

Tema 9

Nutrigenómica de enfermedades complejas

1. Introducción a las enfermedades complejas
2. Enfermedades cardiovasculares
3. Cáncer
4. Obesidad

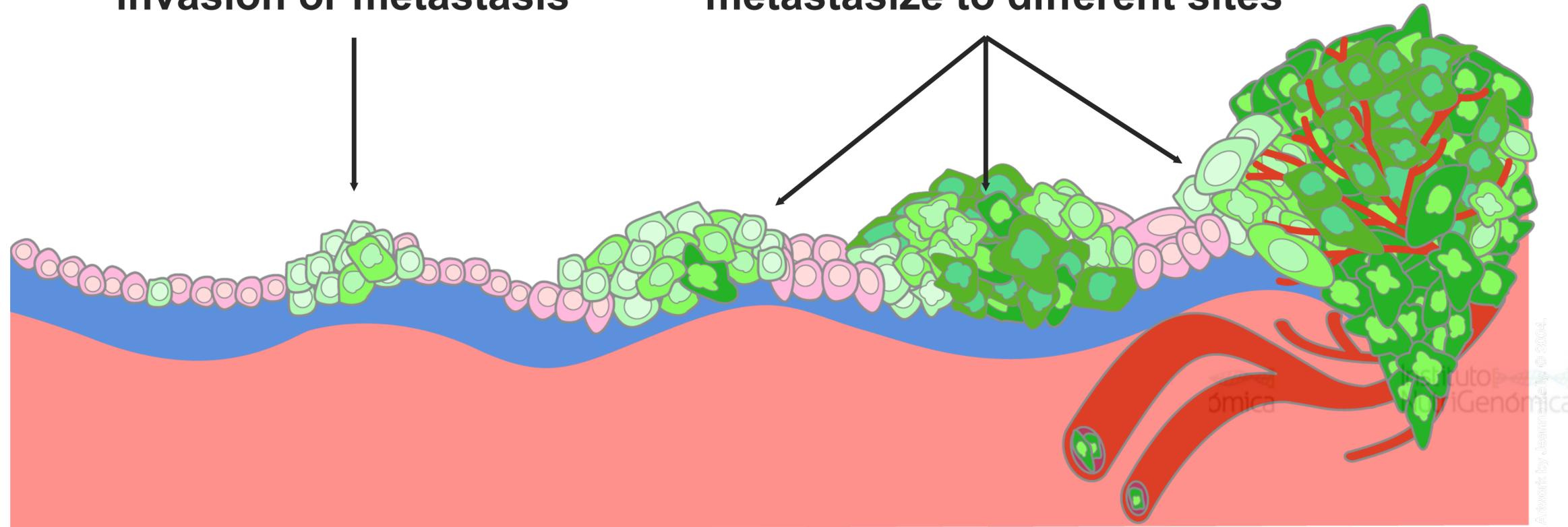
Genotipo es la suma total de nuestra constitución genética:
= Lo que podemos ser (nuestro potencial)

Fenotipo es la expresión de la información codificada en el genotipo:
= Lo que somos y seremos (dependiente del ambiente)

Cancer tends to involve multiple mutations

Benign tumor cells grow only locally and cannot spread by invasion or metastasis

Malignant cells invade neighboring tissues, enter blood vessels, and metastasize to different sites



Time

Mutation inactivates suppressor gene

Cells proliferate

Mutations inactivate DNA repair genes

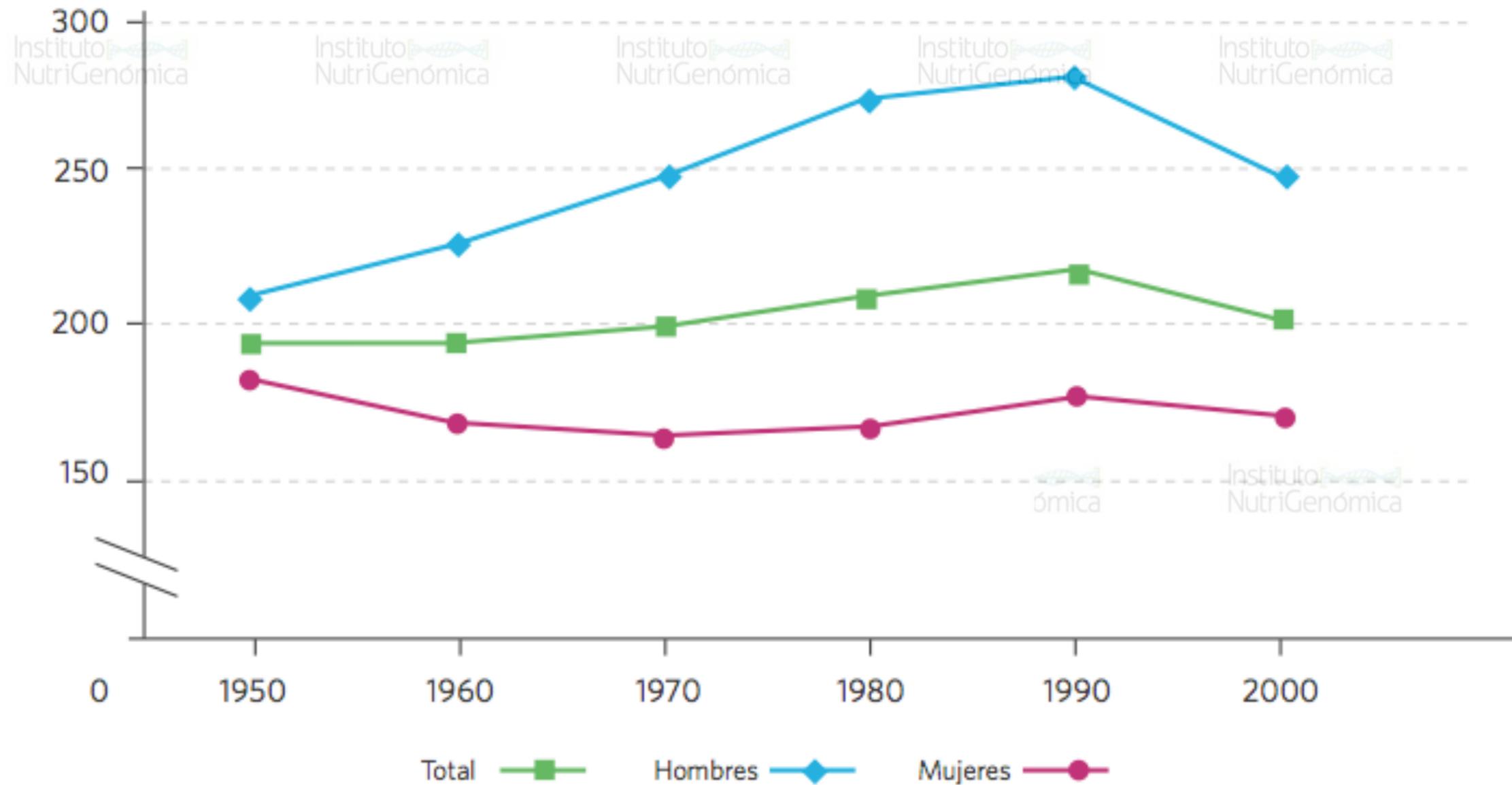
Proto-oncogenes mutate to oncogenes

More mutations, more genetic instability, metastatic disease

Introducción a las enfermedades complejas

Medicina preventiva

GRÁFICO 5. Tasa de mortalidad por cáncer en los Estados Unidos (1950-2000) sobre una población de 100.000 personas



Fuente: Center of Disease Control and Prevention (CDC).

Medicina preventiva

上医医未病之病

中医医将病之病

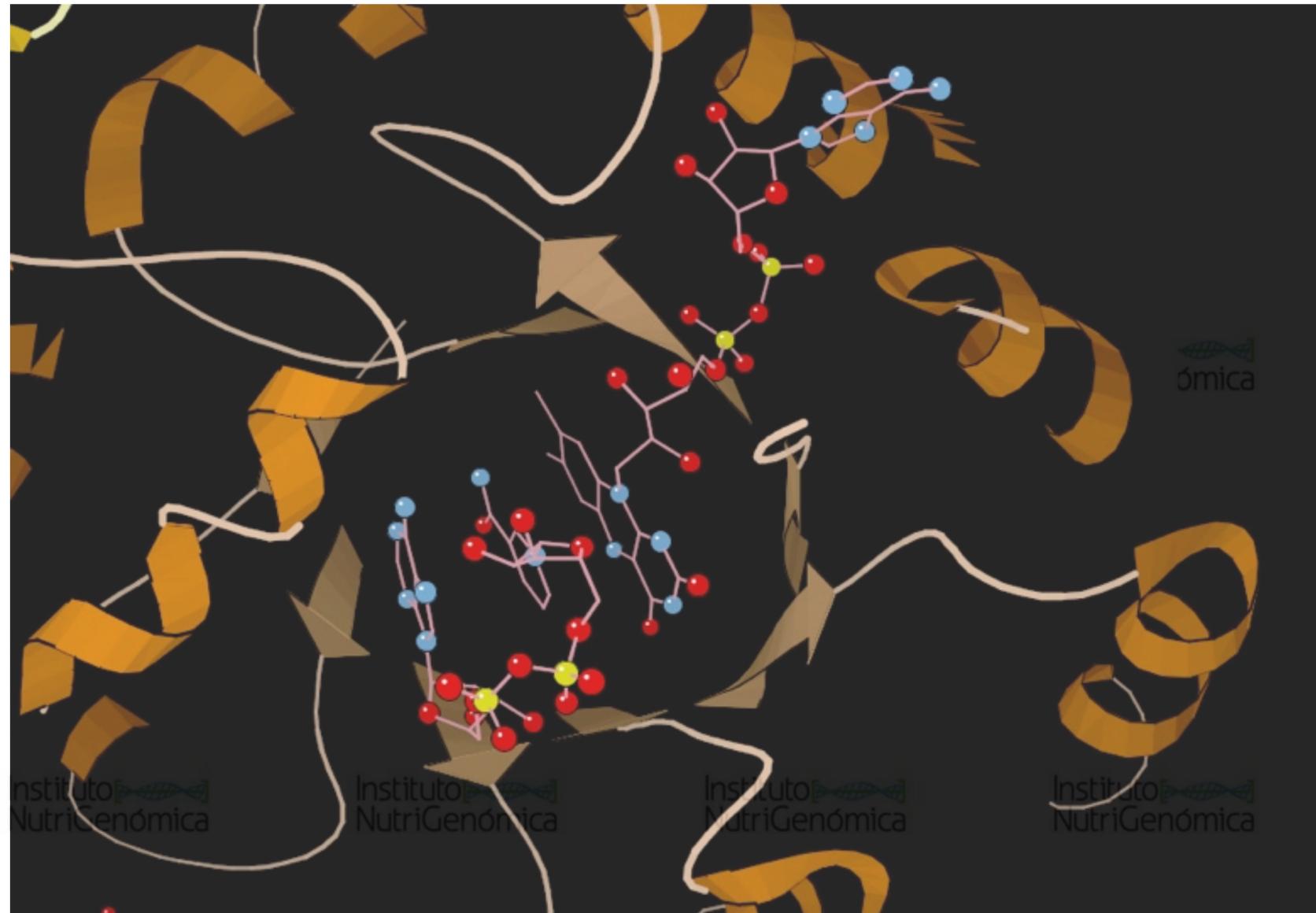
下医医已病之病

~ 黄帝内经 ~

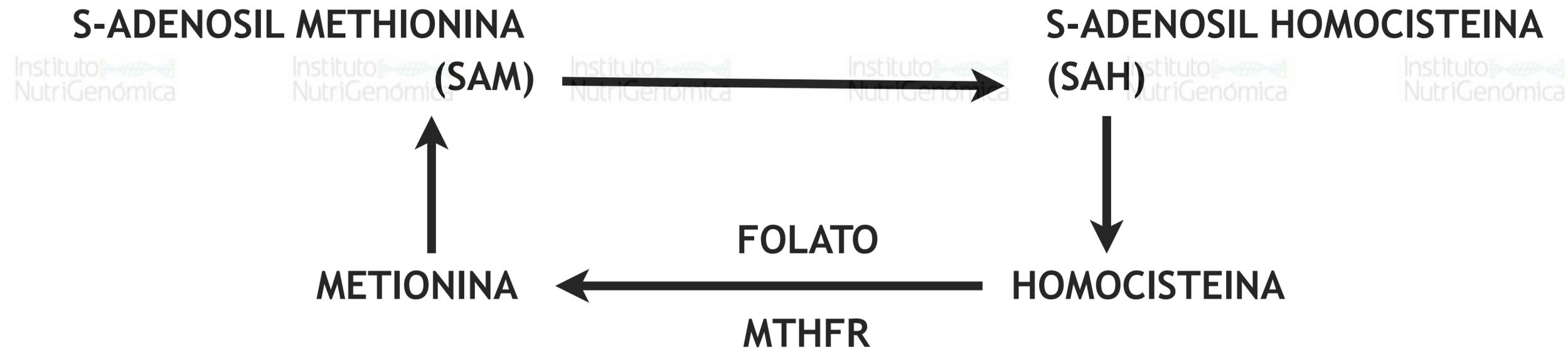
“Superior Doctors Prevent the Disease.
Mediocre Doctors Treat the Disease Before Evident.
Inferior Doctors Treat the Full Blown Disease.”

-Huang Dee: Nai - Ching (2600 B.C. 1st Chinese Medical Text

5-10-Metilen Tetra Hidro Folato Reductasa (MTHFR)



Folato y enfermedades cardiovasculares

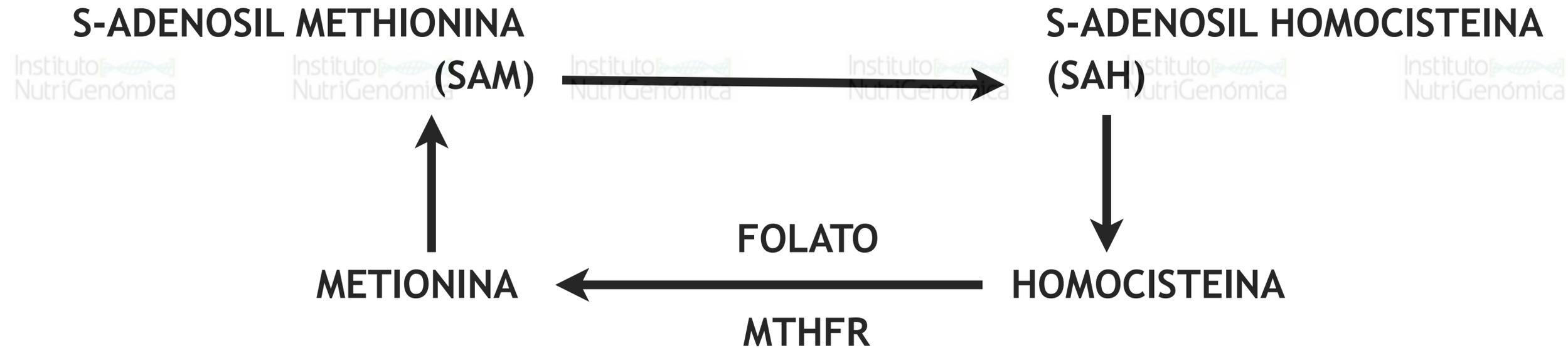


La variante 677C>T (Rs1801133), situada en el exón 5 del gen MTHFR provoca un cambio de un aminoácido de la proteína que da lugar a una proteína termolábil con una reducida capacidad enzimática (de alrededor del 30%).

Sus efectos son:

- Elevada concentración de homocisteína
- Bajos niveles de metilación
- Activación génica general
- Riesgo más elevado de enfermedades cardiovasculares

Folato y enfermedades cardiovasculares



La variante 677C>T (Rs1801133), situada en el exón 5 del gen MTHFR provoca un cambio de un aminoácido de la proteína que da lugar a una proteína termolábil con una reducida capacidad enzimática (de alrededor del 30%).

El folato de la dieta ayuda a compensar esta disminución de la actividad enzimática, permitiendo llegar incluso a niveles de actividad del 100%.

