



Séptimo Semestre

# Nutrigenética y nutrigenómica

**Unidad 2**

**Predisposición  
genética a  
enfermedades y  
beneficios de la dieta  
personalizada**





# Predisposición genética a enfermedades y beneficios de la dieta personalizada



[Imágenes](#) de genética



## Índice

|   |    |
|---|----|
| Presentación .....  | 4  |
| Competencia específica .....                                | 6  |
| Logros .....  | 6  |
| 2.1 Aspectos genéticos del comportamiento alimentario ..... | 7  |
| 2.2 Predisposición genética a la obesidad .....             | 13 |
| 2.3 Predisposición genética a diversas enfermedades .....   | 19 |
| 2.4 Plan nutricional personalizado.....                     | 24 |
| 2.5 La nutrigenómica en la prevención de enfermedades.....  | 29 |
| 2.6 Nutrigenómica y envejecimiento.....                     | 34 |
| 2.7 Perspectivas hacia el futuro .....                      | 44 |
| Cierre de unidad.....                                       | 48 |
| Actividades.....  | 49 |
| Fuentes de consulta .....                                   | 50 |



## Presentación

Como se indicó con anterioridad en la unidad 1, la Genómica Nutricional es una disciplina que debe analizar muy bien por el nutriólogo, recordemos que la Genómica Nutricional estudia la interacción de los componentes alimentarios con el genoma a nivel celular, molecular y sistémico. Su propósito especialmente es el de tratar y en algunas ocasiones el prevenir una enfermedad.

En esta unidad tendremos la oportunidad de estudiar aspectos genéticos del comportamiento alimentario, como un determinante clave en la salud. Es preciso comprender las complejas respuestas metabólicas y fisiopatológicas, las cuales representan un reto importante en la genómica nutricional y la alimentación; se propone como uno de los mecanismos responsables de cambios epigenéticos la predisposición genética a la obesidad y a otras enfermedades, para diseñar un manejo nutricional personalizado, hechas con base en el genotipo. Así mismo tendremos la oportunidad de revisar a la nutrigenómica en la prevención de enfermedades y en el envejecimiento, cuyo propósito es proporcionar las herramientas necesarias, para realizar un diagnóstico nutricional certero en base a un estudio genético, lo que te dará las bases para brindar un manejo nutricional de acción adecuado y eficaz.

Partiendo de lo anterior, en esta primera unidad tendremos la oportunidad de estudiar las bases suficientes para diseñar un plan nutricional para el paciente, basado en el conocimiento de los requerimientos nutricionales, y en el genotipo, para prevenir, mitigar alguna enfermedad, como lo muestra la figura 1.

Figura 1



Esta unidad 2 Predisposición genética a enfermedades y beneficios de la dieta personalizada y está organizada de la siguiente manera:

Figura 2. Estructura de la unidad 2.





## Competencia específica

Diseña un plan nutricional específico para coadyuvar al mejoramiento de la salud a través de la atención personalizada.

## Logros

Analiza las aplicaciones de la nutrigenética y nutrigenómica reconociendo el efecto que producen los nutrientes sobre los genes, para conocer su influencia en la salud y enfermedad

Analiza los componentes genéticos del individuo para establecer dietas personalizadas que prevengan el desarrollo de patologías, de acuerdo a los beneficios que brindan los alimentos.



## 2.1 Aspectos genéticos del comportamiento alimentario

Como vimos anteriormente, en la unidad 1, las investigaciones en genética están ayudando a conocer la patogenia de las enfermedades influidas por los componentes bioactivos de los alimentos. Estos hallazgos harán posible el desarrollo de pruebas diagnósticas y la evaluación de la susceptibilidad a la enfermedad, a través de las cuales se identificará a las personas expuestas a riesgo de padecer ciertos trastornos, al combinarse con pruebas genéticas y con el análisis de los antecedentes familiares.

El comportamiento alimentario implica acciones que se empiezan a establecer en el ser humano desde el nacimiento y que se relacionan con los alimentos, como la lactancia materna, en el entorno social y familiar, generando conductas de imitación de modelos de acuerdo con la disponibilidad de alimentos, el estatus social, los símbolos afectivos y las tradiciones culturales que tienen que ver con el desarrollo del comportamiento alimentario. Aunque asociación de la nutrigenómica con el comportamiento alimentario es relativamente reciente, recordemos la influencia que tiene los nutrientes sobre el grado de expresión de los genes. Con este nuevo enfoque se pretende mejorar la salud y prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación y los estilos de vida.

Por otra parte, sabemos que las sustancias bioactivas en los alimentos pueden afectar la expresión de genes, directa o indirectamente, al actuar como ligandos para receptores de factores transcripcionales y al ser metabolizados en rutas metabólicas primarias y secundarias, afectando así las vías de señalización.

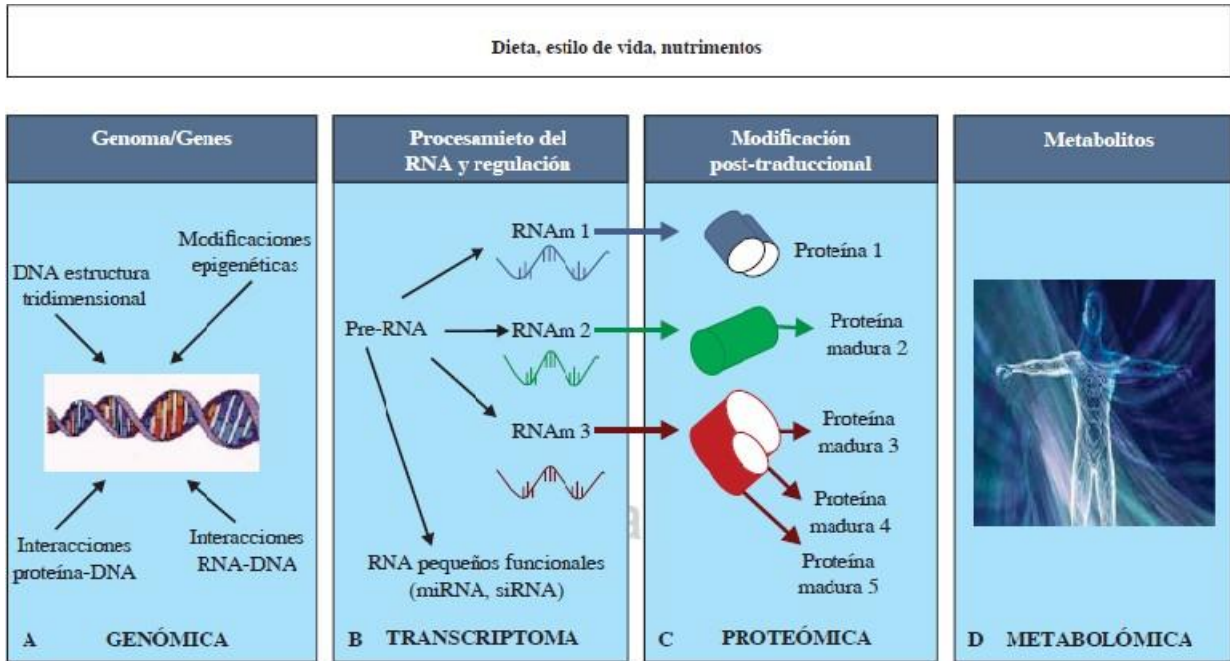
Actualmente estas interacciones se estudian en diferentes niveles debido al desarrollo de nuevas especialidades clasificadas dentro de las ciencias Omicas, entre las cuales se encuentran la genómica, que estudia el genoma; la proteómica, dedicada a las proteínas; la epigenómica, que aborda las modificaciones del genoma; la transcriptómica, encargada del proceso de transcripción y postraducción; la metabolómica, centrada en las vías metabólicas y sus metabolitos; la farmagenómica, cuyo objeto de estudio es la interacción de los fármacos con el genoma; la nutrigenómica, que profundiza en los efectos de los nutrientes sobre el genoma; la fisiómica, que analiza la dinámica fisiológica y el comportamiento funcional de un organismo; y, por último, la populómica, la cual se encarga de caracterizar completamente un grupo poblacional después de estudiarlo por las diversas ciencias mencionadas anteriormente, como lo muestra la figura 3, (Martínez, 2007).

Actualmente existen estudios basados en la literatura científica (Mathew, 2001), (Méndez, Vázquez, & García, 2008), sobre la relación de la nutrigenética y el comportamiento alimentario, se basan en tratar de entender por qué unos individuos responden a un manejo nutricional y otros no y se preguntan ¿cuál es el mecanismo molecular que subyace en esta respuesta en relación con las enfermedades? La respuesta está en: la obesidad, osteoporosis, cáncer, arterioesclerosis, diabetes y cáncer, etc.



Estos estudios buscan crear la relación estadística entre variables genéticas poblacionales y un fenotipo determinado, por ejemplo: rasgo, riesgo de enfermedad, etc. Se trata, generalmente, de estudios de cohortes prospectivos o de tipo casos-controles, en los cuales se establece el peso relativo del componente genómico con respecto a otros factores como el ambiente, los nutrientes y los alimentos con el riesgo a desarrollar la enfermedad (Sevilla, 2007).

Figura 3



Tomado de Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 21, No. 1 Enero-Marzo 2013 pp 22-34

Genómica nutricional estudia las interacciones genoma-nutriente. Factores nutricionales que pueden afectar cada paso del flujo de la información genética. A. Genómica: Cambios a nivel del DNA, niveles de empaquetamiento, unión de factores transcripcionales, metilaciones del DNA; B. Transcriptoma: cambios a nivel de la expresión de los diferentes RNA; C. Proteómica: Nivel de expresión y cuantificación de proteínas y D. Metabolómica: Efecto que tienen los metabolitos en una célula, tejido u organismo completo.

