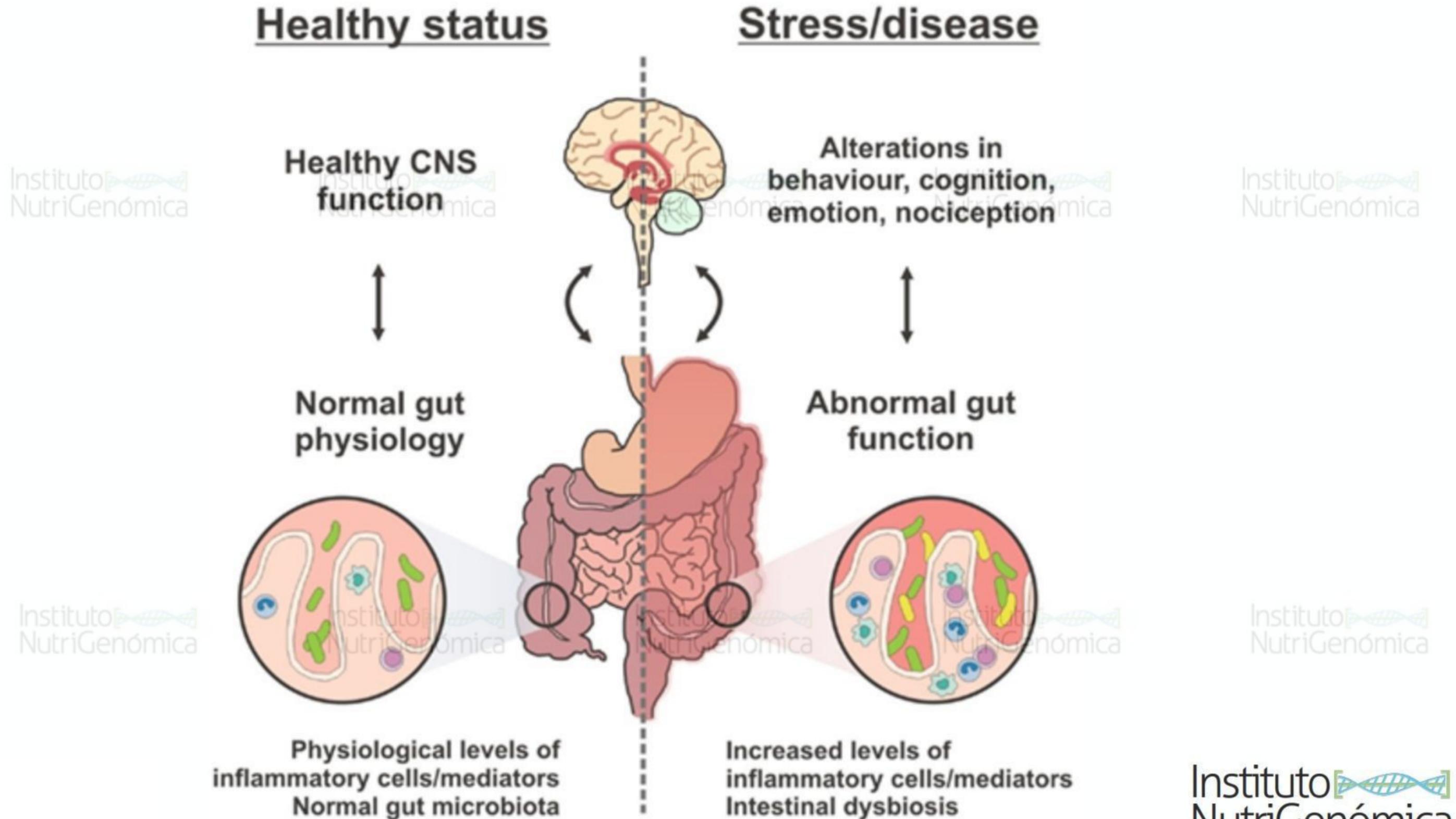
Instituto  
NutriGenómica

# Eje vísceras-cerebro (Gut-Brain Axis)



Mind altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Cryan et al, 2012.

# Eje vísceras-cerebro (Gut-Brain Axis)



- Nuestra biología desempeña un papel importante en el comportamiento humano.
- Las emociones (tanto conscientes como inconscientes) tienen un papel muy importante a la hora de definir nuestro estado de ánimo.
- Estas emociones están moduladas no sólo por factores intrínsecos (biológicos), sino también por factores ambientales, como por ejemplo la alimentación, a través de terceros (microbioma).
- El conocimiento de todos los factores, tanto conscientes como inconscientes, que modulan nuestra felicidad, es la base de una felicidad plena.

Instituto   
NutriGenómica

# Tema 6

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

# Conducta, genes y nutrición

---

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica

Instituto   
NutriGenómica