Folato y enfermedades cardiovasculares

Rs1801133

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

CC	Riesgo normal
CT	Riesgo a diversas enfermedades, entre ellas x1.2 a cancer
TT	Riesgo a diversas enfermedades, entre ellas x1.5 a cancer

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

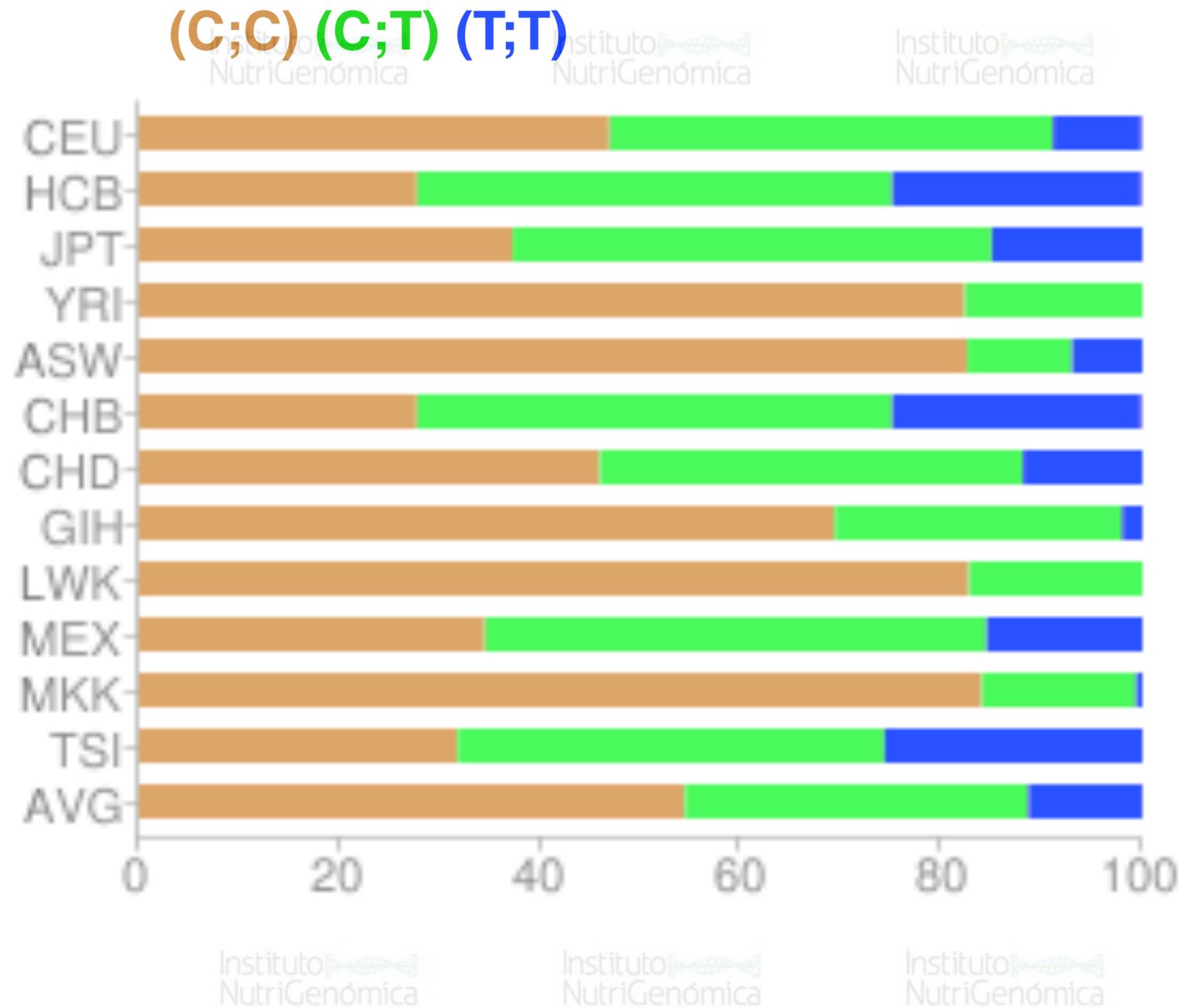
Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Enfermedades cardiovasculares

Folato y enfermedades cardiovasculares



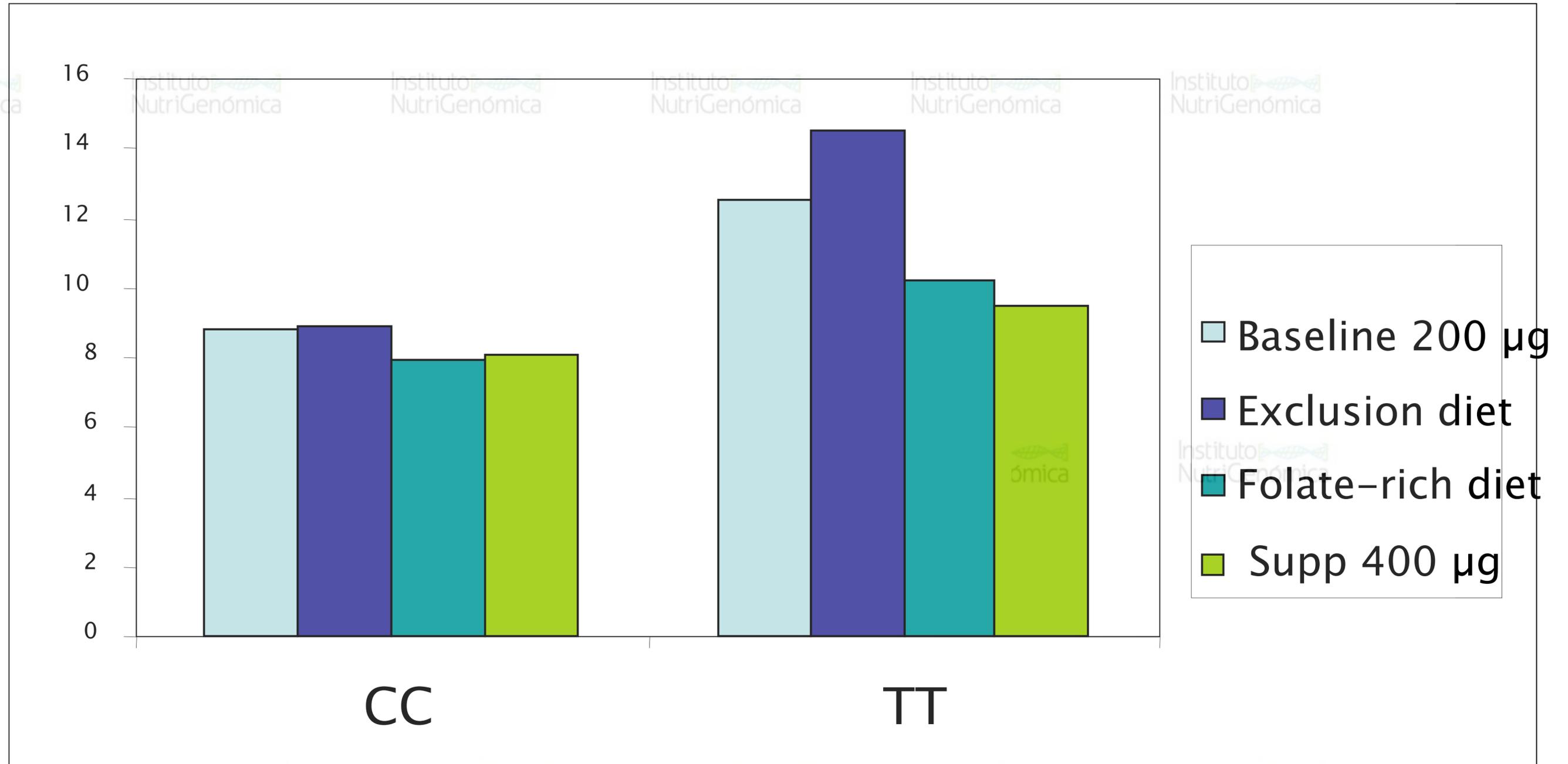
Distribución geográfica del SNP (norte-sur):

- TT Frecuencia en Norte Europa \approx 10%
- TT Frecuencia en Sur Europa \approx 20-30%

Ligado a un aumento de la homocisteína y del riesgo cardiovascular.

Folato y enfermedades cardiovasculares

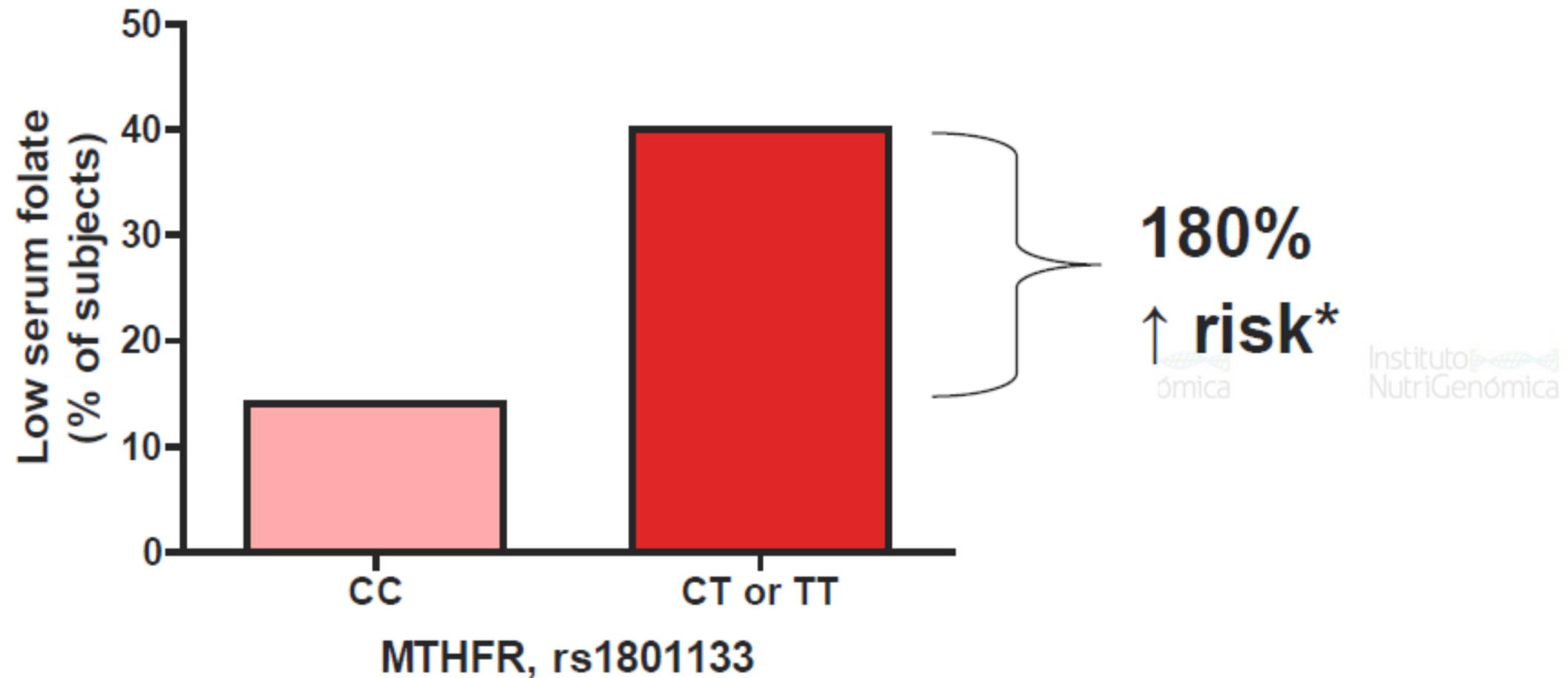
Homocisteína



Ashfield-Watt AJCN 2002

Folato y enfermedades cardiovasculares

Frequency (%) of subjects who had low serum folate after repletion with 400 mcg/day of daily folate equivalents, by *MTHFR* genotype

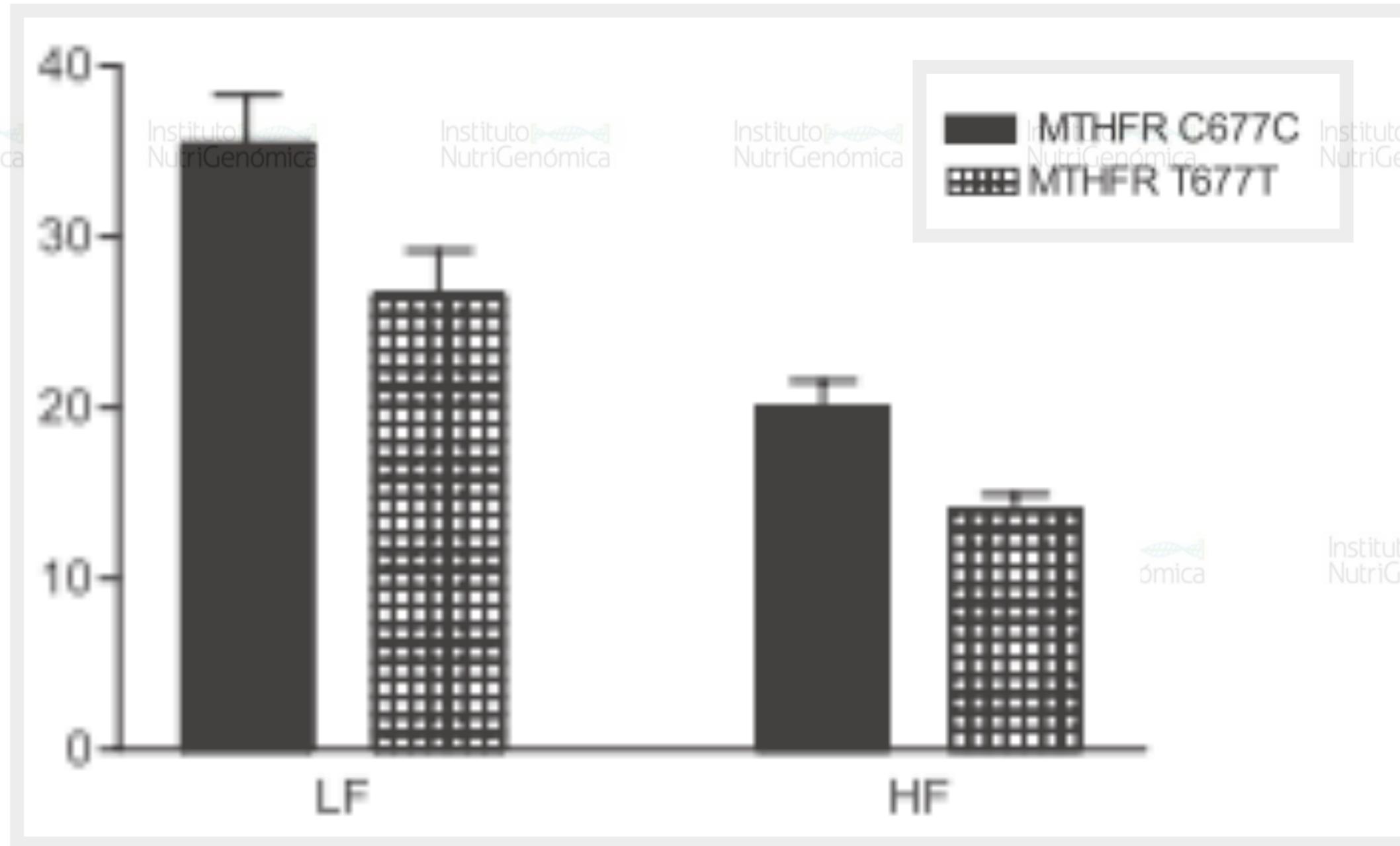


* Relative risk of low serum folate for those with the risk variant (CT or TT genotype) compared to those with the CC genotype.

Guinotte et al. J. Nutr. 2003;133:1272-1280.