Por otro lado, para adentrarnos al estudio de esta unidad, en años recientes ha tomado importancia estudiar los componentes de la nutrición y que alimentos son biológicamente activos y saber cuáles impulsan el desarrollo de la genómica nutricional basada en la aplicación de tecnologías de alto rendimiento de la genómica funcional. La aplicación de dichas tecnologías facilitará que los nutriólogos conozcan y utilicen los componentes bioactivos en los alimentos para diseñar dietas personalizadas, pudiendo prevenir y controlar enfermedades. Recordemos como lo vimos en la unidad 1.

La genómica nutricional se divide en: nutrigenómica: que estudia el resultado de los nutrientes en la regulación de la expresión de los genes y la nutrigenética: estudia la manera en que los individuos responden a los nutrientes de acuerdo con su conformación genética. Las sustancias bioactivas en los alimentos pueden afectar la expresión de genes, directa o indirectamente; al actuar como ligandos para receptores de factores





transcripcionales y al ser metabolizados en rutas metabólicas primarias y secundarias, afectando así las vías de señalización. Recapitulemos que la nutrigenómica estudia los siguientes aspectos como lo muestra la figura 4:

Figura 4 La genómica nutricional o nutrigenómica estudia los siguientes aspectos:



Tomado de Google Imágenes

<https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQuloxi4DGaZLHpFEeFm6anEC5yGwTFsFNSwRUhbeYNn3m7loyhttps://i0.wp.com/www.alimentatubienestar.es/wp-content/uploads/2014/03/sobrepeso-y-obesidad.jpg?resize=620%2C387&ssl=1>,  
<https://imgv2-2-f.scribdassets.com/img/document/287938982/original/e30b485646/1535457072?v=1>

La investigación en genómica nutricional permitirá contribuir a desarrollar dietas personalizadas hechas con base en el genotipo y la alimentación se propone como uno de los mecanismos responsables de cambios epigenéticos, así como identificar los biomarcadores moleculares y nuevos componentes bioactivos en los alimentos y validar su efectividad como alimentos funcionales o nutraceuticos.

Numerosos estudios demuestran que la dieta es un factor ambiental clave que está involucrada en la incidencia de diversas enfermedades crónicas, entre las principales enfermedades crónicas degenerativas que afectan a la población mexicana se encuentran la obesidad, la enfermedad cardiovascular, diabetes y cáncer, entre otras.

En la actualidad, hay gran influencia de los nutrimentos sobre la expresión de los genes y su influencia ante variaciones genéticas de la respuesta del organismo a los nutrimentos. Son muchos los componentes de los alimentos que tienen un papel regulador en la fisiología individual por su interacción dinámica con el genoma a lo largo de la vida (Ordovas y Mooser, 2004).



Por otro lado, en la complicación de la interacción gen-ambiente intervienen múltiples factores: interacciones epigenéticas entre genes, interacciones dieta-genes, y la historia ambiental; los períodos largos de exposición a cambios en la dieta pueden alterar la expresión de la información genética. Así tenemos, por ejemplo: La alimentación materna durante el embarazo ha estado ligada a las alteraciones de los fenotipos en animales de laboratorio y de granja. Así, la muestra de la madre a los diferentes nutrientes influye sobre la salud de la familia, ya que los componentes de la dieta y xenobióticos logran actuar sobre el genoma y alterar la expresión de los genes.

Todos los humanos son idénticos en un 99,9% en lo que se refiere a la secuencia genética, sin embargo, variaciones del 0,1% en el orden, ocasionan las diferencias en los fenotipos y una susceptibilidad individual para la enfermedad o para la salud. Las alteraciones en el fenotipo son resultado de diferencias en la expresión genética o de procesos moleculares alterados. Un ejemplo sorprendente y simple de cómo puede alterarse la expresión génica es un polimorfismo que modifica la tolerancia a la lactosa de la dieta (leche). Los mamíferos adultos pueden ser intolerantes a la lactosa. Una mutación ocurrida hace unos 9.000 años aproximadamente, en la población del norte de Europa, permitió la expresión del gen de la lactosa hasta la edad adulta. En este gen se presentan 11 polimorfismos agrupados en 4 haplotipos prevalentes (A, B, C, U) (>0,05%), una mutación C13910T en el gen de la lactasa está asociada con la tolerancia a la lactosa. Se piensa que este polimorfismo altera las interacciones de la proteína reguladora de ADN controlando la expresión del gen. El haplotipo A que confiere tolerancia a la lactosa tiene una frecuencia del 86% en la población europea del norte, pero sólo 36% en la población del sur de Europa. La persistencia de esta variante en las poblaciones puede conferir una serie de ventajas, entre las que se incluyen una mejor nutrición, prevención de la deshidratación y una mejor absorción del calcio. (Gutmacher y Collins, 2003).

Además de compensar las limitaciones metabólicas, los nutrientes y otros componentes bioactivos de los alimentos pueden incidir en la expresión génica. Esta influencia se conoce desde hace tiempo en los organismos inferiores, como en el caso de los operones lac y trp en las bacterias. En estas situaciones, el organismo detecta la presencia de un nutriente en el medio exterior y altera la expresión génica con arreglo a esta variación.

En el caso de la lactosa, la regulación transcripcional de los genes que codifican el sistema de transporte de la lactosa y la enzima encargada de la transformación inicial de esta molécula inducen a las proteínas necesarias para el uso de este hidrato de carbono como fuente de energía.

Así mismo, estudios han mostrado asociación entre el consumo de ciertos alimentos y el suceso a presentar la enfermedad.

Por lo tanto, es importante subrayar que un alimento contiene una gran variedad de sustancias químicas bioactivas que pueden afectar la expresión de genes directa o indirectamente.

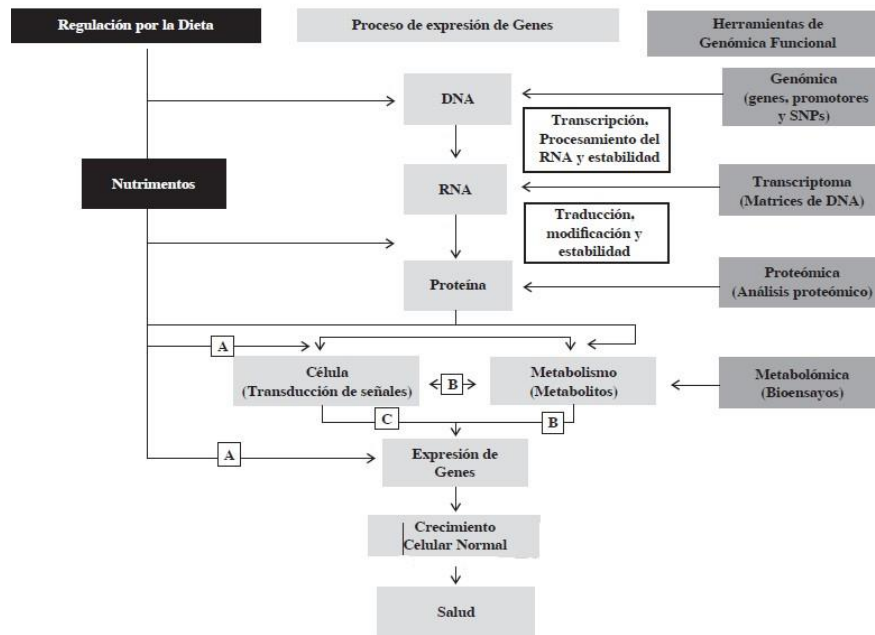


Desde hace tiempo se ha reconocido que los nutrientes pueden modificar proteínas una vez formadas a través de una variedad de procesos conteniendo modificaciones postraduccionales. En la figura 5 se resumen los múltiples pasos en los cuales los componentes bioactivos de los alimentos pueden interactuar con los genes y modificar su expresión, alterando o condicionando un fenotipo específico.

Figura 5. Representación esquemática de los pasos involucrados en la expresión de genes (recuadros gris claro), etapas en las cuales la dieta puede modular estos procesos (recuadros negros) y técnicas de la genómica funcional utilizadas para su análisis (recuadros gris oscuro).

Ruta A: Los nutrientes pueden actuar directamente como ligandos para la transcripción.  
 Ruta B: Se metabolizan por rutas primarias o secundarias, y esto altera las concentraciones de sustratos o intermediarios y Ruta C: Involucrado en la regulación de genes o señalización celular o transducción de señales.

De esta manera la figura ilustra los pasos en los cuales los componentes bioactivos de los alimentos pueden interactuar con los genes y modificar su expresión, alterando o condicionando un fenotipo específico.



Tomado de Revista de Endocrinología y Nutrición 2013;21(1):22-34

Por ejemplo, tenemos algunos alimentos con estos componentes como los ácidos grasos omega -3, grasas que reducen la inflamación.

Actúan como antecesores en la síntesis de eicosanoides antiinflamatorios y reducen la expresión de genes que inducen la síntesis de citocinas proinflamatorias, como los que codifican el factor de necrosis tumoral a y la interleucina 1 (Calder, 2009).



Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 también actúan como ligandos de los factores de transcripción pertenecientes a la familia del receptor activado por proliferadores peroxisómicos, actúan como sensores lipídicos y modulan el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas, la homeostasis de la glucosa, la proliferación y la diferencia de las células adiposas y la formación de células espumosas a partir de los monocitos en el transcurso de la formación de placas aterógenas. Son componentes destacados de la secuencia de episodios a través de los cuales la dieta rica en lípidos favorece la resistencia a la insulina y la obesidad (Christodoulides y Vidal-Puig, 2009).