Folato y ADN

Daño ADN



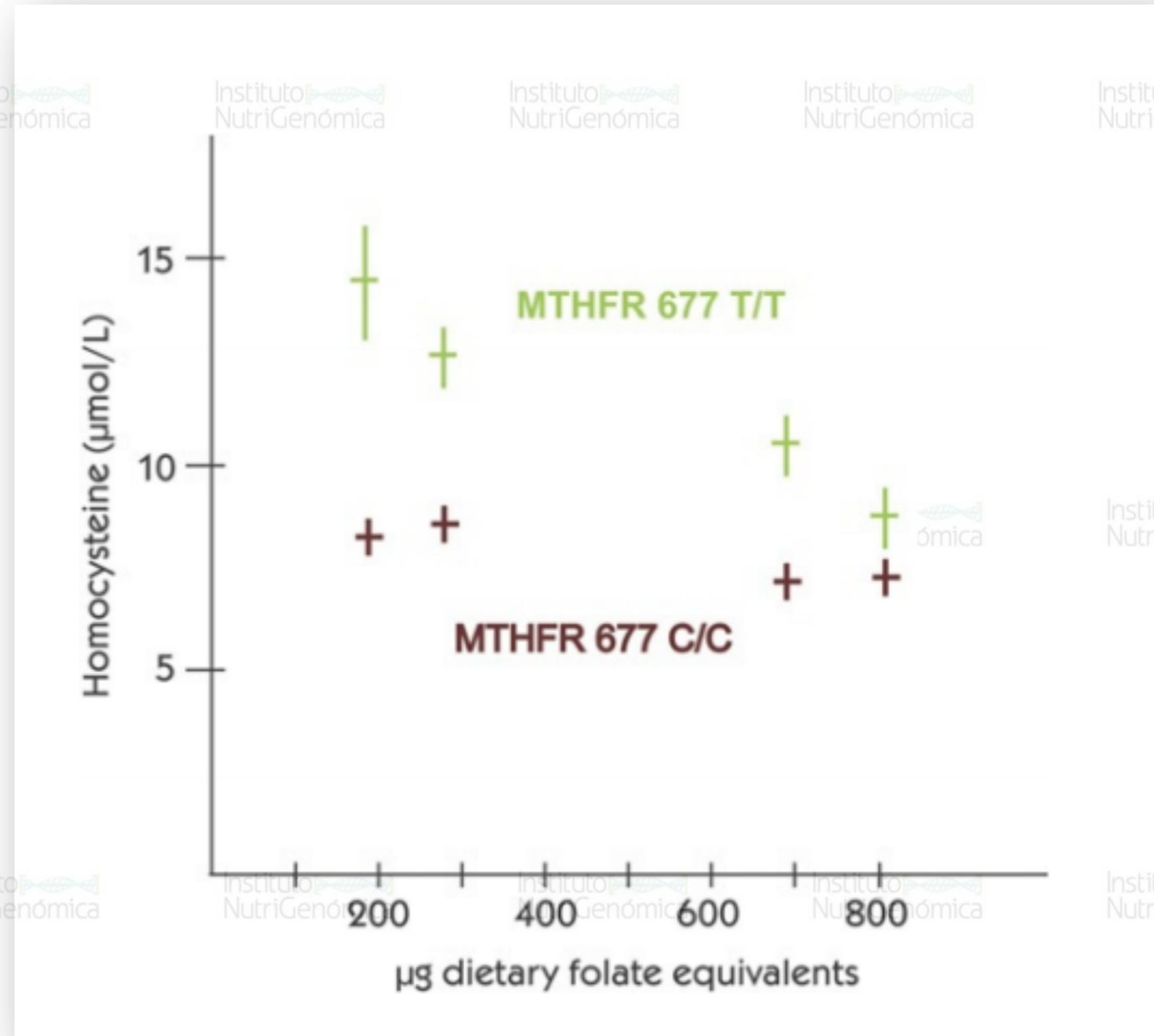
Concentración ácido fólico

Fenech., M., Mutagenesis vol. 20 no. 4 pp. 255–269, 2005

Enfermedades cardiovasculares

Folato y enfermedades cardiovasculares

Recomendación
genotipos TT:
Consumir al menos
la CDR de 400 μg de
folato.
Óptimo 600-800 μg



Enfermedades cardiovasculares

Folato - RDAs

	AGE	Calcium	Vit.B₆	Vit.B₁₂	Vit.C	Folic Acid	Vit.A (R.E.)	Vit.D
	(yrs)⁽¹⁾	(mg)	(mg)⁽¹¹⁾	(µg)	(mg)	(µg)	(µg)⁽¹³⁾	(µg)⁽¹⁵⁾
Male	18-29	1000	1,5	2	60	400	700	0-10
	30-59	800	1,5	2	60	400	700	0-10
Female	18-29	1000	1,1	2	60	400	600	0-10
	30-59	800	1,1	2	60	400	600	0-10

With the identification of polymorphisms, or common mutations, in vitamin metabolism, large percentages of the population may have higher requirements for specific vitamins.

Prof Rima Rozen, American Journal of Clinical Nutrition, August, 2002

Recomendaciones dietéticas para personas con variante de riesgo en gen MTHFR

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Verduras, sobre todo de hoja verde: escarola, espinacas, espárragos, endibias, rábanos, col, lechuga, coliflor, judía verde ...

Frutas carnosas: melón, naranja, grosella, fresones, frambuesas, moras ...

Legumbres: soja, judía blanca, garbanzos, guisantes.

Cereales: pan integral, arroz, cereales de desayuno

ómica

Instituto
NutriGenómica

Leche y Quesos (tiene pequeñas cantidades pero muy aprovechable).

Hígado, huevos y patés de todo tipo.

Frutos secos: avellanas, cacahuetes, nueces, ... y también aguacates.

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

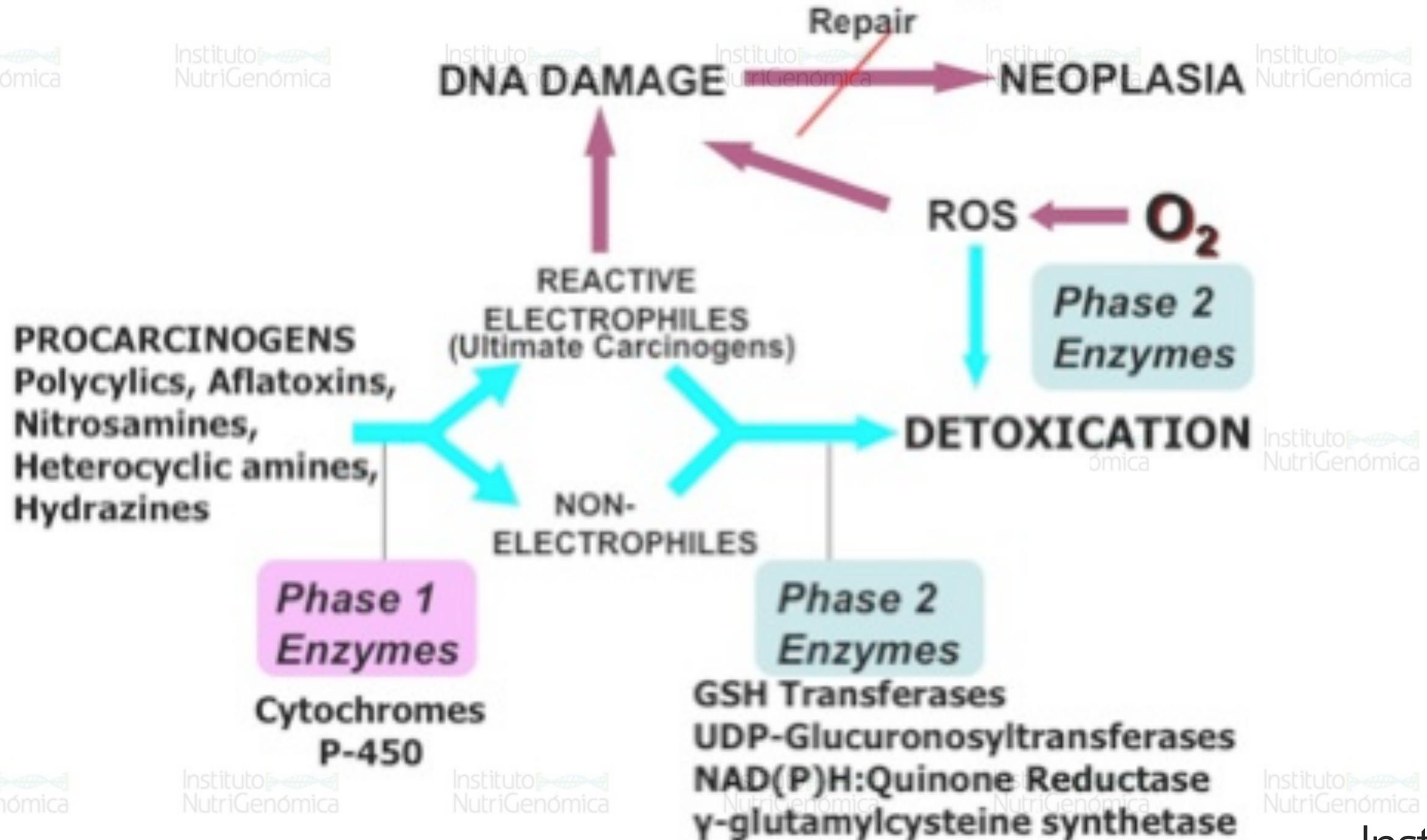
Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

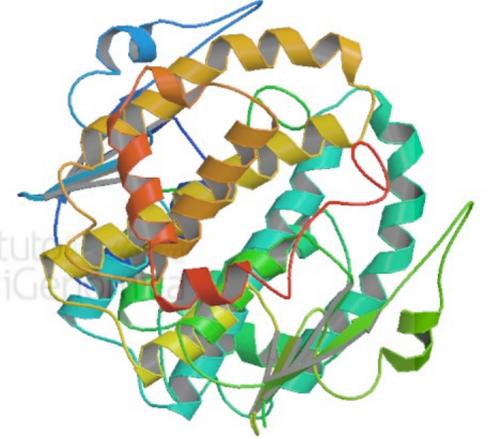
Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Role of Metabolism in Carcinogenesis



GSTM1 & GSTT1



- Su presencia - ausencia es muy polimórfica:

GSTM1: Glutathione S-transferase M1

50% de la población no tienen copia activa del gen (variante “null”, sin actividad)

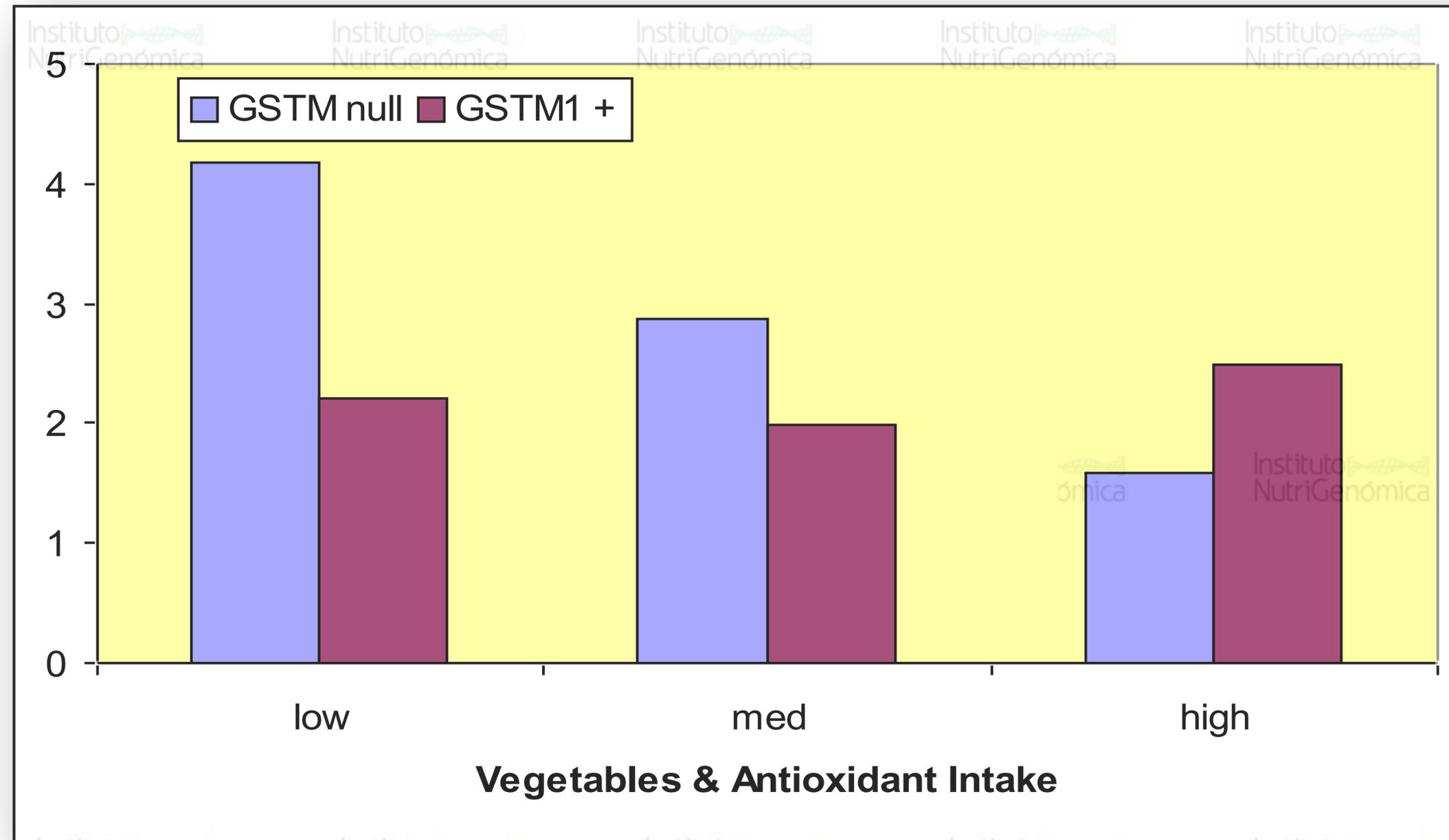
GSTT1: Glutathione S-transferase T1

50% de la población no tienen copia activa del gen (variante “null”, sin actividad)

- Esta variación genética (“null”) puede determinar la susceptibilidad de sus portadores a toxinas y carcinógenos, así como la toxicidad y eficacia de ciertos fármacos.
- En concreto las variantes “null” se conocía hace tiempo que estaban asociadas a una mayor susceptibilidad a padecer determinados tipos de cáncer.

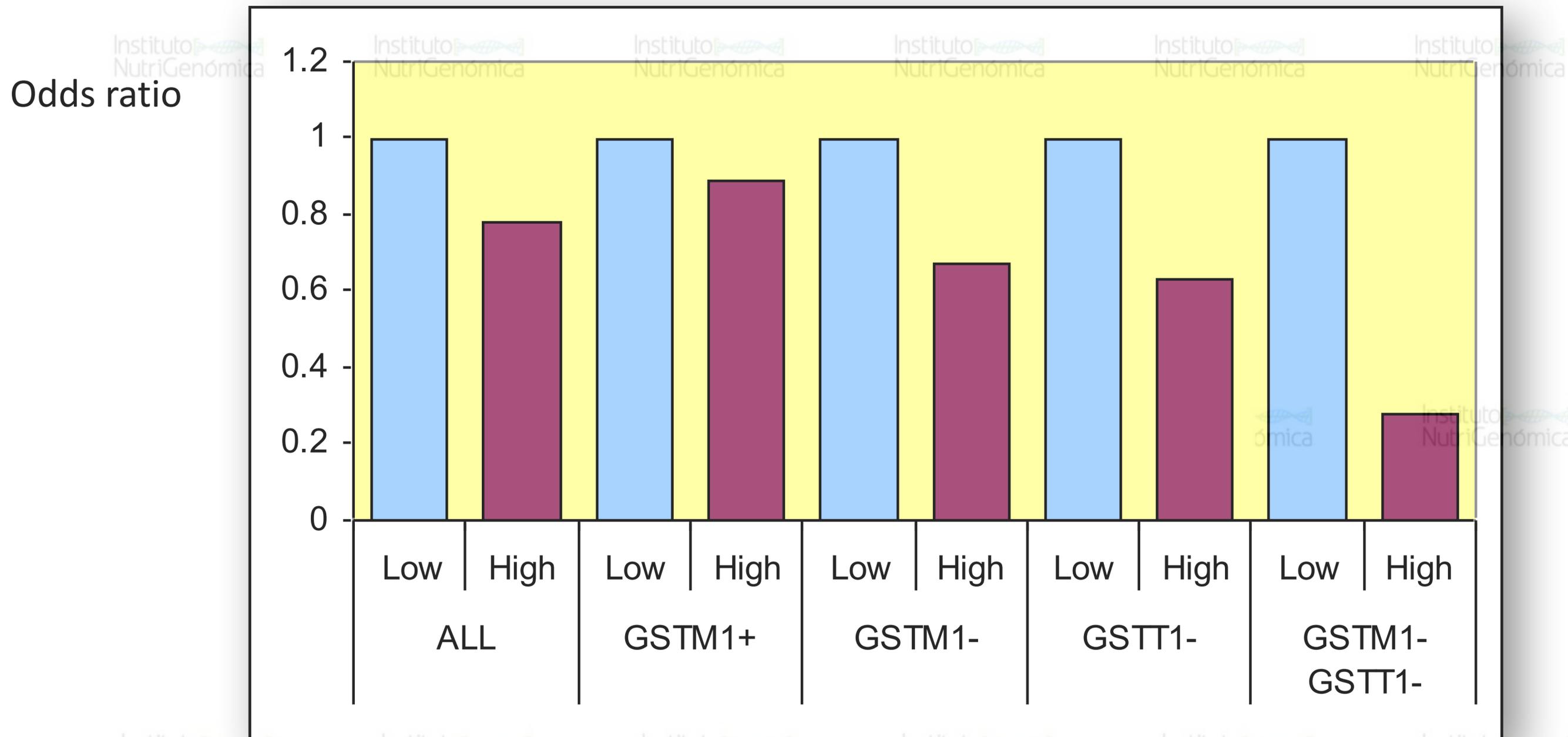
GSTM1 & GSTT1

**DNA
ADDUCTS
(per 10*9
nucleotides)**



Palli et. al., Carcinogenesis. 2004 Apr;25(4):577-84

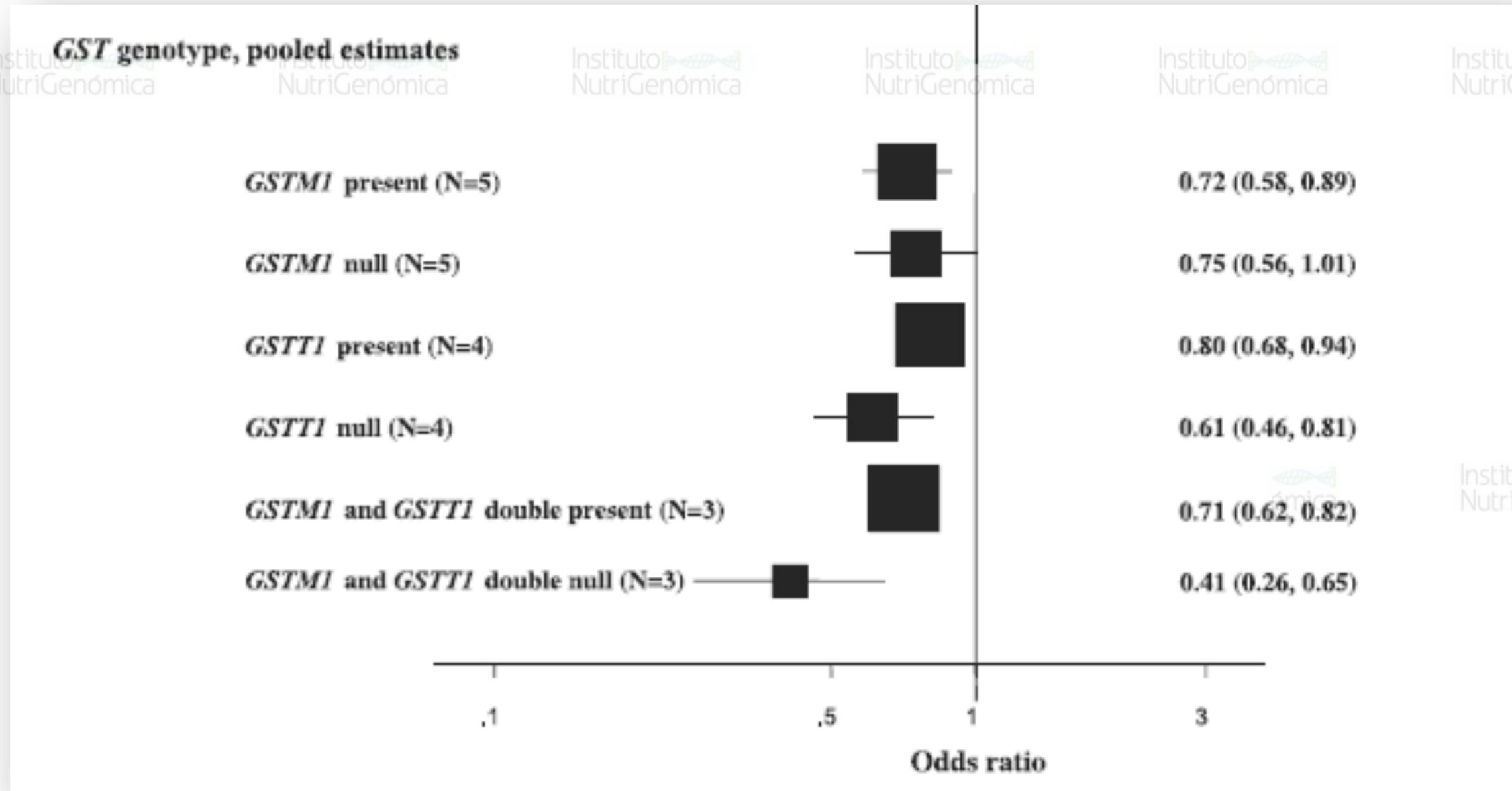
GST, crucíferas y cáncer de pulmón



Brennan, 2005, Lancet

Risk reduction
(2141 cases 2168 controls)

Meta analysis, High vs Low intake Cruciferae

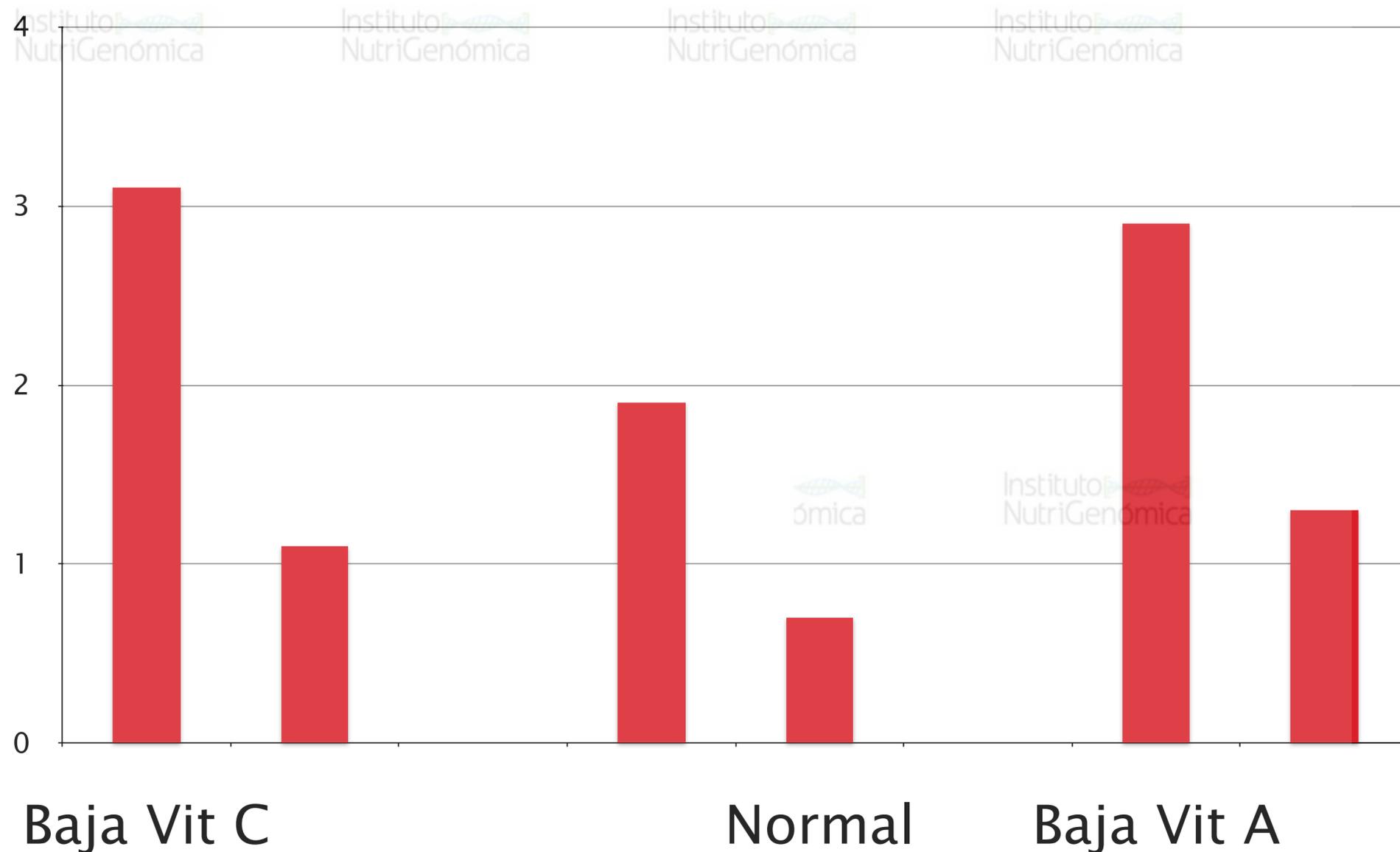


Lam et al, CEBP, 2009, 18(1), 184-195

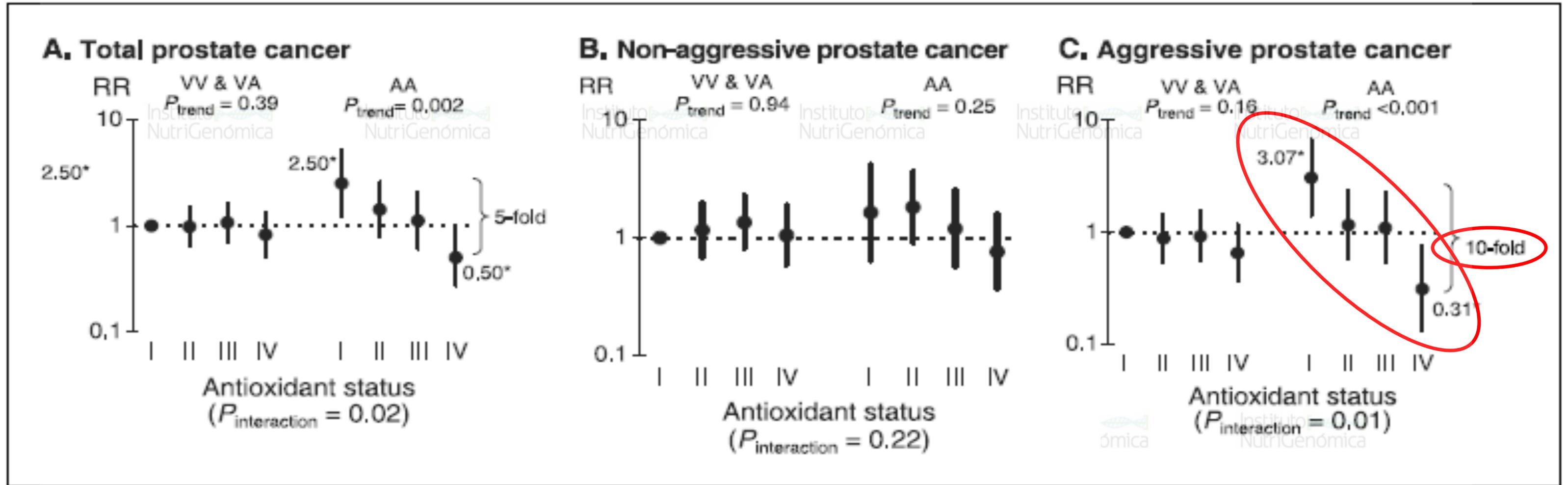
MnSOD, cáncer de mama y dieta

Odds ratio

Ala (actividad antioxidante reducida) vs. Val (actividad normal)



Cáncer y detoxificación MnSOD, cáncer de próstata



Plasma vitamin E levels ($\mu\text{g/ml}$)

I	II	III	IV
8.6	9.9	12.7	14.4

Li et al., Cancer Res 2005; 65: (6). March 15, 2005

Recomendaciones estándar vs personalizadas

Gen	RDAs estándar	RDAs Nutrigenéticas
MTHFR 677TT	200-400 µg ácido fólico	600 - 800 µg ácido fólico
GSTM1 null GSTT1 null	Frutas y verduras 5 raciones al día	Frutas y verduras 5 veces al día, y crucíferas 3/semana
SOD2	60 mg Vit C etc	Aumentar antioxidantes en la dieta

Un estudio encontró la razón del apetito insaciable

El gen de la obesidad

Científicos británicos han descubierto el gen que está vinculado con la obesidad y que tiene un efecto directo sobre la regulación del apetito.

Instituto
NutriGenómica

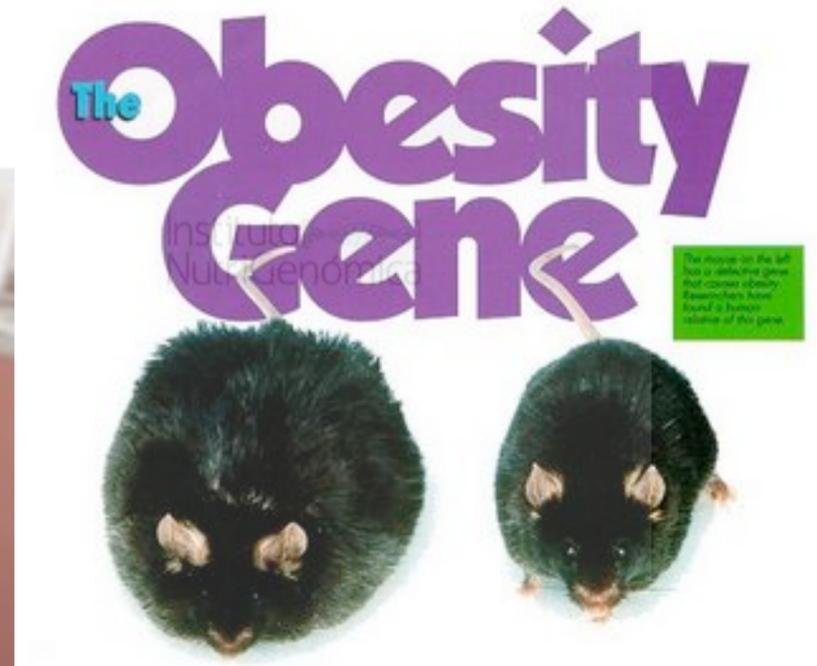
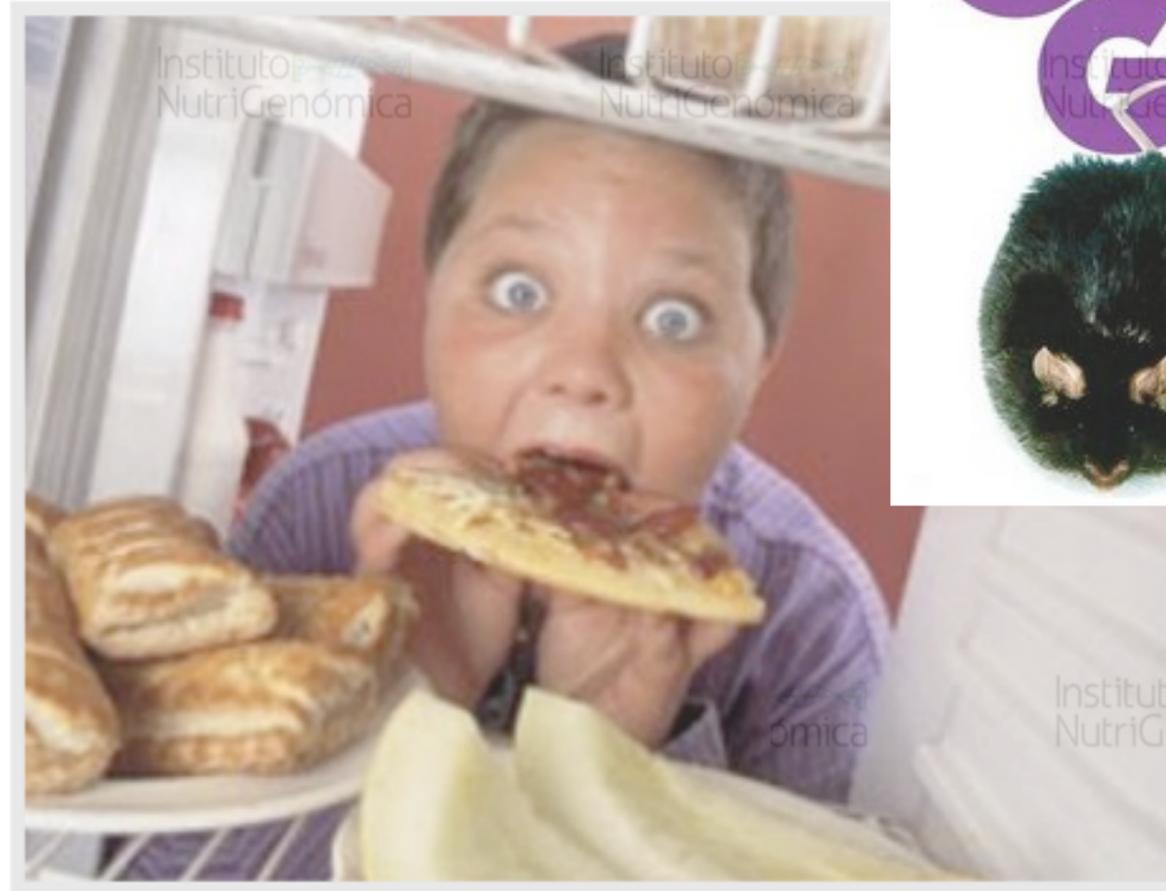
Los científicos británicos hallaron que el gen conocido como FTO, relacionado con la obesidad, también tiene un efecto en la regulación del apetito.