En el caso de los ácidos grasos omega-3, se están estudiando de manera activa los trastornos en los que logran utilizarse estas moléculas para reducir la inflamación y potenciar la sensibilidad a la insulina.

En función del gen y el compuesto bioactivo del que se trate, puede activarse o inactivarse la expresión o bien aumentar o reducir su magnitud con arreglo a la información recibida, como lo muestra la figura 6.

Por otro lado, se están realizando más investigaciones para determinar las vías antiinflamatorias, neuro protectoras usando dieta y encontrando nuevos recursos naturales, sustancias que pueden ser más eficaces, es decir, inducción de genes promotores de la salud y reducción de la expresión de genes promotores de enfermedades, podrían ser incorporados en estrategias protectoras del futuro.

Figura 6 Ácidos grasos omega-3, de acuerdo con el gen de cada persona





## 2.2 Predisposición genética a la obesidad

La obesidad es uno de los principales problemas en nuestro país, esto se debe al resultado de un desequilibrio entre la ingestión y el gasto energético, como consecuencia de la ingesta de alimentos de alta densidad energética aunado a los factores ambientales, genéticos y actividad física deficiente.

Al introducirnos en el estudio de la obesidad es importante definir a qué nos referimos con el concepto. La obesidad es una enfermedad sistémica, crónica y multifactorial, en la que participan factores metabólicos, genéticos, psicosociales y culturales. Es caracterizada por exceso de grasa corporal, asociada a un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedades crónico-degenerativas como Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial, Dislipidemias, Enfermedad Cardiovascular entre otras.

Muchos de los factores hormonales y neurológicos implicados en la regulación del peso son de tipo genético. Entre ellos figuran las señales a corto y largo plazo que definen la saciedad y la conducta alimenticia. Las alteraciones leves de su expresión o interacción pueden tener una notable repercusión en el aumento del peso.

Algo muy importante que hay que señalar es que la obesidad es multifactorial, en la patogénesis de esta enfermedad, en las que se encuentran los:

### **Factores genéticos:**

A pesar de que no se ha encontrado aún un marcador genético específico de obesidad, existen algunos estudios que han intensificado determinar la importancia del componente genético en comparación con la influencia del ambiente. Se sabe que el genotipo tiene mayor influencia sobre la grasa visceral que sobre el tejido adiposo subcutáneo. Por otra parte, la herencia genética a través de genes específicos puede influir en la regulación del apetito (leptina, grelina, receptores de melanocortina), la termogénesis y el metabolismo energético, así como diferentes procesos incluyendo la adipogénesis (adiponectina).

Aunque no se ha encontrado un marcador genético específico de obesidad, Existen algunos estudios que han intensificado determinar la importancia del componente genético en comparación con la influencia del ambiente, como lo muestra la figura 5.



Figura 5



Tomado de Google imágenes U&url=http%3A%2F%2Fwww.ensasport.com%2Fpapa-por-que-somos-obesos%2F&psig=AOvVaw1EGgHS4XXTKXAcru0lwES&ust=1537327318411609.

Por lo tanto, la obesidad es un importante desafío clínico y de salud pública, representado por el exceso de tejido adiposo acumulación resultante de un desequilibrio en la ingesta de energía y el gasto de energía. La obesidad es altamente hereditaria y surge de la interacción de múltiples genes y factores ambientales como se mencionó anteriormente.

La obesidad se considera como un síndrome metabólico resultado de un desequilibrio crónico de la ingesta de energía frente al gasto de energía, lo que lleva al almacenamiento de cantidades excesivas de triglicéridos en el tejido adiposo. El desarrollo de la obesidad empieza desde la infancia, está vinculada a los factores ambientales de alimentación, materna y fetal, crecimiento en el primer año de vida, dieta y nivel de actividad física, adicionalmente, existe la indiscutible y hoy esclarecida predisposición genética al desarrollo de la obesidad, la cual se incluye dentro del campo de la nutrigenética y nutrigenómica.

La obesidad, al tratarse de una enfermedad muy compleja, no parece estar limitada a un trastorno, o a un solo gen (Tabla I), también puede presentarse con otros síntomas, o otras manifestaciones clínicas (Tabla II) o como resultado de múltiples trastornos genéticos (Tabla III). Por lo tanto, dependiendo de los resultados genéticos de la obesidad, esta se puede clasificar en tres subgrupos: monogénico, sindrómico y poligénico o la obesidad común. Como se mencionó con anterioridad, en la actualidad existen técnicas de análisis genómicos basados en microarreglos que son estudios de asociación del genoma completo (en inglés, GWAS (Genome-wide association study) o WGAS (Whole genome association study), estos sirven para determinar el análisis a gran escala de la variación genética a lo largo de todo el genoma humano, con el propósito de identificar su incorporación a un rasgo observable, hacia la individualización de riesgos genéticos y tipificación de marcadores genéticos para enfermedades del estilo de vida, especialmente para un trastorno metabólico como la obesidad. Como los reportados en la tabla I, II, y III, donde cientos de miles de variantes genéticas son analizadas simultáneamente y de esta forma, encontrar asociaciones con



genes y su implicación en la causa de la obesidad, por lo que el conocimiento del número de genes implicados en la misma va creciendo gradualmente.

El primer defecto genético único que causa la obesidad monogénica se describió por primera vez en 1997 y a la fecha se han notificado alrededor de 20 de esos trastornos en una forma autosómica de obesidad<sup>1</sup> (Tabla I). Curiosamente, todas estas mutaciones se encuentran en la vía leptina / melanocortina del sistema nervioso central (SNC) que son críticos en la regulación de la homeostasis energética de todo el cuerpo. La obesidad humana, por lo general surge de la combinación efectos de las interacciones entre múltiples genes, factores ambientales y comportamiento como lo muestra las siguientes tablas:

| S.No. | Locus mutated | Encoded proteins                       | Usual physiological functions   | References |
|-------|---------------|--|---|------------|
| 1.    | <i>LEP</i>    | Leptin (LEP)                           | Protein hormone produced by adipocytes and regulates eating behaviour   | 20, 21     |
| 2.    | <i>LEPR</i>   | Leptin receptor (LEPR) in hypothalamus | Binds leptin and activates the synthesis of pro-opiomelanocortin (POMC)                                       | 22         |
| 3.    | <i>POMC</i>   | Pro-opiomelanocortin (POMC)            | Precursor protein $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) along with other protein hormones | 23, 24     |
| 4.    | <i>PC 1</i>   | Prohormone convertase-1 (PC 1)         | Catalyzes post-translational cleavage of POMC into $\alpha$ -MSH  | 25, 26     |
| 5.    | <i>MC4R</i>   | Melanocortin-4 receptor (MC4R)         | Binds of MC4R to $\alpha$ -MSH receptor, expressed in hypothalamus to activate anorexigenic signals           | 27-37      |



Table II. List of syndromic obesity in humans: Autosomal or X-linked

| S. No.              | Syndrome                                   | Symptoms  | Locus        | Gene               | References |
|---------------------|--|---|--------------|--------------------|------------|
| Autosomal dominant  |  |   |              |                    |            |
| 1.                  | Prader-Willi syndrome (PWS)                | Short physique with psychological defects hypotonia and hypogonadism.   | 15q11.2-q12  | Unknown            | 38-43      |
| 2.                  | Albright's hereditary osteodystrophy (AHO) | Short physique with skeletal defects and defective olfaction            | 20q13.2      | <i>GNAS1</i>       | 43, 44     |
| 3.                  | Fragile X syndrome                         | Psychological and speech defects with macro-orchidism                   | Xq27.3       | <i>FMR1</i>        | 45         |
| 4.                  | Ulnar-mammary syndrome                     | Postponed puberty with imperfect ulnar and hypoplastic nipples          | 12q24.1      | <i>TBX3</i>        | 46         |
| Autosomal recessive |  |   |              |                    |            |
| 5.                  | Bardet-Biedl syndrome                      | Psychological and renal defects with retinal dystrophy and hypogonadism | 11q13 (BBS1) | <i>BBS1</i>        | 47         |
|                     |  |   | 16q21 (BBS2) | <i>BBS2</i>        | 48         |
|                     |  |   | 15q22 (BBS4) | <i>BBS4</i>        | 49         |
|                     |  |   | 20p12 (BBS6) | <i>BBS6 (MKKS)</i> | 50-52      |
| 6.                  | Alström syndrome                           | Retinal dystrophy with neurosensory deafness and diabetes               | 2p13         | <i>ALMS1</i>       | 53, 54     |
| 7.                  | Cohen syndrome                             | Prominent central incisors with ophthalmopathy, and microcephaly        | 8q22         | -                  | 55         |
| X-linked            |  |   |              |                    |            |
| 8.                  | Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome         | Psychological defects with large pinna and hypogonadism                 | Xq26         | <i>PHF6</i>        | 56         |
| 9.                  | MEHMO syndrome                             | Psychological defects with epilepsy, hypogonadism, microcephaly         | Xp22.13      | -                  | 57, 58     |
| 10.                 | Simpson-Golabi-Behmel, Type 2              | Skeletal and visceral abnormalities                                     | Xp22         | -                  | 59         |
| 11.                 | Wilson-Turner syndrome                     | Psychological defects with tapering fingers, and gynaecomastia          | Xp21.2       | -                  | 60         |