Los resultados mostraron que una copia de la variante del gen está vinculada con un **mayor riesgo** de sobrepeso.

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica



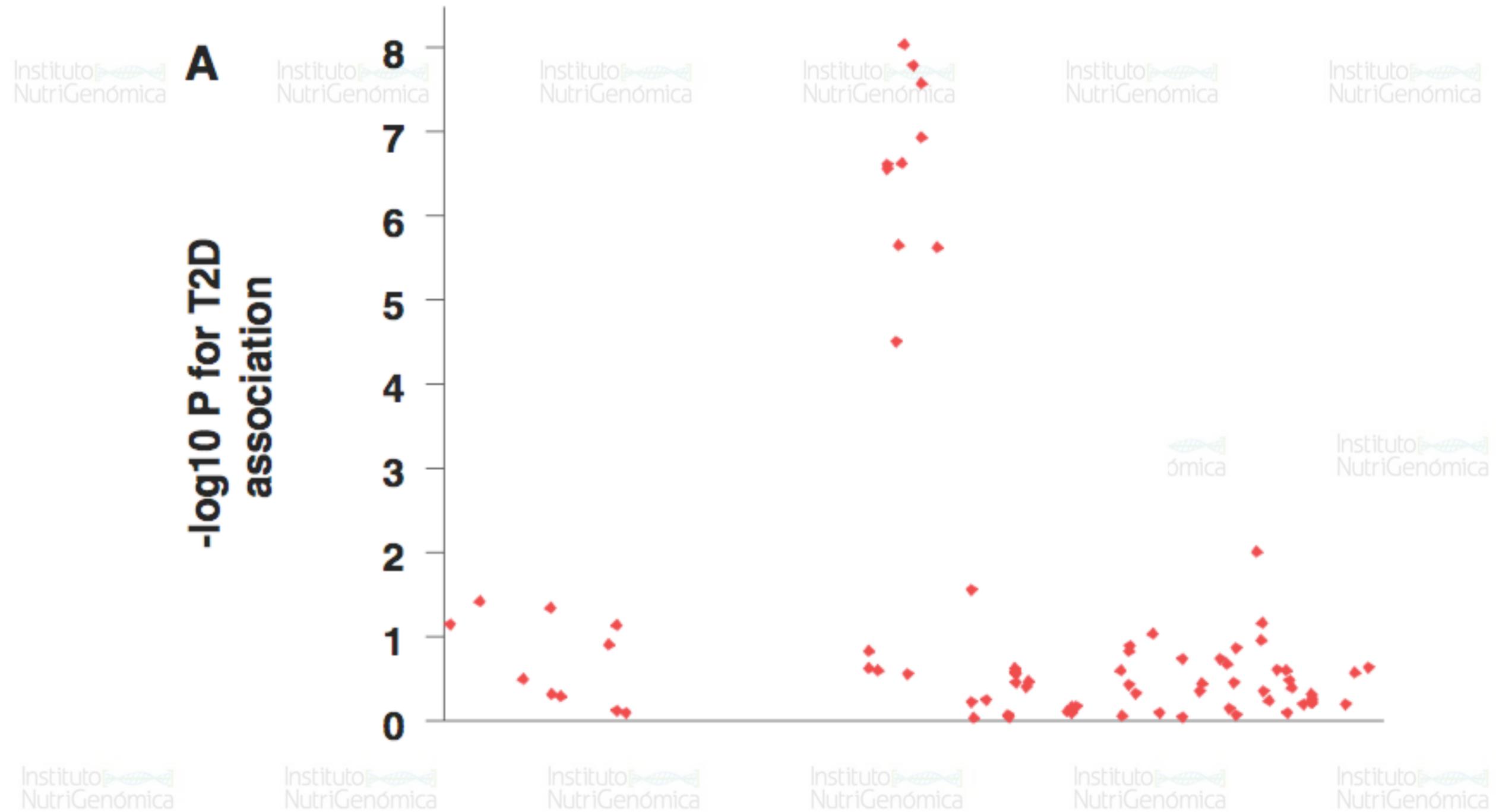
- FTO – chr 16q12
 - Fat mass and obesity associated gene
 - Governs energy balance; gene expression is regulated by feeding and fasting
 - Estimated relative risk ~ 1.23

Instituto
NutriGenómica

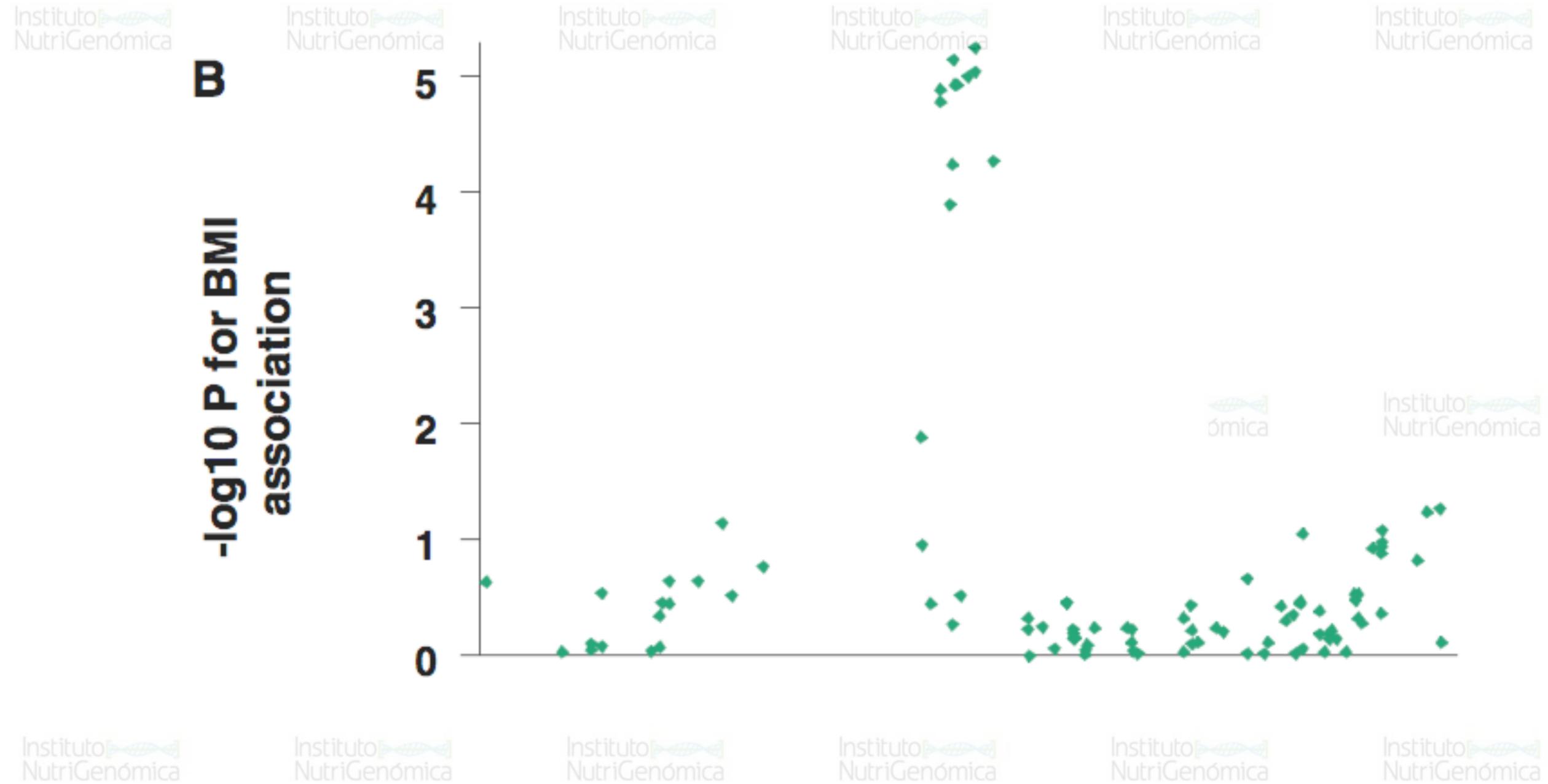
Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

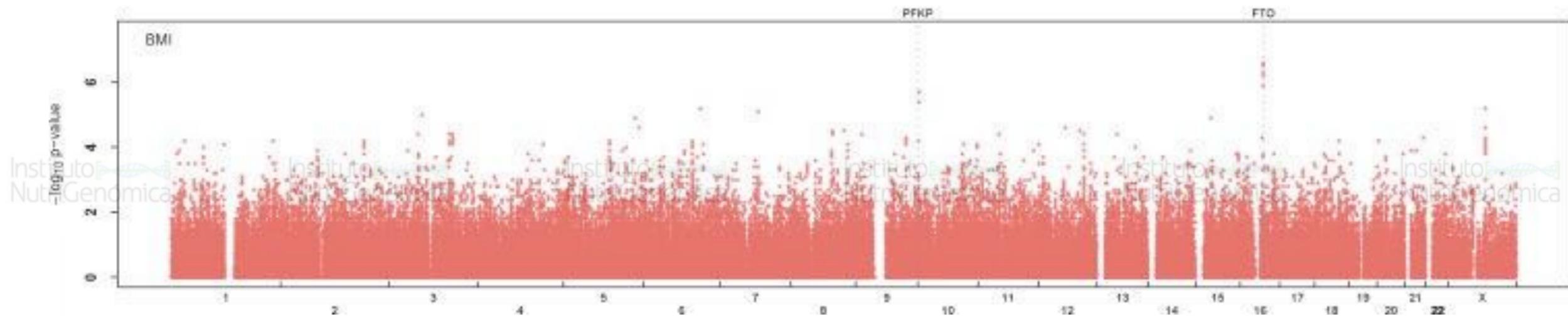
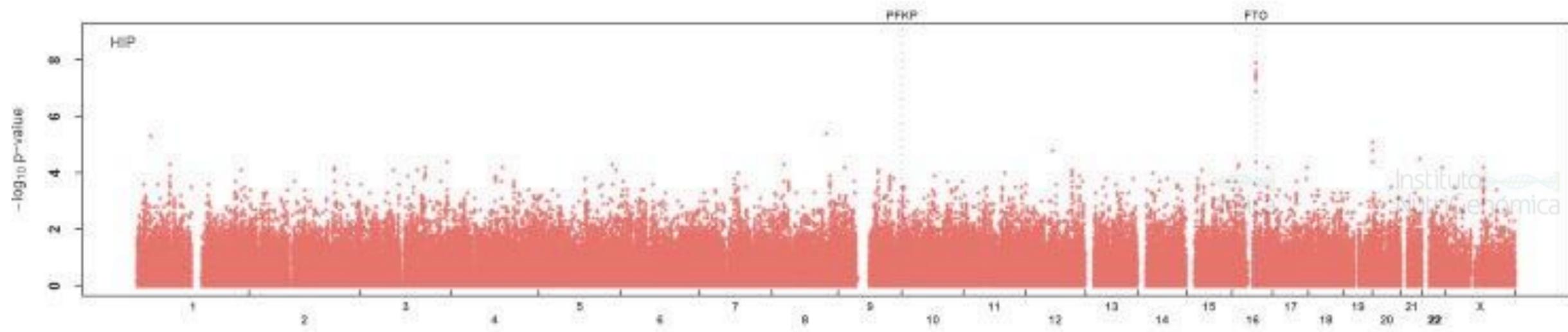
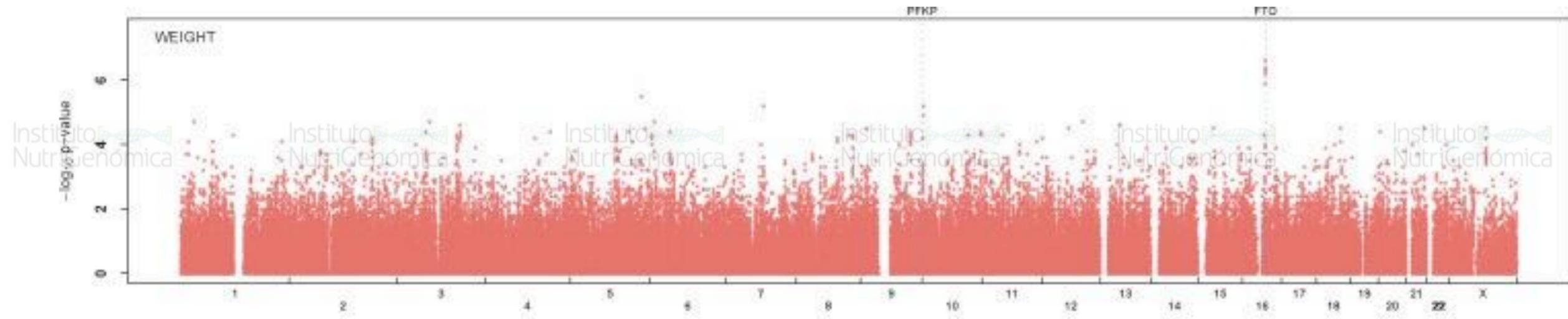
Test de asociación SNPs - Obesidad



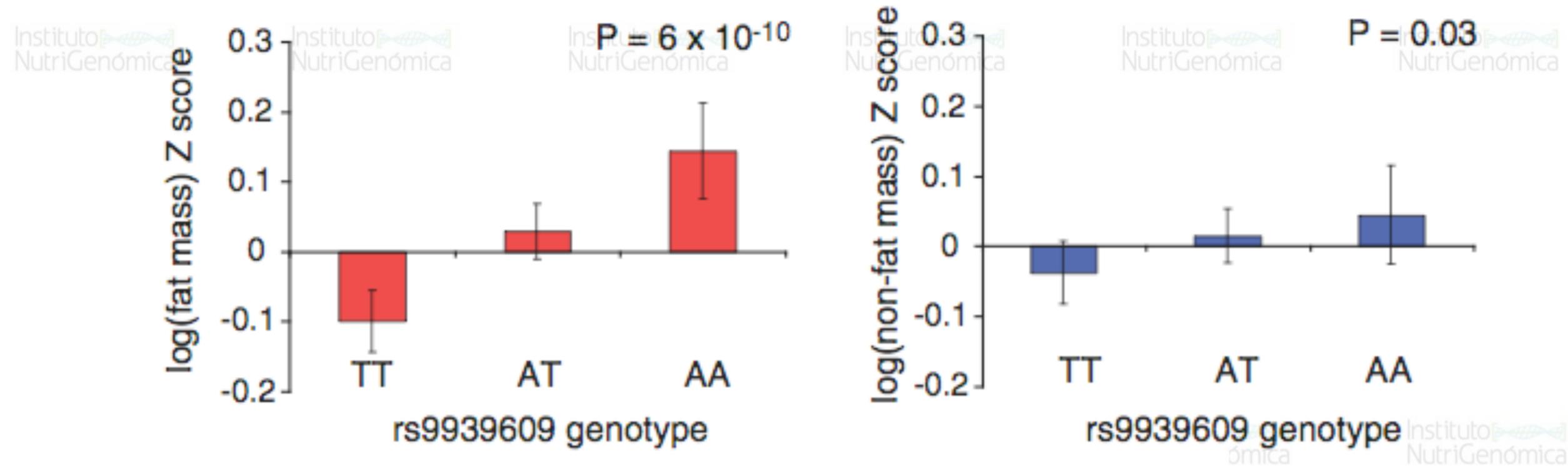
Test de asociación SNPs - Obesidad



Obesidad



Riesgo por cada genotipo



Each copy of the risk-allele A at rs9939609 was significantly associated with 0.45 kg/m² increase in BMI (95% confidence interval (CI): 0.16–0.74; $P = 0.004$) and 0.97 cm increase in waist circumference (95% CI: 0.21–0.65; $P = 0.0002$).

Over a lifetime, the predicted effect of environment on weight is a BMI change of 1.8 kg/m²

Riesgo por cada genotipo

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

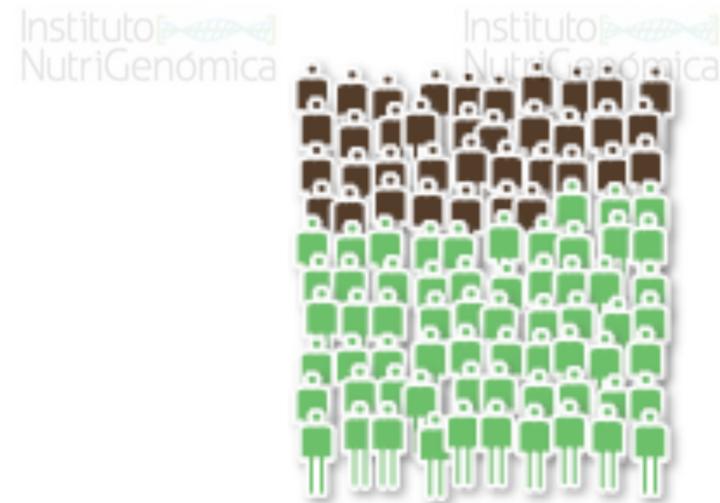
Para el gen FTO, rs3751812 y Etnicidad europea:

Genotipo	Odds-Ratio
TT	1.52
GT	1.04
GG	0.71

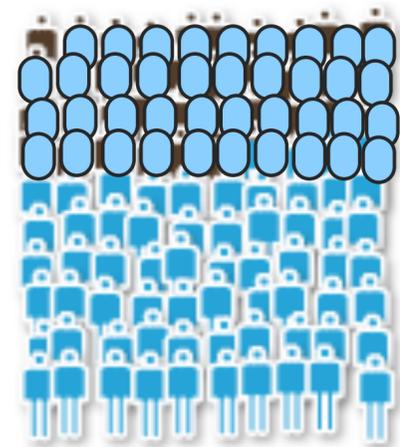
Genómica

Instituto
NutriGenómica

Riesgo por cada genotipo



Average: 64 of 100 Europeans will develop obesity before reaching 65 years old



Risk x1.52 (Homozygote TT for FTO): 97 of 100 Europeans with homozygote genotype AA in FTO will develop obesity before 65 years old

Poniendo los riesgos en contexto

☰ YAHOO! RESPUESTAS

¿La cocaína lleva gluten?

Soy celiaca y ultimamente mis amigas al salir de fiesta estan tomando cocaína, y yo tambien quiero tomar, pero tengo miedo que tenga gluten y me dañe la salud. Lleva gluten? toda? sabeis si existe cocaína sin gluten y si me sera mas cara...? :(

Gracias por adelantado!!! :)

Obesidad

Poniendo los riesgos en contexto

Elevated Risk ?

NAME	CONFIDENCE	YOUR RISK	AVG. RISK	COMPARED TO AVERAGE
Alzheimer's Disease	★★★★★	12.5%	7.1%	1.75x
Psoriasis	★★★★★	12.4%	10.1%	1.23x
Colorectal Cancer	★★★★★	5.4%	4.0%	1.36x

Typical Risk ?

NAME	CONFIDENCE	YOUR RISK	AVG. RISK	COMPARED TO AVERAGE
Obesity	★★★★★	61.1%	59.0%	1.04x
Coronary Heart Disease	★★★★★	25.9%	24.4%	1.06x
Type 2 Diabetes	★★★★★	17.6%	20.7%	0.85x
Atrial Fibrillation	★★★★★	17.2%	15.9%	1.08x

Rs9939609

rs9939609 is a **SNP** in the fat mass and obesity associated **FTO** gene, aka the "Fat Gene" [1]. The original paper describing it is here [PMID 17434869].

[2] The researchers identified 10 different **FTO** SNPs in the first intron of the gene that associated with both BMI and **type-2 diabetes**. Because they all correlated with each other, they chose to examine one of the SNPs (**rs9939609**) in detail.

rs9939609 has also been reported in a large study to be associated with **type-2 diabetes**. The risk allele (oriented to the dbSNP entry) is (A); the odds ratio associated with heterozygotes is 1.34 (CI 1.17-1.52), and for homozygotes, 1.55 (CI 1.3-1.84). [PMID 17554300]

In a different study, this SNP was found in a linkage block in the **FTO** gene with **rs1121980**; see **rs1121980** for the association of this block with early onset **obesity** since it showed the strongest association.[PMID 18159244]

The increases in body mass index associated with **rs9939609**(A) carriers appears to begin at a young age and are maintained throughout adulthood, according to a study of 5,600+ Utah families.[PMID 18239580]

This SNP did not show any association with **obesity**, **type-2 diabetes** or any other related traits in a study of 3,210 Chinese subjects. Furthermore, the minor allele frequency was much lower in Chinese populations compared to populations of European descent.[PMID 17959933]

- Note: The three **FTO** SNPs, **rs1421085**, **rs17817449**, and **rs9939609**, are in strong linkage disequilibrium (pairwise $r^2 > 0.97$), and there are two primary haplotypes, C-G-A (42.0 %) and T-T-T (55.5 %).

[PMID 18437351] 1,638 **type 2 diabetes** patients and 1,858 controls

- rs9939609** in **FTO** (OR 1.14, 95% CI: 1.04-1.25, p = 0.006)

Navigation

[SNPedia](#)
[FAQ](#)
[Blog](#)
[Recent changes](#)
[Random page](#)

Toolbox

[What links here](#)
[Related changes](#)
[Special pages](#)
[Printable version](#)
[Permanent link](#)
[Browse properties](#)

El problema de la Heredabilidad Perdida

UTILIDAD CLÍNICA

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

La heredabilidad de la Obesidad es de $\approx 70\%$.

Esto significa que los factores genéticos influyen más en las diferencias en el riesgo a padecer la enfermedad que los factores no genéticos.

El caso de la Heredabilidad perdida:

- Los marcadores genéticos conocidos explican únicamente el 5% de la diversidad en la incidencia de la enfermedad.
- Esto pasa con frecuencia, incluso aunque la enfermedad sea altamente heredable.

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

El problema de la Heredabilidad Perdida

UTILIDAD CLÍNICA

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

La heredabilidad de la Obesidad es de $\approx 70\%$.

Actualmente, si desea predecir su peso durante los próximos años, es mejor mirar a sus padres y hermanos que hacerse un test genético...

Genómica

Instituto
NutriGenómica

El problema de la Heredabilidad Perdida

UTILIDAD CLÍNICA

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

La heredabilidad de la Obesidad es de $\approx 70\%$.

Actualmente, si desea predecir su peso durante los próximos años, es mejor mirar a sus padres y hermanos que hacerse un test genético...

¿Quiere decir que no tiene sentido analizar el genoma para averiguar la mejor estrategia ambiental/nutricional contra la obesidad?

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

- Obesity Clinic, Athens Greece
- Low glycemic index Mediterranean diet platform
- Personalized diet based on genetic profile
- ALL patients had previous history of unsuccessful weight loss

Nutrition Journal



Research

Highly accessed

Open Access

Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet

Ioannis Arkadianos¹ ✉, Ana M Valdes² ✉, Efstathios Marinos³ ✉, Anna Florou¹ ✉, Rosalynn D Gill⁴ ✉ and Keith A Grimaldi⁴ ✉

¹ The Dr Arkadianos Clinic, Messogion Av, Athens, Greece

² Twin Research Unit, King's College London, UK

³ Biomedical Engineering Laboratory, National Technical University of Athens, Greece

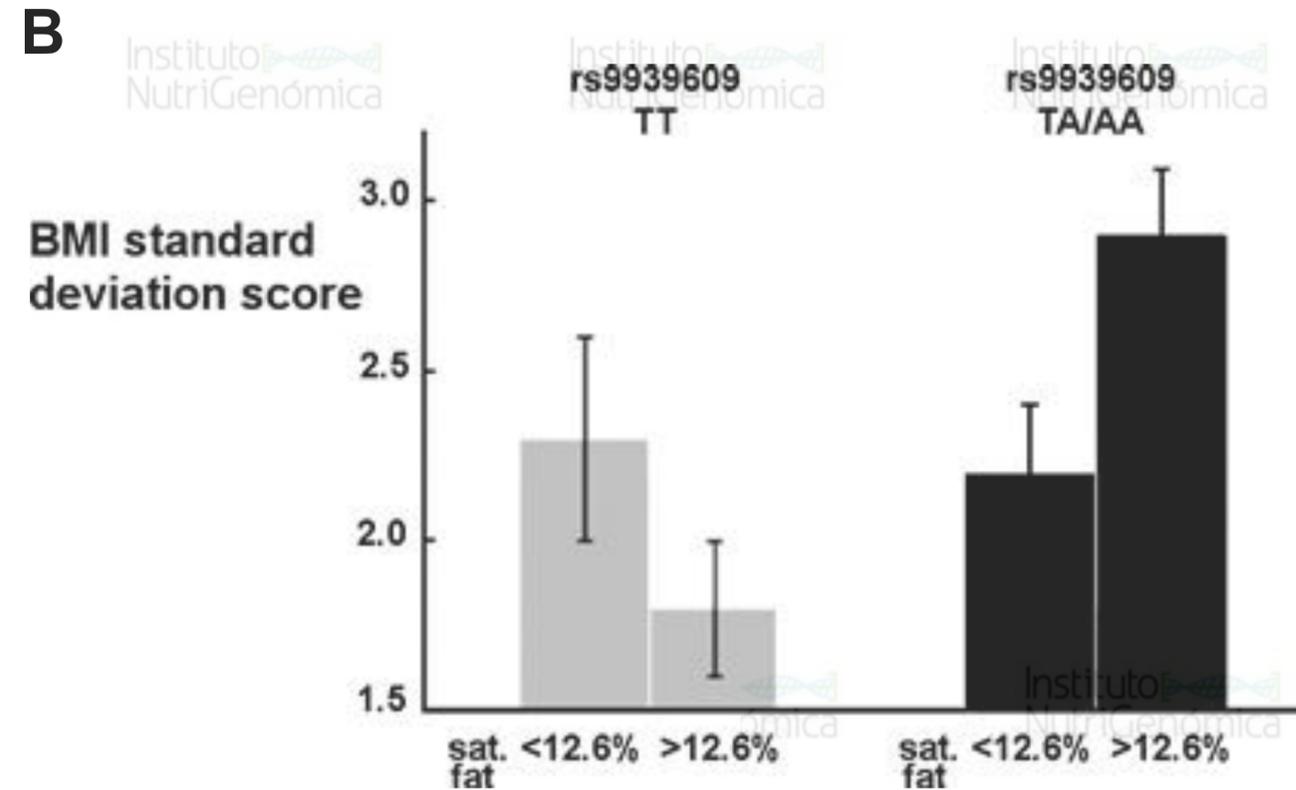
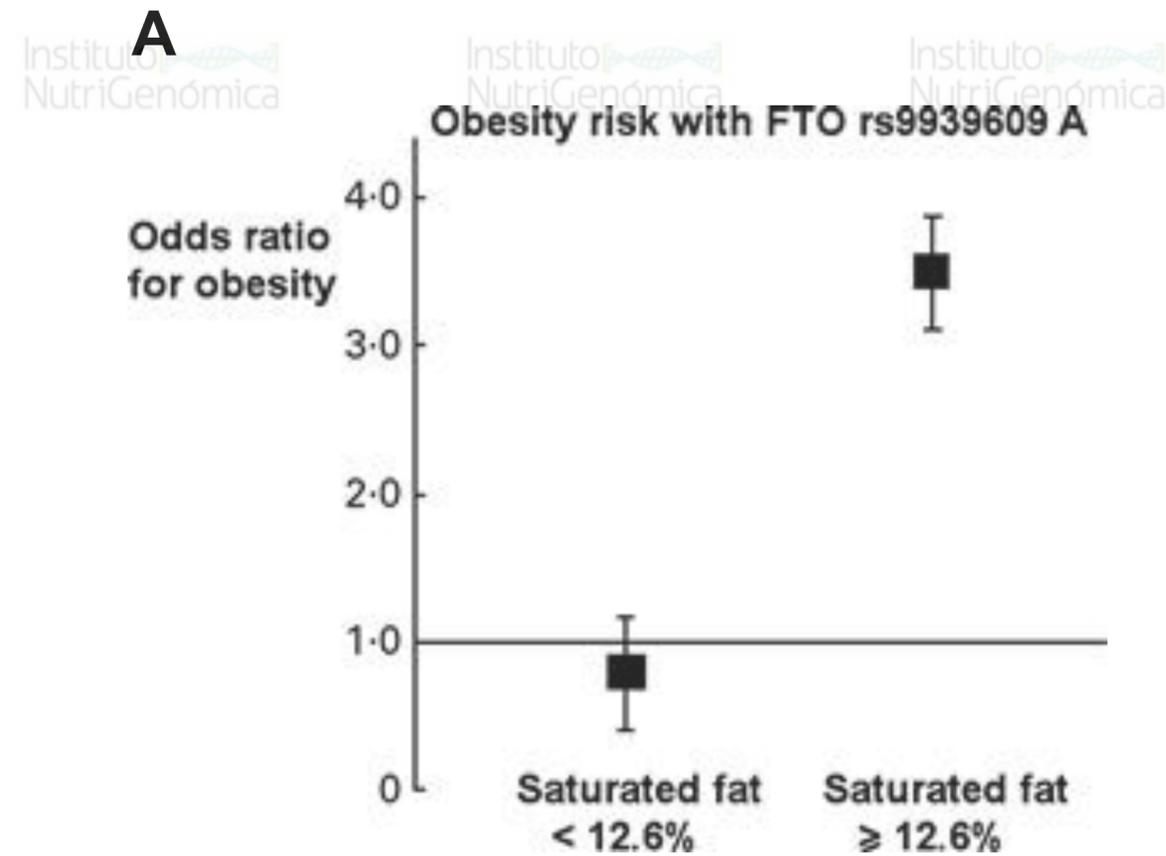
⁴ Sciona Inc, Boulder, 80302, Colorado, USA

✉ author email ✉ corresponding author email

Nutrition Journal 2007, **6**:29 doi:10.1186/1475-2891-6-29

Obesidad

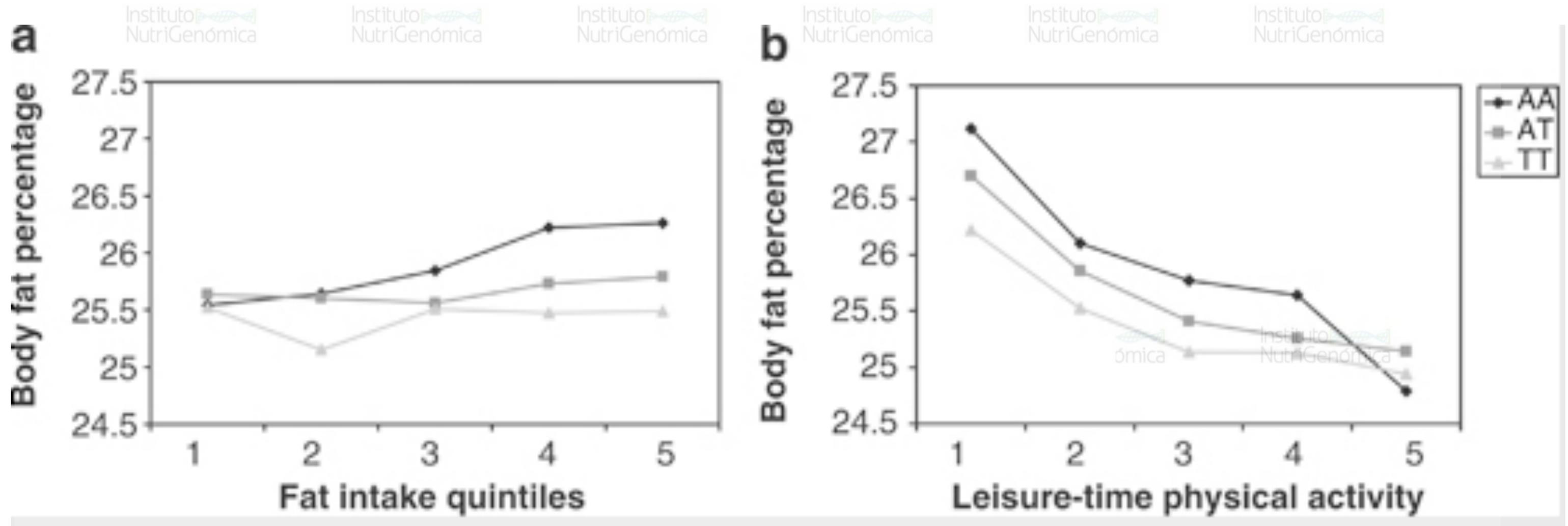
Grasas saturadas



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)