**Table III.** List of genetic modifications (SNPs) showing polygenic effects on body weight in terms of BMI in humans

| S. No. | Single nucleotide polymorphism (SNP) | Chromosome no. | Locus       | Adjacent gene             | Sample size | Allelic frequency | BMI outcome                                       | References |
|--------|--------------------------------------|----------------|-------------|---------------------------|-------------|-------------------|---|------------|
| 1.     | rs2815752                            | 1p31           | 72,524,461  | <i>NEGR1</i>              | 32,387      | 62% (A)           | +0.10 kg/m <sup>2</sup> per A allele              | 61         |
| 2.     | rs2568958                            |                | 72,537,704  |                           | 25,344      | 58% (A)           | +0.43 kg/m <sup>2</sup> for AA genotype           | 62         |
| 3.     | rs10913469                           | 1q25           | 176,180,142 | <i>SEC16B, RASAL2</i>     | 25,344      | 20% (C)           | +0.50 kg/m <sup>2</sup> for CC genotype           | 62         |
| 4.     | rs6548238                            | 2p25           | 624,905     | <i>TMEM18</i>             | 32,387      | 84% (C)           | +0.26 kg/m <sup>2</sup> per C allele              | 61         |
| 5.     | rs7561317                            |                | 634,953     |                           | 25,344      | 84% (G)           | +0.70 kg/m <sup>2</sup> for GG genotype           | 62         |
| 6.     | rs7647305                            | 3q27           | 187,316,984 | <i>SFRS10, ETV5, DGKG</i> | 25,344      | 77% (C)           | +0.54 kg/m <sup>2</sup> for CC genotype           | 62         |
| 7.     | rs10938397                           | 4p13           | 45,023,455  | <i>GNPDA2</i>             | 32,387      | 48% (G)           | +0.19 kg/m <sup>2</sup> per G allele              | 61         |
| 8.     | rs4712652                            | 6p22.2-p21.3   | 22,186,593  | <i>PRL</i>                | 2,796       | 41% (A)           | +0.031 kg/m <sup>2</sup> per A allele in children | 63         |
| 9.     | rs10508503                           | 10p12          | 16,339,956  | <i>PTER</i>               | 2,796       | 8.5% (C)          | +0.144 kg/m <sup>2</sup> per C allele in children | 63         |
| 10.    | rs6265 (V66M)                        | 11p14          | 27,636,492  | <i>BDNF</i>               | 25,344      | 85% (G)           | +0.67 kg/m <sup>2</sup> for GG genotype           | 62         |
| 11.    | rs10838738                           | 11p11.2        | 47,619,625  | <i>MTCH2</i>              | 32,387      | 34% (G)           | +0.07 kg/m <sup>2</sup> per G allele              | 61         |
| 12.    | rs7138803                            | 12q13          | 48,533,735  | <i>BCDIN3D, FAIM2</i>     | 25,344      | 37% (A)           | +0.54 kg/m <sup>2</sup> for AA genotype           | 62         |
| 13.    | rs7498665                            | 16p11.2        | 28,790,742  | <i>SH2B1</i>              | 32,387      | 41% (G)           | +0.15 kg/m <sup>2</sup> per G allele              | 61         |
| 14.    | rs7498665                            |                | 28,790,742  | <i>ATP2A1</i>             | 25,344      | 44% (G)           | +0.45 kg/m <sup>2</sup> for GG genotype           | 62         |
| 15.    | rs8050136                            | 16q22.2        | 52,373,776  | <i>FTO</i>                | 25,344      | 41% (A)           | +1.07 kg/m <sup>2</sup> for AA genotype           | 62         |
| 16.    | rs9939609                            |                | 52,378,028  |                           | 38,759      | 40% (A)           | +0.40 kg/m <sup>2</sup> per A allele              | 63         |
| 17.    | rs9939609                            |                | 52,378,028  |                           | 32,387      | 41% (A)           | +0.33 kg/m <sup>2</sup> per A allele              | 61         |
| 18.    | rs1421085                            |                | 52,358,455  |                           | 2,796       | 40% (C)           | +0.112 kg/m <sup>2</sup> per C allele             | 63         |
| 19.    | rs1424233                            | 16q22-q23      | 78,240,251  | <i>MAF</i>                | 2,796       | 43% (A)           | +0.091 kg/m <sup>2</sup> per A allele in Children | 63         |
| 20.    | rs1805081                            | 18q11.2        | 19,394,429  | <i>NPC1</i>               | 2,796       | 44% (A)           | -0.087 kg/m <sup>2</sup> per A allele in children | 63         |
| 21.    | rs17782313                           |                | 56,002,077  | <i>MC4R</i>               | 16,876      | 24% (C)           | +0.22 kg/m <sup>2</sup> per C allele              | 64         |
| 22.    | rs17782313                           |                | 56,002,077  |                           | 32,387      | 22% (C)           | +0.22 kg/m <sup>2</sup> per C allele              | 61         |
| 23.    | rs17782313                           |                | 56,002,077  |                           | 2,796       | 17.5% (C)         | +0.097 kg/m <sup>2</sup> per C allele             | 63         |
| 24.    | rs12970134                           | 18q22          | 56,035,730  |                           | 25,344      | 30% (A)           | +0.36 kg/m <sup>2</sup> for AA genotype           | 65         |
| 25.    | rs52820871 (I251L)                   |                | 56,189,806  |                           | 16,797      | 0.75% (251L)      | -0.35 SD of their BMI Z-score per 251L allele     | 67         |
| 26.    | rs2229616 (V103I)                    |                | 56,190,256  |                           | 7,713       | 2% (103I)         | -0.48 kg/m <sup>2</sup> per 103I allele           | 67         |
| 27.    | rs29941                              |                | 39,001,372  | <i>CHST8, KCTD15</i>      | 25,344      | 70% (C)           | +0.46 kg/m <sup>2</sup> for CC genotype           | 62         |
| 28.    | rs11084753                           | 19q13.11       | 39,013,977  |                           | 32,387      | 67% (G)           | +0.06 kg/m <sup>2</sup> per G allele              | 61         |

NEGR1, neuronal growth factor regulator 1; SEC16B, cerevisiae, homologue of; B; RASAL2, RAS protein activator like 2; TMEM18, transmembrane protein 18; INSIG2, insulin induced gene 2; SFRS10, splicing factor, arginine/serine-rich, 10; ETV5, ets variant 5; DGKG, diacylglycerol kinase, gamma, 90kD; GNPDA2, glucosamine-6-phosphate deaminase 2; PRL, prolactin; PTER, phosphotriesterase related; BDNF, brain derived neurotrophic factor; MTCH2, mitochondrial carrier homologue 2 (*C. elegans*); BCDIN3D, BCDIN3 domain containing; FAIM2, Fas apoptotic inhibitory molecule 2; SH2B1, SH2B adaptor protein 1; ATP2A1, ATPase, Ca<sup>2+</sup> transporting, cardiac muscle, fast twitch 1; FTO, fat mass and obesity associated; MAF, v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue (avian); NPC1, Niemann-Pick disease, type C1; MC4R, melanocortin 4 receptor; CHST8, carbohydrate (N-acetyl)galactosamine 4-O sulphotransferase 8; KCTD15, potassium channel tetramerisation domain containing 15

El número y el tamaño de las células adiposas, la distribución regional de la grasa corporal depende, igualmente, de los genes. Los trabajos en gemelos han confirmado que los genes determinan el 50-70% de la predisposición a la obesidad (Prentice, 2005). Aunque intervienen numerosos genes, algunos han sido objeto de mayor atención el gen *Ob*, el gen de la adiponectina (*ADIPOQ*), el gen *FTO* y el gen del receptor adrenérgico b3. El gen *Ob* expresa la leptina. Las mutaciones en este gen, el gen del receptor de la leptina (*LEPR*) o el gen *ADIPOQ* se asocian a obesidad o síndrome metabólico (SMet), en particular cuando el aporte de grasa en la dieta es excesivo (Ferguson et al., 2010). El gen del receptor adrenérgico b3, localizado principalmente en el tejido adiposo, parece regular la oxidación de grasas en el ser humano. El gen *FTO* predispone a la diabetes a través de su efecto en la masa corporal (Frayling et al., 2007).

De acuerdo con la actualización número 12 del Mapa de Gen de Obesidad Humana hay 253 loci de rasgo de cantidad (QTL) para fenotipos relacionados con la obesidad de 61 estudios de escaneo de genoma completo.

Alternativamente, se han realizado estudios de barrido del genoma completo o de marcadores que flanquean genes candidatos, donde se han identificado regiones



cromosómicas que contienen genes relacionados con la obesidad monogénica en los que una mutación en un único gen puede ser responsable de la obesidad, como sucede con los genes de la leptina y de su receptor, la proopiomelanocortina (POMC) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R).

Las mutaciones en el gen de la MC4R se presentan en un 2-4% de los casos de obesidad humana severa. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la etiología de la obesidad es de origen poligénico o multifactorial. La herencia genética a través de genes específicos puede influir en la regulación del apetito (leptina, grelina, receptores de melanocortina, de NPY), la termogénesis y el metabolismo energético (ADRB2, ADRB3, UCP's,), así como en diferentes procesos incluyendo la adipogénesis (PPAR, RXR, adiponectina...). Hay variantes genéticas que parecen interactuar con la dieta de los sujetos. Así, los individuos portadores de la mutación Gln27Glu del gen ADRB2 o del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 que presentan además una ingesta elevada de hidratos de carbono poseen mayor riesgo relativo de obesidad.

Dado que la obesidad humana se produce debido al estilo de vida sedentario, epigenética (hereditaria mitótica y meióticamente) cambios en la expresión génica sin ningún cambio en la secuencia de ADN) también juegan un papel importante en su establecimiento. Hay dos mecanismos importantes involucrado en las regulaciones de epigenética a saber. ADN citosina modificaciones de metilación e histona. también tiene observado que los microRNAs (miRNAs) se extendieron su papel a la regulación epigenética. Por lo tanto, la dieta grupos metilo (colina, metionina, genisteína y consumo de folato) durante períodos críticos de desarrollo las etapas pueden alterar el ADN del promotor y la metilación de la histona dando como resultado los cambios de por vida en la expresión génica y por lo tanto alterando el epigenoma hacia la obesidad en edad adulta.

En una amplia revisión sobre genética de la obesidad publicada en 2006 por Rankinen, recopilaban ya 416 estudios centrados en 127 genes candidatos que habían reportado asociaciones significativas entre variaciones en diferentes genes y variables antropométricas relacionadas con la obesidad. Este número se ha ido incrementando notablemente, pues cada año, el número de artículos publicados sobre variantes genéticas asociadas con la obesidad crece exponencialmente.

Dado el amplio número de genes y variantes genéticas como los vimos en las tablas anteriores, veremos solamente en algunos ejemplos más notables por su interés y actualidad. Las proteínas cuyos genes serán objeto de revisión con más detalle son las siguientes: perilipina (PLIN), apolipoproteína A-V (APOA5), apolipoproteína A-II (APOA2), fat mass and obesity associated (FTO) y gen INSIG2 (insulin-induced gene INSIG2). En cada uno de ellos se han manejado una aproximación diferente para llegar a la terminación de su asociación con la obesidad.

Las perilipinas son una familia de fosfoproteínas que se localizan de manera específica en la superficie intracelular de las gotas de lípidos, localización en la que precisamente tiene lugar la lipólisis. La mayor estrategia de almacenamiento de energía en el organismo es en forma de triacilglicéridos contenidos en el tejido adiposo blanco. En los momentos en que se requiere una gran cantidad de energía, como puede ser durante el ejercicio o durante el



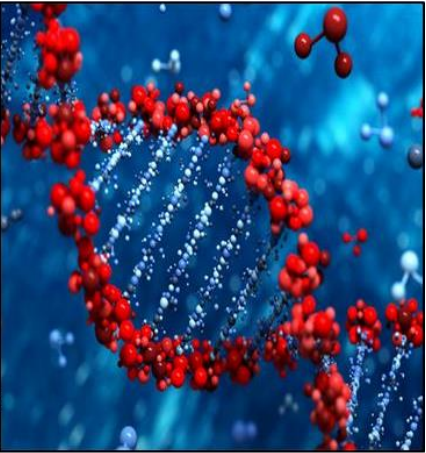
ayuno prolongado, las catecolaminas activan rápidamente la proteína quinasa (PKA) dependiente de AMPc y se obtiene como resultante la hidrólisis de los triacilglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres son entonces utilizados como sustratos para la generación de ATP en diversos tejidos.

A través de marcadores genéticos como los microarreglos se hace un estudio de alta densidad en la cual el estudio del genotipo de un individuo con varios miles de variantes genéticas simultáneamente que cubren todos los cromosomas. Posteriormente, con un análisis estadístico se consiguen encontrar asociaciones entre dentro o alrededor de algún gen y los fenotipos de obesidad analizados, concluyendo que existe asociación entre dicho gen y obesidad.

## 2.3 Predisposición genética a diversas enfermedades

Hay mucha predisposición genética a presentar diversas enfermedades, por no decir la mayoría, son originadas por factores genéticos. Los genes determinan a través de las proteínas que codifican, el grado de eficacia con que se metabolizan los alimentos y los productos químicos y se detoxifican las toxinas y la fuerza con que se atacan las infecciones. Las enfermedades genéticas pueden clasificarse en tres grandes grupos:

Figura 7

| <b>Enfermedades genéticas</b>  |  |
|--|--|
| <p><b>Monogénicas:</b> se altera un solo gen</p> <p style="padding-left: 20px;"><b>Mendelianas:</b> en el ADN nuclear</p> <p style="padding-left: 20px;"><b>Mitocondriales:</b> en el ADN mitocondrial</p> <p><b>Citogenéticas:</b> causadas por alteraciones cromosómicas que incluyen a numerosos genes</p> <p><b>Multifactoriales:</b> se originan por factores genéticos y ambientales. Representan la mayoría de las enfermedades que afectan a adultos</p> |  |

Tomado de Google Imágenes [https://docplayer.es/docs-images/41/18625499/images/page\\_9.jpg](https://docplayer.es/docs-images/41/18625499/images/page_9.jpg)  
<https://patologiahumanablog.files.wordpress.com/2017/01/enfermedades-monogc3a9nicas.jpg?w=705&h=435&crop=1>

Los cambios en la secuencia del ADN de un solo gen, asunto conocido como mutaciones, pueden causar miles de enfermedades.

Un gen puede mutar de muchas formas y causar una proteína alterada que es incapaz de funcionar correctamente. La mutación genética más común incluye un cambio o una lectura errónea en una sola base dentro del ADN.



Otras mutaciones incluyen la pérdida o aumento o inserción de una o varias bases. La proteína alterada puede retener algunas funciones normales, pero su capacidad queda reducida.

En otros casos, la proteína puede quedar totalmente imposibilitada por la mutación o bien adquirir una función completamente nueva y perjudicial. El resultado de una mutación en particular no solo depende del modo en que se altera la función de la proteína sino también de la importancia que tiene dicha proteína en la supervivencia. Otro tipo de mutación, conocida como polimorfismo, son variaciones naturales en la secuencia del ADN que no tienen consecuencias adversas y que solo manifiestan las diferencias entre los individuos. Además de las mutaciones de los genes simples, las enfermedades genéticas pueden desencadenarse por mutaciones mayores en los cromosomas. Las anomalías en los cromosomas pueden resultar de la variación en la cantidad total normal de cromosomas o en la estructura física normal de un cromosoma. El tipo más común de anomalía en los cromosomas se conoce como aneuploidía y representa una anomalía en la cantidad de cromosomas, ya sea un cromosoma más o uno menos de lo normal. Un cariotipo normal (la serie completa de cromosomas) contiene 46 cromosomas con el par cromosómico sexual XX (femenino) o XY (masculino). Las anomalías cromosómicas de estructura incluyen pérdidas, duplicaciones, inserciones, inversiones o translocaciones de un segmento cromosómico.

Las enfermedades multifactoriales resultan de una combinación compleja de factores genéticos, del medio ambiente y de conducta. Algunos ejemplos de estas enfermedades son espina bífida, diabetes y enfermedades cardíacas. A pesar de que las enfermedades multifactoriales pueden ser recurrentes en las familias, algunas mutaciones como el cáncer pueden adquirirse a lo largo de la vida de un individuo. Todos los genes funcionan dentro de un contexto ambiental y de comportamiento. Las alteraciones en costumbres o el medio ambiente tales como dieta, ejercicio, exposición a agentes tóxicos o medicamentos, todas pueden influenciar los rasgos genéticos.

Los especialistas en nutrición habrán de reflejar los genotipos de sus pacientes en intervenciones idóneas. Con el fin de estar preparados para esta era, basada en el genotipo, habrán de contar con conocimientos teóricos de genética, bioquímica, biología molecular, metabolismo y otras ciencias básicas de la nutrición del siglo XXI (Milner, 2008; Panagiotou y Nielsen, 2009; Stover y Caudill, 2008).

Es preciso conocer que: 1) la información contenida en la secuencia del ADN ha de descifrarse y convertirse en proteínas mediante los procesos de transcripción, procesamiento postranscripcional, traducción y procesamiento postraduccional; 2) los genes presentan una región reguladora dotada de elementos de respuesta, factores de transcripción, promotores, y una región codificante que contiene exones e intrones, y 3) las variaciones genéticas en el genoma humano afectan al fenotipo del sujeto en aspectos como la susceptibilidad a la enfermedad.



Además de la información contenida en la secuencia nucleotídica del ADN (el código del ADN), existen otras dos fuentes de información: el código epigenético y los factores ambientales, a cuyos efectos se encuentran expuestas las células.

La epigenética representa la herramienta de escritura de la naturaleza (Gosden y Feinberg, 2007). Los grupos acetilo o metilo unidos por enlaces covalentes a las proteínas histonas asociadas al ADN, o bien unidos al propio ADN, determinan la accesibilidad de la secuencia para su decodificación. Estos grupos se añaden o eliminan según sea necesario y dependen de la dieta. Los especialistas en nutrición dispondrán de una fantástica oportunidad para influir en este aspecto (Kauwell, 2008).

Las moléculas ambientales, como los nutrimentos tradicionales, los productos fitoquímicos, las toxinas, las hormonas y los fármacos, transmiten información acerca del estado del medio ambiente y, en última instancia, determinan la expresión de un gen y el momento indicado para ello. La ciencia de la genómica nutricional se ocupa de todas estas interacciones entre la dieta y los factores del estilo de vida en el ADN, así como su repercusión en los desenlaces de la salud.

La ciencia de la genética ha ampliado notablemente su ámbito y engloba toda la información genética de un organismo su genoma y las interacciones de los distintos genes y sus productos proteicos entre sí y con el entorno. La genómica se encarga de describir esta situación compleja e interactiva. Aunque la genética se ocupaba, en sus inicios, de las enfermedades debidas al cambio de un solo gen, la genómica se centra en las enfermedades crónicas más prevalentes en la actualidad que son consecuencia de la interacción de las variantes génicas con los factores ambientales.

Recordemos que la genómica nutricional se hace cargo de los trastornos relacionados con la dieta y el estilo de vida que derivan de dichas interacciones. Esta disciplina constituye un campo en sí misma y comprende la nutrigenética, la nutrigenómica y la epigenética o la epigenómica.

El genoma humano se compone de unos 3.000 millones de nucleótidos que se hallan en el núcleo de las células. Un gen es una secuencia de nucleótidos que codifica información para la síntesis de una proteína. El genoma humano alberga alrededor de 20.000 a 25.000 genes, los cuales solamente representan el 2% del genoma humano (Proyecto Genoma Humano, 2010).