Obesidad

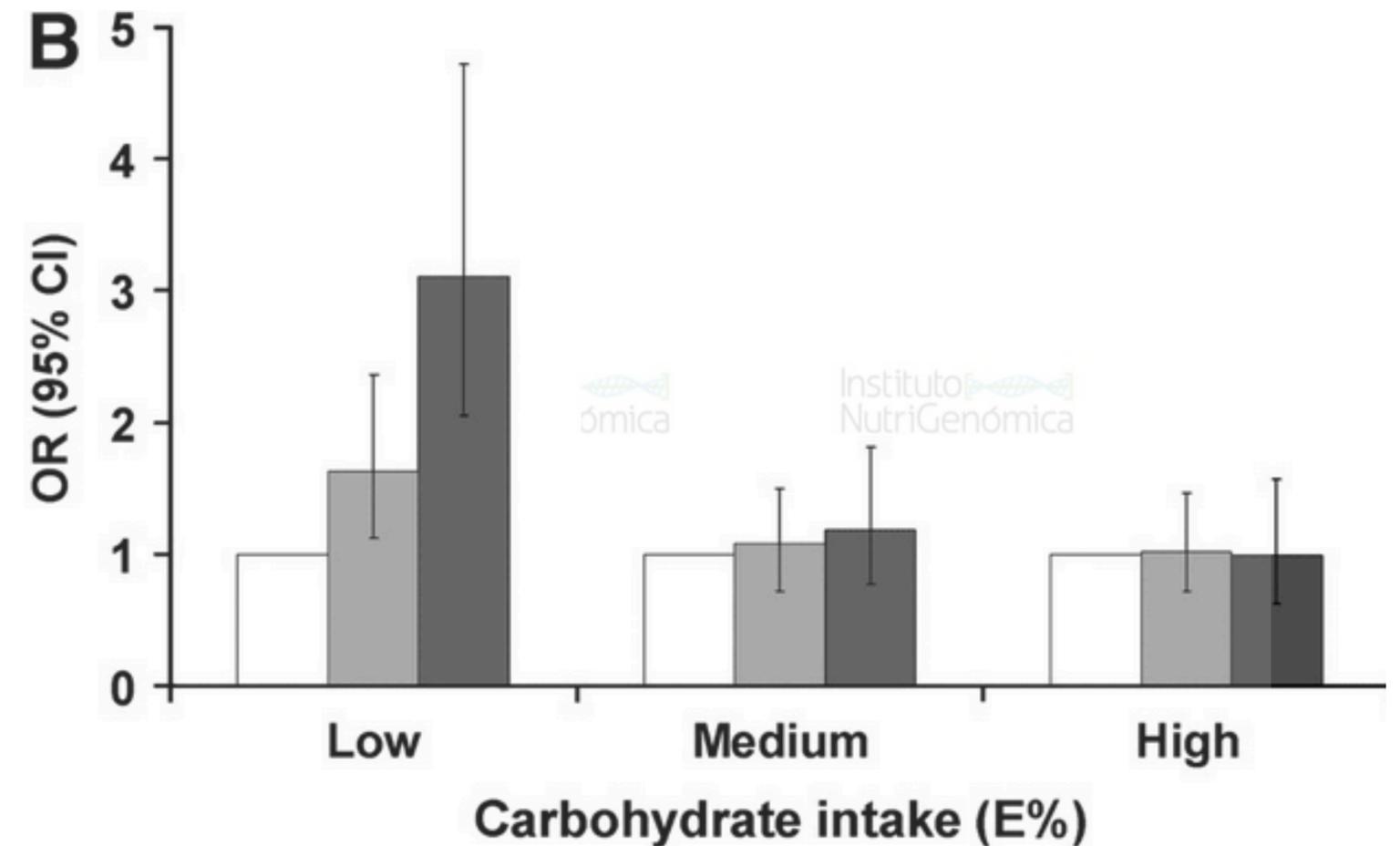
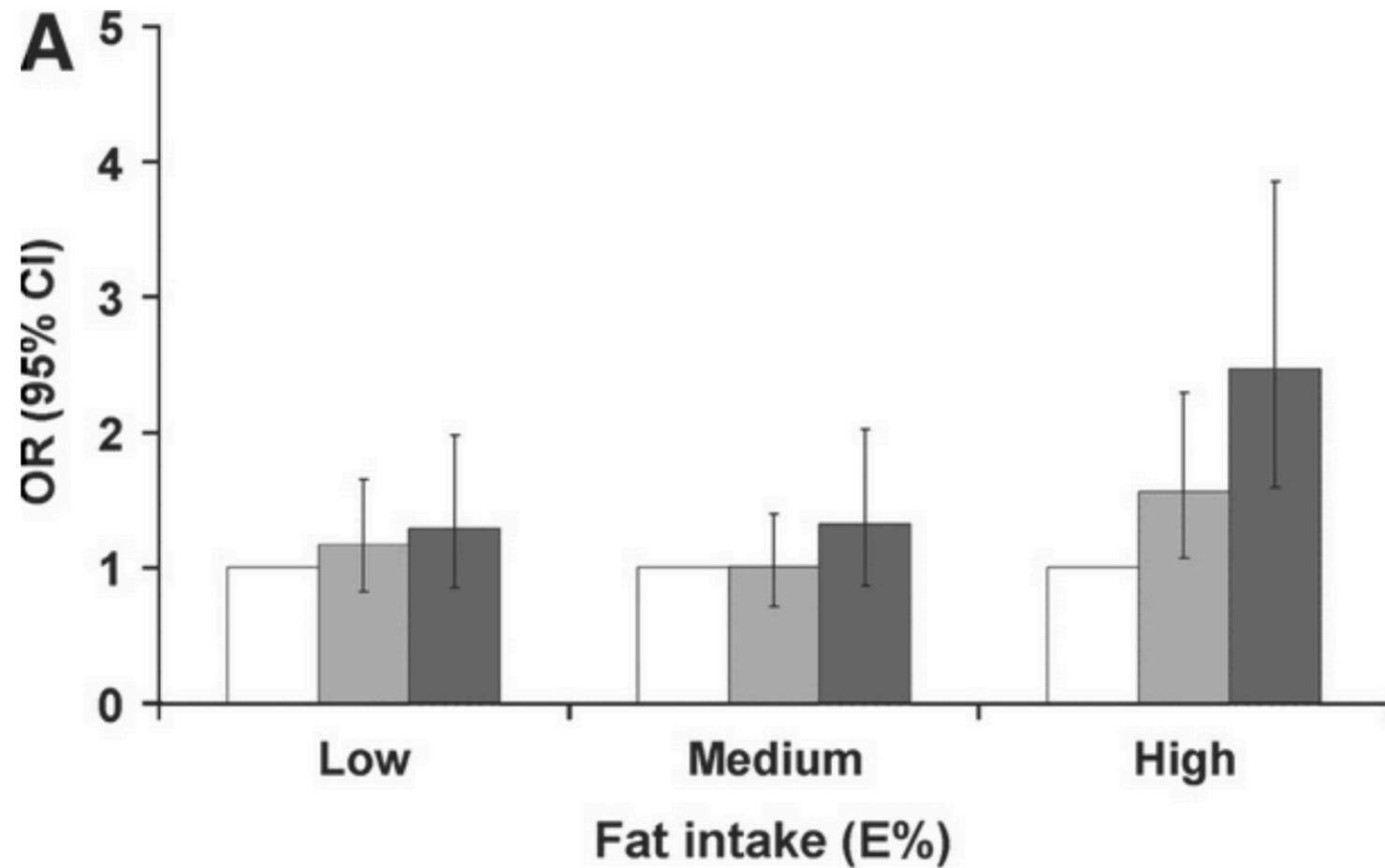
Grasas totales



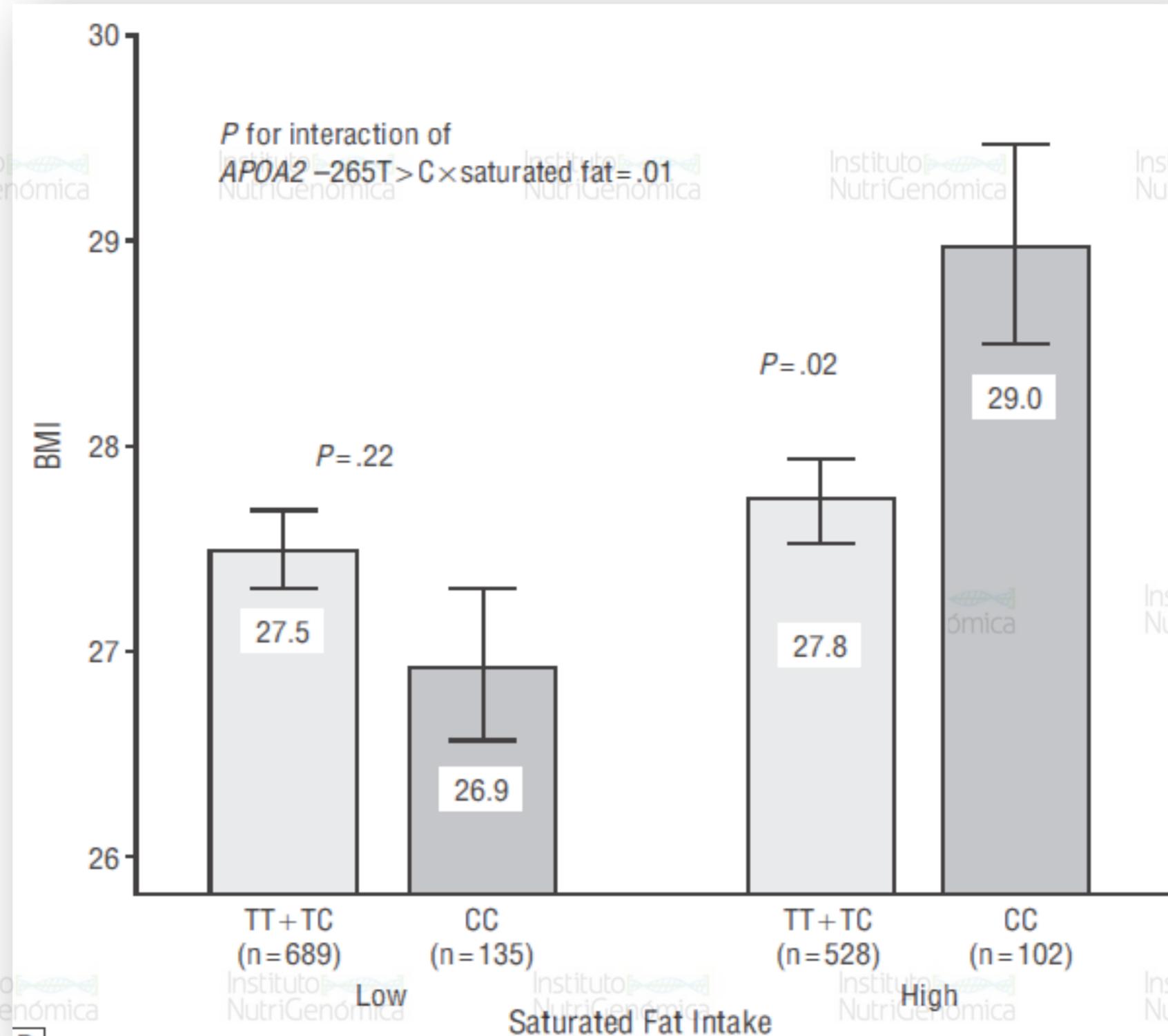
Obesidad

Macronutrientes

AA genotypes much more likely to be fat with high fat intake or low carb intake - therefore recommend Mediterranean diet

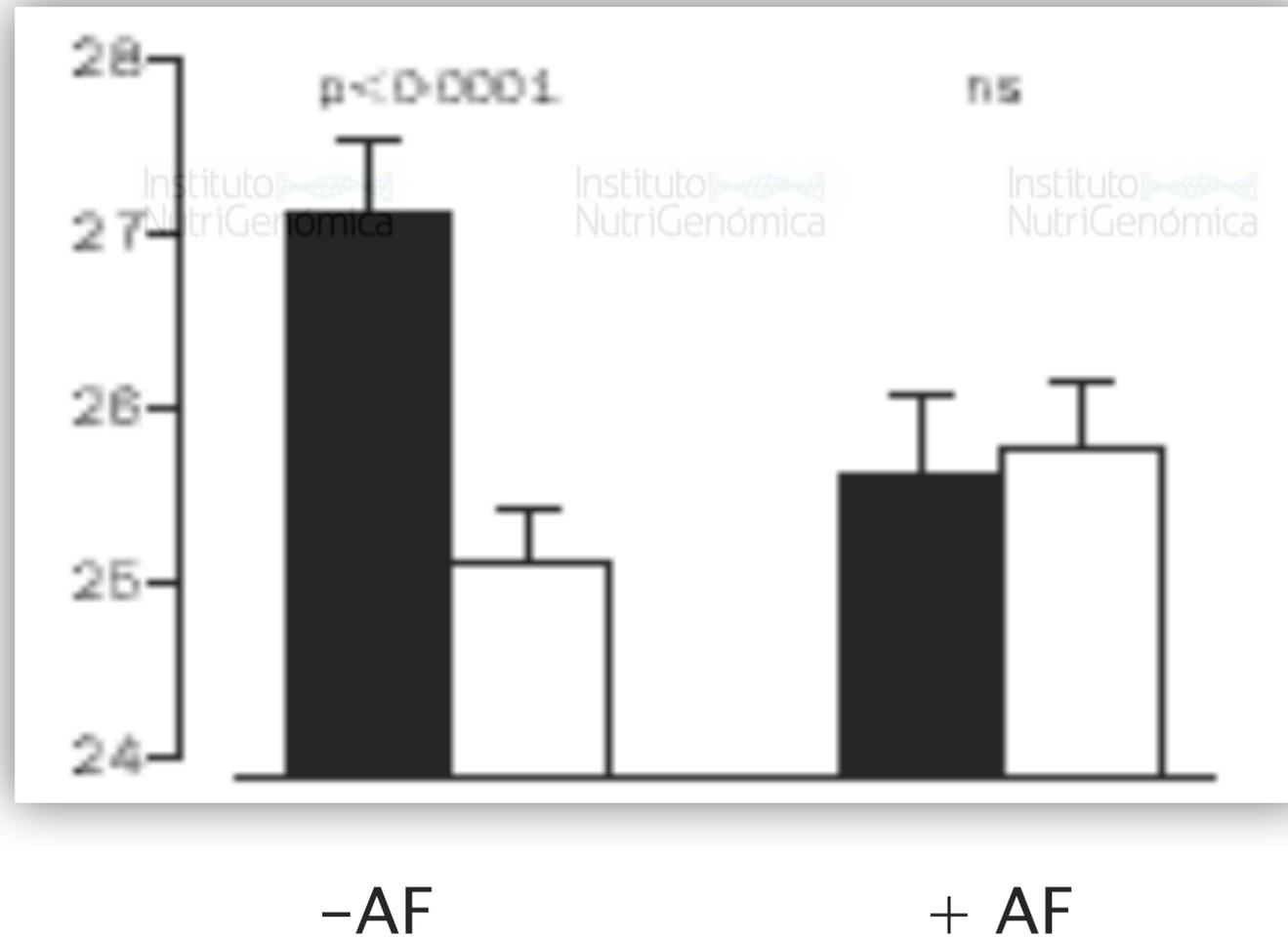


ApoA2 and saturated fats



Corella et al, Arch Intern Med. 2009;169(20):1897-1906

BMI



ADRB2 / exercise

β_2 -adrenoceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity

Aline Meirhaeghe, Nicole Helbecque, Dominique Cottel, Philippe Amouyel

THE LANCET • Vol 353 • March 13, 1999

Obesidad

What Diet and Exercise Works Best for Your Genes?