A menudo, entre un gen y el siguiente aparecen secuencias amplias de nucleótidos en el cromosoma. Estas secuencias reciben el nombre de secuencias separadoras y constituyen la mayor parte del ADN en el ser humano. Estas secuencias no codifican proteínas, pero no corresponden a «ADN basura», sino que desempeñan funciones estructurales y reguladoras, como la modulación del momento, el lugar y el nivel de producción de una proteína dada.



Para resultar de utilidad a las células, la información contenida en el ADN debe descifrarse y traducirse primeramente en proteínas, las cuales realizarán el trabajo del organismo a nivel celular. La decodificación de la información tiene lugar en dos etapas: 1) el proceso de transcripción, durante el cual la enzima polimerasa del ácido ribonucleico (ARN polimerasa) convierte el ADN en una molécula intermedia (ARN mensajero ARNm), y 2) una etapa posterior de traducción en la que la información contenida en el ARNm dirige el ensamblaje de aminoácidos en una molécula proteica conforme al código genético.

Los genes comparten una estructura básica compuesta por una región promotora que rige la unión de la ARN polimerasa, lo que, a su vez, modula el proceso de transcripción; y una región codificante (informativa) en la que la ARN polimerasa transcribe el ADN en ARNm. Esta región contiene secuencias de nucleótidos (exones) que corresponden al orden de los aminoácidos en el producto proteico del gen. De igual modo, alberga intrones (secuencias que separan los exones y no codifican ningún aminoácido).

Una vez finalizada la transcripción, el ARNm debe procesarse (procesamiento postranscripcional) para eliminar los intrones con anterioridad a la síntesis de la proteína correspondiente. En ese momento, cada grupo de tres nucleótidos del exón transcrito y procesado constituye un codón, el cual codifica un aminoácido específico y determina su posición en la secuencia proteica. La activación de algunas proteínas requiere un procesamiento adicional, como sucede en el caso de las glucoproteínas, las proenzimas y las prohormonas, las cuales deben escindirse o sufrir un procesamiento enzimático para activarse.

En posición proximal respecto a la región promotora se encuentra la región reguladora, en la cual se lleva a cabo el control de la transcripción. En esta región se localizan los elementos de respuesta, unas secuencias de ADN que actúan como sitios de unión de diversas proteínas reguladoras, como los factores de transcripción y los ligandos asociados a ellos. La unión de los factores de transcripción estimula el reclutamiento de otras proteínas con las que se crea un complejo proteico que modula la expresión del gen mediante la modificación de la conformación de la región promotora por aumento o disminución de la capacidad de unión y transcripción (expresión) de dicho gen por parte de la ARN polimerasa. La disposición de los elementos de respuesta dentro de la región promotora puede ser bastante compleja, lo que hace posible la asociación de diversos factores de transcripción que refinan el control de la expresión génica. Los factores ambientales, como los componentes bioactivos de los alimentos, hablan con los genes precisamente a través de estos factores de transcripción, de tal modo que les transmiten la necesidad de una cantidad mayor o menor de su producto proteico.

Las proteínas codificadas por los genes conforman la maquinaria metabólica de la célula, como las enzimas, los receptores, los transportadores, los anticuerpos, las hormonas y las moléculas de señalización. Las variaciones de la secuencia génica trastocan la secuencia aminoacídica de la proteína codificada por el ADN. Estos cambios reciben el nombre de mutaciones, que tradicionalmente se han vinculado con alteraciones graves de la función de



esa proteína y la aparición de disfunción en la célula y, en última instancia, el organismo en su conjunto.

Una enfermedad debilitadora puede deberse simplemente a la modificación de un nucleótido único. Por ejemplo, el cambio de un nucleótido provoca la sustitución de un aminoácido en la molécula de la hemoglobina, lo que origina anemia grave, en la anemia drepanocítica.

Recordemos que para realizar el diagnóstico de enfermedades genéticas implica un examen clínico integral completo que consta de cuatro partes principales:

1. Examen físico
2. Antecedentes familiares detallados.
3. Pruebas clínicas y de laboratorio (si corresponde y si están disponibles).

Determinar el diagnóstico definitivo de una enfermedad genética, su función es esencial en recopilar los detalles de los antecedentes familiares, evaluar la posibilidad del desarrollo de una enfermedad genética tras un diagnóstico diferencial, ordenar las pruebas médicas necesarias y, si es adecuado, remitir al paciente a un especialista en genética si está disponible.

4. Evaluación nutricional completa: la evaluación del estado nutricional desempeña un papel decisivo, que vincula directamente a nuestra capacidad para detectar relaciones entre el estado nutricional y las causas de la enfermedad. Por lo tanto, el diagnóstico nutricional de gran calidad es la clave para establecer la causalidad de la genómica nutricional.

La mejor estrategia que se puede adoptar para determinar cuál es la verdadera ingesta dietética se halla en el contexto de los estudios de tratamiento dietético prospectivos

- Cuál es la ingesta dietética con los fenotipos y el riesgo de enfermedad.
- Cuestionarios dietéticos auto informados.
- Los registros dietéticos.
- Las encuestas dietéticas relacionadas con la historia dietética, los registros, de 24 horas, o los cuestionarios de frecuencia de alimentos, las encuestas más utilizadas.
- Realizar los siguientes cuestionamientos: ¿Qué tipo de información dietética es más relevante?
- ¿Deberíamos seguir pautas alimenticias nutritivas o dietéticas? Los alimentos son directamente medrados a través de un instrumento dietético.
- Inversamente, los nutrientes son examinados a partir de cálculos derivados de las bases de datos alimenticias.
- Las tablas de composición de los alimentos son válidas y confiables.
- Los métodos de preparación de los alimentos y la forma de cocinarlos pueden afectar de manera importante al contenido nutritivo final de los alimentos y esto es muy importante en los estudios de genética, por ello es importantísimo tener en cuenta los preparados alimenticios contienen miles de compuestos químicos específicos,



algunos conocidos y bien cuantificados, otros pobremente descritos, y otros que están sujetos a la variabilidad geográfica y estacional o están todavía por definir.

Actualmente hay muchas limitaciones que pueden afectar el estudio de nutrigenética y nutrigenómica, tenemos muchas limitaciones como ya se mencionó anteriormente, sin embargo, hay nuevas técnicas analíticas y bioinformáticas, que le ayudarán al nutriólogo a cumplir con los objetivos de la genómica nutricional, para poder identificar los marcadores que proporcionarán una mejor orientación en el estudio de la relación entre la nutrición y la salud. Por este motivo, la aplicación de la biología de sistemas a la genómica nutricional nos ofrecerá interesantes oportunidades para construir el conocimiento necesario. La biología de sistemas facilitará el diálogo transversal entre diferentes disciplinas y tipos de experiencia en orden a crear modelos que integrarán la información sobre la ingesta, los polimorfismos génicos, la expresión génica, los fenotipos, las enfermedades, los biomarcadores de efecto y los biomarcadores de susceptibilidad. La genómica nutricional será el impulso en el manejo de la investigación nutricional futura, y tiene la capacidad de cambiar la prevención y el tratamiento de la enfermedad mediante la dieta y un enorme impacto sobre la salud pública.

## 2.4 Plan nutricional personalizado

Como lo vimos con anterioridad, la genómica nutricional tiene un gigantesco potencial para cambiar el futuro de los modelos dietéticos, manejo nutricional y/o recomendaciones personales.

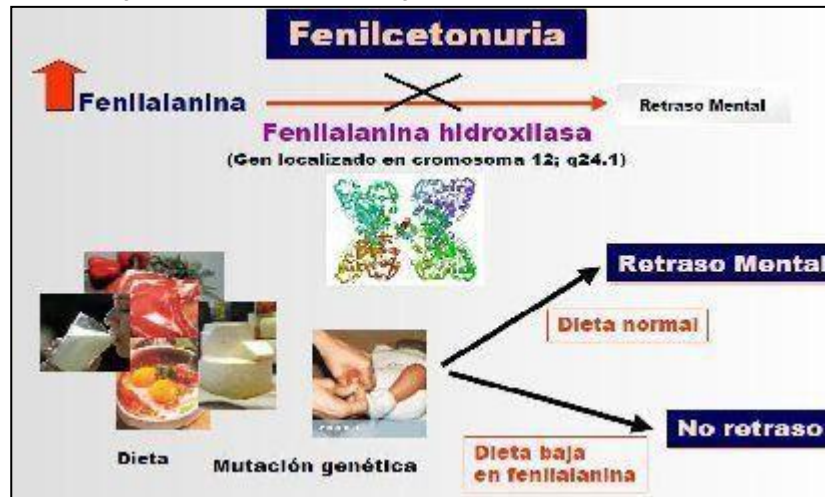
La genómica nutricional cubre la nutrigenómica, que explora los efectos de los nutrimentos en el genoma, el proteoma, la metabolómica y nutrigenética, cuyo principal objetivo es dilucidar el efecto de la variación genética sobre la interacción entre dieta y enfermedad.

La nutrigenética se ha usado durante décadas en ciertas enfermedades monogénicas raras como la fenilcetonuria y tiene el potencial de proporcionar una base para la dieta personalizada recomendaciones basadas en la composición genética del individuo, para prevenir trastornos multifactoriales comunes antes de su manifestación clínica, como lo muestra la figura 8.