rockstarresearch.com

1. Download your 23andMe file
2. Search the text for the SNPs below (e.g. rs4994)

Instituto NutriGenómica

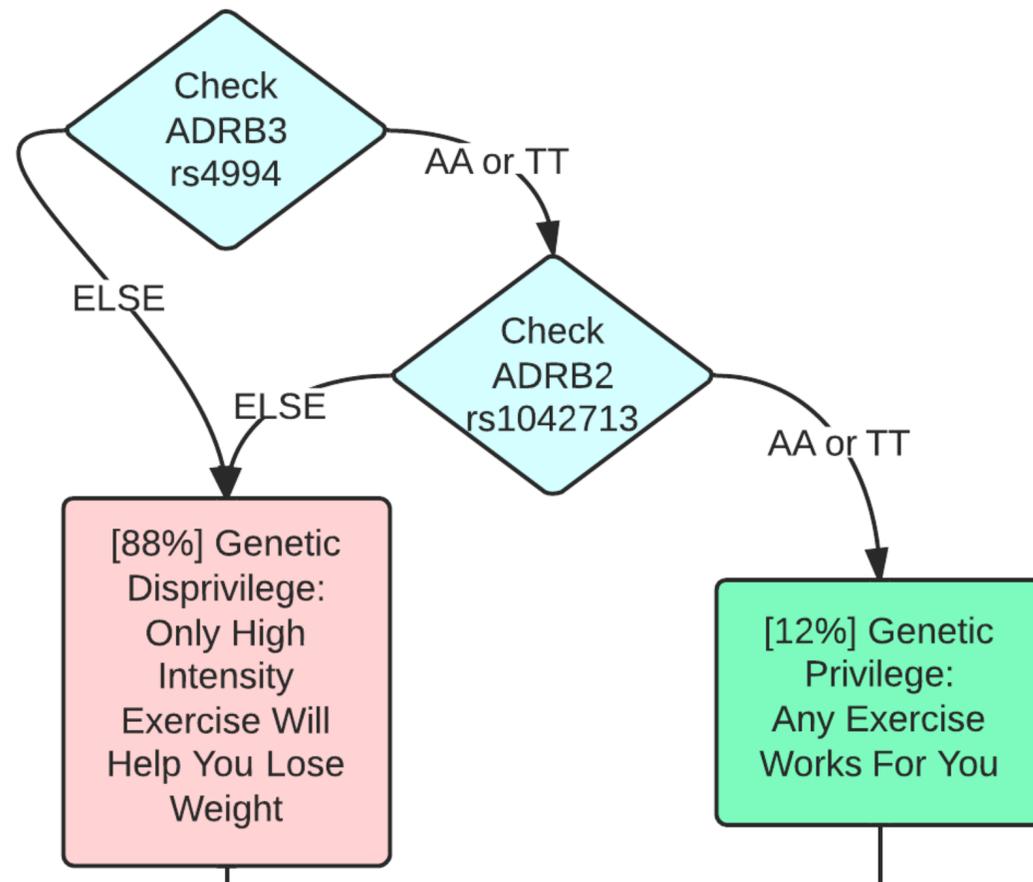
Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

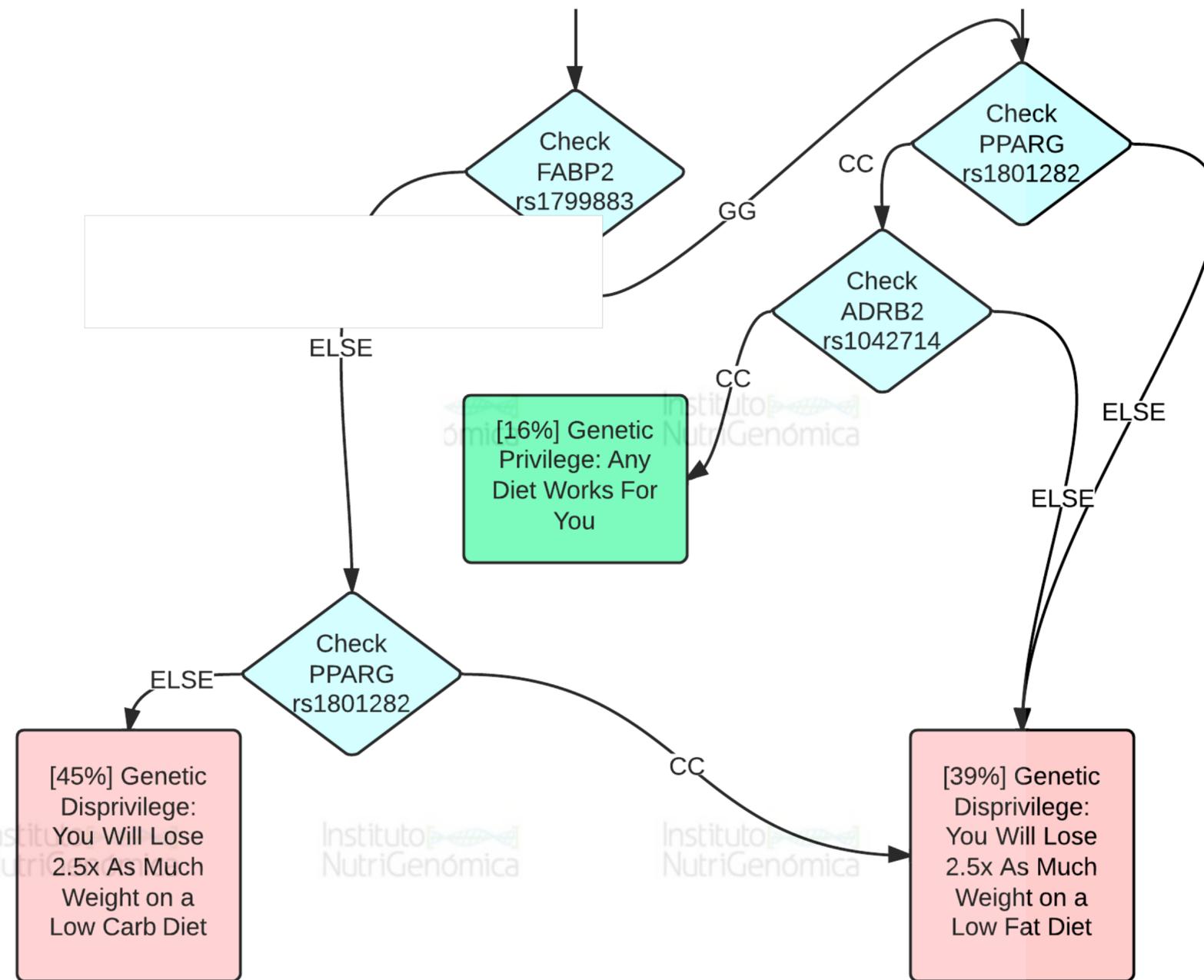
Instituto NutriGenómica



Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica



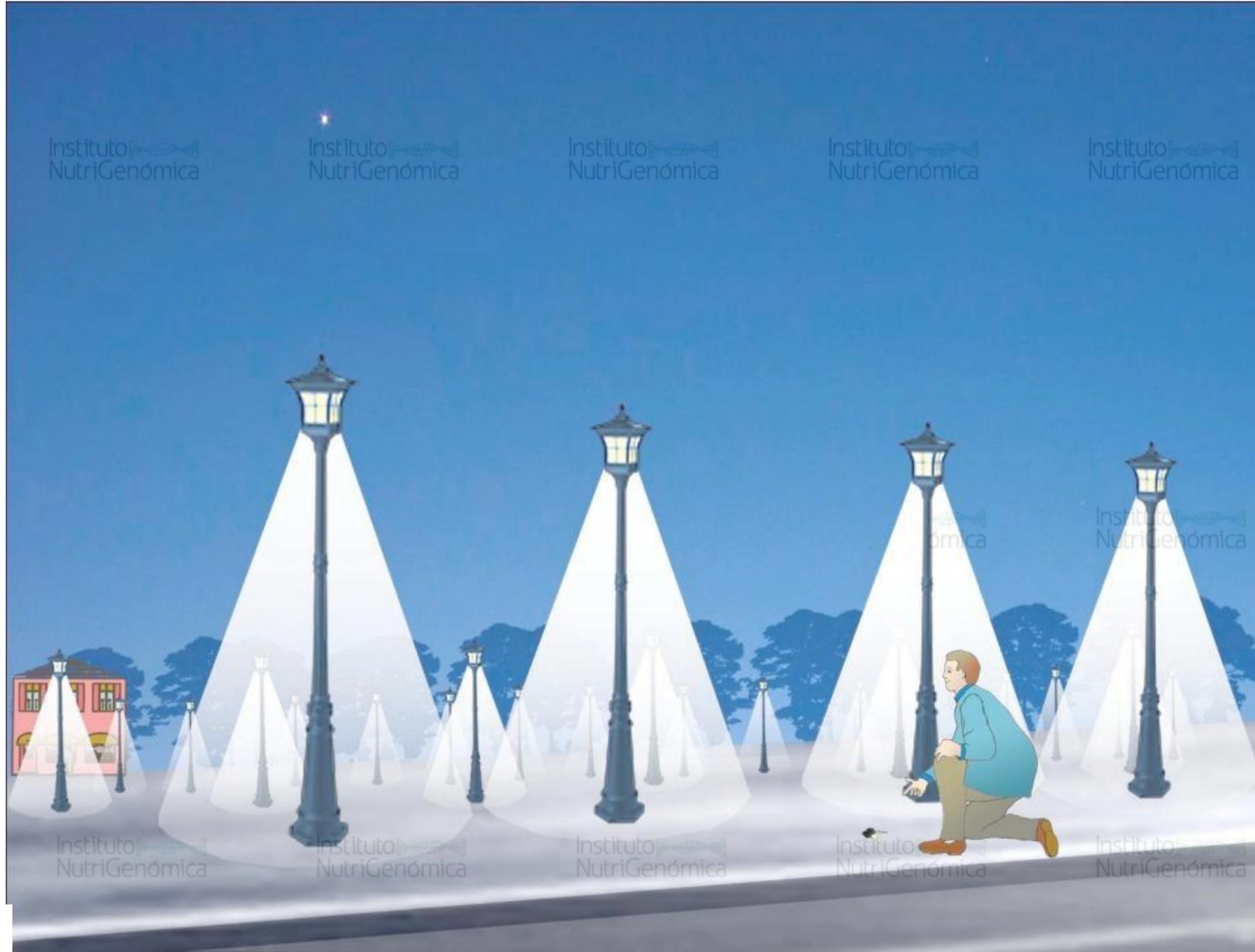
Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica

Obesidad

Instituto
NutriGenómica



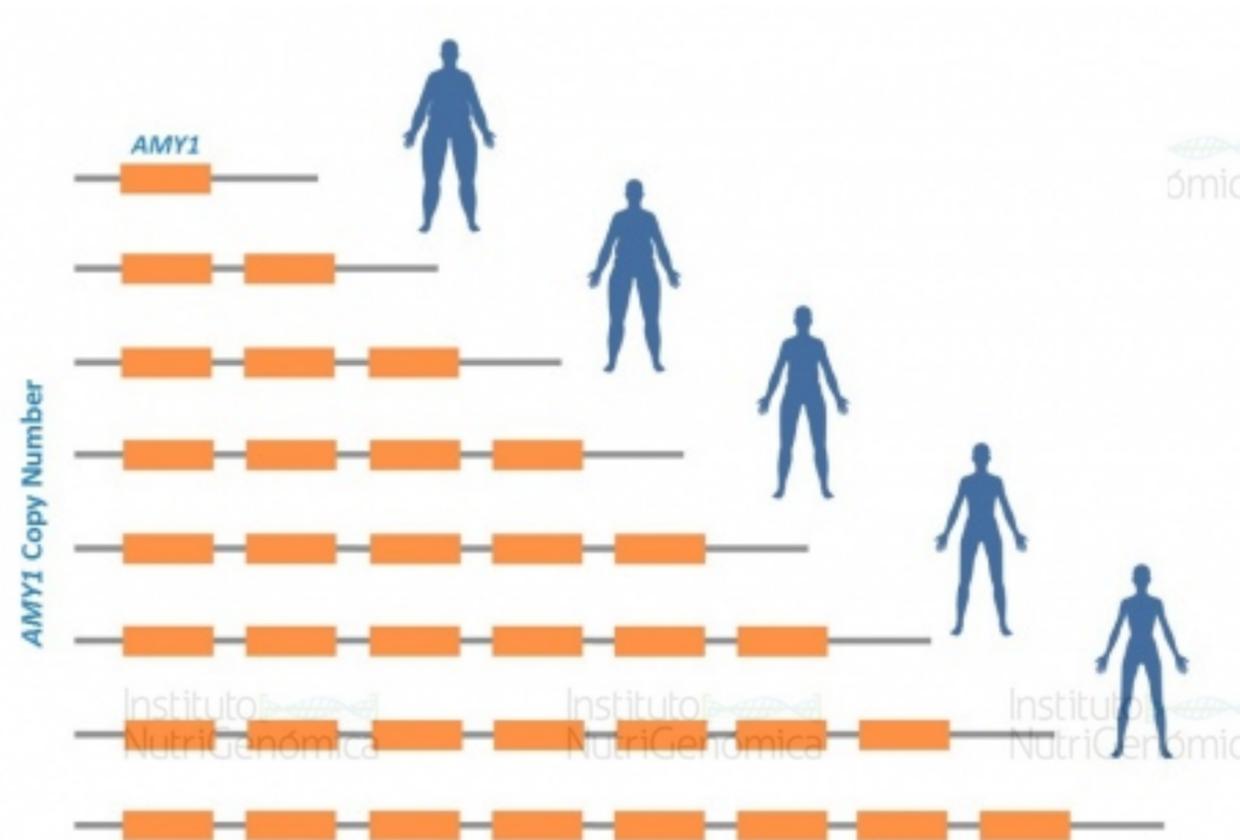
Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Obesidad

Gene	N	Trait	P
AMY1	481	BMI	0,008 ..
AMY2	478	BMI	0,970 ns
AMY1	481	Fat Mass	0,008 ..
AMY2	478	Fat Mass	0,920 ns

Variabilidad en el número de copias: AMY1 vs BMI



Variabilidad en el número de copias: AMY1 vs BMI

The chance of being obese for people with less than four copies of the AMY1 gene was approximately eight times higher than in those with more than nine copies of this gene.

With every additional copy of the salivary amylase gene there was approximately a 20 per cent decrease in the odds of becoming obese.

Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity. Mario Falchi et al. Nature Genetics (2014) doi:10.1038/ng.2939

El gen FTO es inocente de la obesidad

El culpable es el gen iroquois 3 (IRX3), situado muy lejos, a medio millón de bases de distancia.

El gen FTO no interviene como tal: se limita a aportar un elemento regulador que actúa a grandes distancias sobre el gen iroquois 3.

Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. Scott Smemo et al. Nature 507, 371–375 (20 March 2014)

Iroquois 3, o IRX3, no es una buena diana farmacológica, porque interviene en muchos procesos esenciales del desarrollo, y desactivarlo con fármacos no es una buena idea.

Su función esencial en la obesidad tiene lugar en el hipotálamo, el órgano que conecta el cerebro con los sistemas de regulación hormonal que armonizan el funcionamiento del resto del cuerpo.

Se espera que las redes genéticas que interactúan con IRX3 puedan llevar a encontrar las dianas farmacológicas realmente útiles.

El conocimiento de los **factores ambientales** de riesgo a las enfermedades compleas abre la puerta a la **prevención** de la enfermedad

¿Qué debo hacer para reducir el riesgo de padecer obesidad?

El conocimiento de los **factores genéticos** asociados a la aparición de las enfermedades complejas abren la puerta a la **predicción**:

¿Cuál es mi riesgo particular de padecer obesidad?

El conocimiento de la interacción entre los **factores genéticos** de riesgo a enfermedades complejas y los **factores ambientales** (p ej tabaquismo, nutrición) que modulan este riesgo, abren la puerta a la **prevención personalizada**:

¿Qué estrategia preventiva (p. ej. nutricional o actividad física) es más eficiente para prevenir la obesidad en una persona con un genoma concreto?

El conocimiento de la interacción entre los **factores genéticos** de riesgo a las enfermedades complejas y los **componentes activos de los fármacos** utilizados frente a la enfermedad, abren la puerta al **tratamiento personalizado**:

¿Con qué fármaco responderá mejor una persona con un genoma concreto?

Tema 9

Nutrigenómica de enfermedades complejas