Figura 8. Enfermedad monogénica fenilcetonuria



Tomado de Google imágenes

[https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj\\_x93c4MzdAhWGuFMKHc4OAmAQjRx6BAgBEAU&url=https%3A%2F%2Fwww.pinterest.com%2Fpin%2F73816881377050767%2F&psig=AOvVaw3tYh87UBtkHZrNGrH\\_rqj&ust=1537641913737960](https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj_x93c4MzdAhWGuFMKHc4OAmAQjRx6BAgBEAU&url=https%3A%2F%2Fwww.pinterest.com%2Fpin%2F73816881377050767%2F&psig=AOvVaw3tYh87UBtkHZrNGrH_rqj&ust=1537641913737960)

Inicialmente, se han encontrado muchas enfermedades relacionadas con la nutrición principalmente aquellas con deficiencias nutrimentales, incluyendo escorbuto, cretinismo, centrándose en la deficiencia relacionada enfermedades, incluyendo anemia, beriberi, raquitismo, xeroftalmia y pelagra, entre otros.

Actualmente como hemos visto en anteriores asignaturas, la deficiencia por nutrimentos habían sido descubiertas, y las causas de las deficiencias relacionadas con la nutrición habían sido identificadas. Aunque tales deficiencias no habían sido erradicadas (de hecho, algunas persisten incluso ahora), al menos el conocimiento se ha generado para prevenir y curar muchas de ellas, que se presentan hoy en nuestros días.

Posteriormente, se ha visto como en la actualidad las enfermedades crónicas degenerativas como la Obesidad, Diabetes, Hipertensión, Insuficiencia Renal ha comenzó a emerger siendo un problema de salud pública, la comunidad científica está convencida, que estos problemas de salud también están relacionados con una mala nutrición, o exceso de ella.

Los adelantos tecnológicos recientes han permitido analizar simultáneamente una amplia serie de mRNA y/o proteínas expresadas en una muestra biológica, así como definir la heterogeneidad genética en la respuesta individual del organismo a los nutrimentos. El uso de las nuevas técnicas de análisis del genoma será crucial para el desarrollo de las ciencias de la alimentación y nutrición en las próximas décadas y su integración en la era de los genomas funcionales.

El concepto de interacción gen-dieta describe la modulación del efecto de un componente dietético en un fenotipo específico (por ejemplo, concentración de lípidos en plasma, obesidad o glucemia) por un polimorfismo genético. Este concepto de interacción es la progresión desde un fenotipo sano a un fenotipo de disfunción crónica puede explicarse por



cambios en la expresión genética o por diferencias en las actividades de proteínas y enzimas, y que los componentes de la dieta directa o indirectamente regulan la expresión de la información genética.

Algunos principios que debemos tener en cuenta en el plan nutricional individualizado:

- 1) Los componentes de la dieta sobre el genoma humano, directa o indirectamente, pueden alterar la expresión o estructura de los genes.
- 2) En algunos individuos y bajo ciertas circunstancias la dieta puede ser un factor de riesgo de una enfermedad.
- 3) Algunos genes regulados por la dieta (y sus variantes comunes) pueden jugar un papel en el inicio, incidencia, progresión y/o severidad de las enfermedades crónicas
- 4) El grado en el que la dieta influye sobre el binomio salud-enfermedad puede depender de la constitución genética individual.
- 5) Cualquier intervención dietética basada en el conocimiento de las necesidades nutricionales, el estado nutricional y el genotipo.

Los beneficios potenciales de aprovechar el poder de la genómica para la prevención dietética de la enfermedad son enormes, y este enfoque se ha visto como la representación del futuro de investigación nutricional en la era posgenómica.

En el futuro, el conocimiento basado en la genómica se utilizará para recomendar cambios de comportamiento personalizados, que debería traducirse en una prevención de enfermedades más efectiva y tratamiento. La revolución genómica se basa en nuevas tecnologías que proporcionan las herramientas para administrar e interpretar conjuntos de datos complejos.

El desarrollo de la biología de sistemas transformó el concepto de interacción gen-nutrimiento del enfoque de reduccionismo tradicional del estudio, el efecto de un nutrimento sobre un metabolismo muy específico evento en uno holístico, en el que una fracción significativa de todos los genes y metabolitos regulados se pueden cuantificar al mismo tiempo. En este concepto holístico, el todo es considerado como una interacción dinámica entre las partes. La genómica nutricional representa la aplicación de la biología de sistemas a la nutrición, de cómo la nutrición influye en las vías metabólicas y control homeostático, cómo se altera esta regulación durante la fase temprana de una enfermedad relacionada con la dieta, y en qué medida la composición genética individual contribuye a dicha enfermedad. En otras palabras, genómica nutricional estudia las interacciones funcionales de los alimentos y su componentes con el genoma.

Como lo vimos anteriormente en la unidad 1, el concepto global de genómica nutricional, Utiliza dos términos: 'nutrigenómica' y 'nutrigenética'.

Recordemos que la Nutrigenética examina el efecto de la variación genética en la interacción entre dieta y enfermedad. Esta incluye la identificación y caracterización del gen variantes



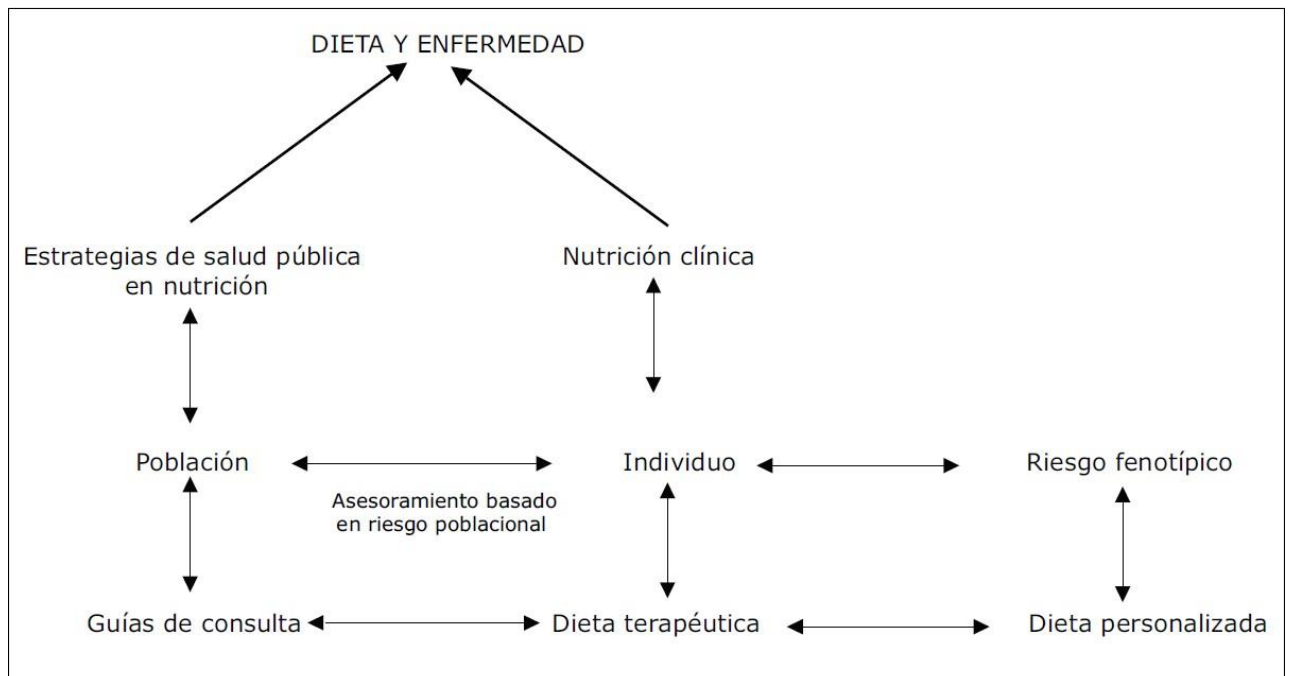
asociadas o responsables del diferencial respuestas a los nutrimentos. El objetivo de la nutrigenética es generar recomendaciones sobre los riesgos y beneficios de dietas específicas o componentes dietéticos para lo individual. También se ha denominado nutrición personalizada o nutrición individualizada.

La genómica nutricional ha atraído recientemente gran interés, las expectativas, y algunos investigadores han advertido que los perfiles genómicos para estudiar las interacciones entre el genoma y los factores ambientales, como dieta, no están comprobados para grandes poblaciones. Es cierto que la evidencia que respalda los beneficios de salud basados en tales pruebas todavía falta, y eso bien diseñado estudios epidemiológicos y evaluaciones clínicas de los recomendados se requieren intervenciones basadas en el genotipo antes de que este enfoque se pueda considerar válido y clínicamente útil.

**Nutrición individualizada según el genotipo**

Por otro lado, como hemos visto anteriormente, un manejo nutricional basado en un conocimiento de los requerimientos nutricionales, y en el genotipo (por ejemplo, una nutrición individualizada) es imponderable para prevenir enfermedades crónicas como lo muestra la figura 9

FIGURA 9  
**Relaciones entre dieta-enfermedad: hacia una dieta personalizada**



Tomado de MARTI el (2005). Avances en nutrición molecular; nutrigenómica y nutrigenética. Nutr Hosp 20: 157-164.



La intervención dietética directa para la prevención o el tratamiento de alguna enfermedad crónica es inherentemente más difícil, ya que múltiples genes interactúan entre sí y con las variables ambientales contribuyendo a la etiología de la enfermedad.

Identificar los genes que contribuyen mayoritariamente al inicio o progresión de las enfermedades crónicas y entender su regulación a través de los componentes de la dieta es un paso necesario. Los recientes avances en el campo de la farmacogenómica subrayan la importancia de las interacciones genotipo-ambiente, mostrando que las variaciones genéticas individuales en las poblaciones humanas pueden afectar a la eficacia de los fármacos y a la severidad de los efectos indeseables. Por esta razón, las compañías farmacéuticas están incorporando el genotipo como parte de su ruta clínica para diseñar fármacos seguros (no tóxicos) y eficaces. Este concepto de la medicina personalizada se está ahora extendiendo al campo de la nutrición.

Se acepta que los nutrientes (por ejemplo, macronutrientes, micronutrientes) e incluso los antinutrientes, alteran los procesos moleculares tales como la estructura del ADN, la expresión genética y el metabolismo, y cada uno a su vez puede alterar el inicio de la enfermedad, su desarrollo o progresión.

La genómica nutricional y la biología de sistemas serán la fuerza motriz de la investigación nutricional futura. Estos enfoques sin duda tendrán implicaciones para la salud pública porque tienen el potencial de cambiar los hábitos alimenticios para lograr una prevención eficaz de enfermedades y terapia. Sin embargo, el logro de estos objetivos se requiere romper muchos de los moldes tradicionales en la investigación, buscando la integración de múltiples disciplinas y laboratorios que trabajan coordinadamente.

Por otra parte, no deberíamos pensar que todos los 'nutrientes' en los alimentos han sido investigados. Probablemente haya miles de sustancias químicas presente en alimentos, todavía clasificados como no nutrientes, que pueden jugar un papel importante en la regulación genética, y por lo tanto tendrá un impacto significativo en la salud y la enfermedad. La búsqueda de la investigación sobre las interacciones genético-ambiental tiene el principal propósito de obtener una mejor razón del impacto de la naturaleza y nutrir el metabolismo de un individuo. El objetivo final es traducir este conocimiento en aplicaciones prácticas que guíen a la persona a optimizar su salud.



## 2.5 La nutrigenómica en la prevención de enfermedades

Al adentrarnos en el estudio de la genética, podemos comprender por qué comemos y los factores de motivación que impulsan la elección de alimentos es importante abordar las epidemias de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, ya que la ingesta de alimentos es un factor importante que afecta el desarrollo y el tratamiento de estos trastornos. Influir en el tiempo de las comidas, la cantidad de ingesta de alimentos, la preferencia de los alimentos y la selección de alimentos. Activo investigación que involucra la genética del gusto, la preferencia de los alimentos, las conductas de alimentación patológica, la comida el tamaño y la selección de comidas está expandiendo rápidamente nuestra comprensión de cómo y por qué comemos.

Por ello es importante recordar lo que hemos revisado con anterioridad en la unidad 1, el término genómica nutricional o nutrigenómica procede de la biología vegetal, nace en referencia a la bioquímica o metabolismo vegetal. Mas recientemente, este término se utiliza en el contexto de la biología humana, sobre todo en relación con la integración entre la genómica funcional, la nutrición y la salud.

Algo importante que resaltar que la nutrigenómica hace referencia al análisis prospectivo de las diferencias entre los nutrimentos con respecto a la regulación de la expresión de genes, esta ciencia enraizada en la biología molecular, cuyas herramientas son la tecnología microarray y la ingeniería informática.

La nutrigenética ofrece la posibilidad de personalizar la nutrición de acuerdo con la naturaleza genética de los consumidores, teniendo en cuenta el conocimiento de las mutaciones en genes que afectan al metabolismo de los nutrimentos.

Ambas ciencias se integran en la nutrición molecular y se hallan en los primeros estadios de su desarrollo. Hay algunas investigaciones sobre nutrimentos que parecen validar los razonamientos anteriormente expuestos. Así, suplementos dietéticos ricos en tirosina y bajos en fenilalanina o dietas libres de galactosa se emplean con éxito en el tratamiento de la fenilcetonuria tipo 1 y la galactosemia, respectivamente.

Sin embargo, no todos los genes que afectan a variables con relevancia clínica están implicados en la patogénesis de la enfermedad o son responsables del aspecto nutricional beneficioso. Por ejemplo, los polimorfismos de la apolipoproteína E parecen modificar los efectos beneficiosos de la vitamina E sobre la enfermedad de Alzheimer.

Los polimorfismos o mutaciones puntuales (en inglés SNPs Single Nucleotide Polymorphism), para ser importantes en nutrigenómica, deben presentarse con elevada frecuencia en la población general; han de modificar o regular proteínas que ocupen posiciones relevantes en rutas metabólicas (pasos limitantes, etc.) y, además, poseer marcadores cercanos con efecto clínico. Todavía se han identificado pocos SNPs que cumplan estos criterios.



Existen numerosos estudios epidemiológicos que confirman la existencia de cierta asociación entre la dieta consumida y el suceso y severidad de las enfermedades crónicas, pero no resulta fácil distinguir cuáles son las moléculas bioactivas de los alimentos que ejercen determinadas acciones beneficiosas.

Dado que los componentes de la dieta son regularmente ingeridos y participan directa e indirectamente en la regulación de la expresión génica, un grupo de genes regulados por la dieta pueden estar involucrados en el inicio, progresión y severidad de la enfermedad. El ejemplo más claro de las interacciones entre genotipo y dieta en enfermedades crónicas es la diabetes tipo 2, una condición que frecuentemente ocurre en individuos obesos y sedentarios y en algunas minorías. Una vez diagnosticados de diabetes tipo 2, algunos individuos pueden controlar los síntomas incrementando la actividad física y reduciendo el consumo de calorías; así la expresión de la información genómica se modifica por el cambio de las variables del estilo de vida (por ejemplo, la dieta).

Sin embargo, las interacciones del genotipo con la dieta contribuyen a la incidencia y severidad de la obesidad, aterosclerosis, muchos tipos de cánceres, asma y otras enfermedades crónicas. Una aproximación al conocimiento de los mecanismos moleculares por los que la dieta altera la salud consiste en la identificación de genes regulados por la dieta y que causan o participan en el desarrollo de las enfermedades. Se trata de examinar la expresión de genes candidatos o grupos de genes que se modifican por la dieta.

El estudio de la regulación de genes únicos o múltiples por la dieta requiere:

- 1) Determinar las causas del cambio de expresión de cada gen.
- 2) ¿Cuál es o cuáles son los subgrupos de genes responsables de un fenotipo concreto?
- 3) ¿Es el patrón de expresión de genes único para ese genotipo?
- 4) Las investigaciones sugieren que los sujetos tienen patrones de expresión de genes únicos en función de la dieta y del genotipo.

Las diferencias individuales cualitativas y cuantitativas complican los intentos de encontrar patrones en la expresión de genes modificados por la dieta. Además, conocer la dieta de los sujetos es difícil, ya que ha de ser recordada y con frecuencia el recuerdo puede ser impreciso.

Por otro lado, es poco factible poder controlar la dieta en estudios poblacionales de gran tamaño, por lo que la identificación de las interacciones entre la dieta y la expresión de genes es todo un reto. También la presencia de una enfermedad puede considerarse una influencia ambiental que afecta al patrón de expresión de genes. Por ejemplo, dos regiones del genoma que interactúan y modifican los niveles de glucosa e insulina de los ratones obesos. Así pues, se podrían predecir los cambios en la expresión génica debidos a la presencia o ausencia de enfermedad y los causados por las diferentes dietas.

El criterio para identificar un gen candidato de enfermedad es:



- 1) Los genes deben ser diferencialmente regulados por la dieta
- 2) Por el genotipo
- 3) Localizados en regiones cromosómicas asociadas a la enfermedad.

Por otro lado, en la complejidad de la interacción gen-ambiente intervienen múltiples factores: interacciones epigenéticas entre genes, interacciones dieta-genes, la historia ambiental; los períodos largos de exposición a cambios en la dieta pueden alterar la expresión de la información genética.

Más recientemente, modalidades de imágenes neuronales, específicamente resonancia magnética funcional imagenología (fMRI), se ha convertido en una modalidad para estudiar eficazmente el comportamiento alimentario y genética de maneras fascinantes. Aquí revisamos el conocimiento actual de la genética influencias del comportamiento alimentario con especial énfasis en la genética del sabor, tamaño de la comida y selección, y el uso emergente de fMRI como se aplica a la respuesta neurofisiológica de imágenes a los estímulos de alimentos. En esta revisión, nos centramos en la obesidad como consecuencia de comer comportamiento, pero otros trastornos patológicos del comportamiento alimentario, incluida la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa, también tienen fuertes factores genéticos, psicológicos y ambientales.

El rápido aumento de la obesidad y las comorbilidades asociadas (síndrome metabólico, coronaria enfermedad arterial, apnea del sueño, trastornos esqueléticos, hiperlipidemia e hipertensión) sobre los últimos 30 años, ha llevado a la urgencia de llegar a una comprensión más completa de la fisiopatología de las enfermedades crónicas degenerativas.

El estudio de la conducta alimentaria intenta definir patrones de alimentación y preferencias alimenticias, y para explicar por qué hay una atracción hacia conductas específicas y elección de alimentos, y tiene como objetivo desarrollar enfoques para lograr cambios efectivos en modificaciones modificables de comportamientos.

El conocimiento de los mecanismos biológicos que guían el comportamiento alimentario puede proporcionar objetivos de tratamiento efectivos para la obesidad y los trastornos asociados. Se han identificado trastornos genéticos monogénicos raros que implican hiperfagia y obesidad.

Descubrimientos de los genes y sus respectivas proteínas involucradas en estas formas raras de obesidad ayudan a arrojar luz en las vías implicadas en la regulación del comportamiento alimentario y la homeostasis energética. A pesar de que formas de obesidad monogénicas importantes representan menos del diez por ciento de la obesidad actual epidemia.

El riesgo de obesidad, síndrome metabólico y otras complicaciones se incrementa por una variedad de variantes genéticas comunes, y muchas de estas están asociadas con comportamientos alimentarios específicos. Las herramientas de investigación utilizadas para medir el comportamiento alimentario incluyen registros de alimentos, observación, tarjetas



de memoria con preferencia de alimentos, escalas etiquetadas y, más recientemente, FMRI. Una ampliamente herramienta de investigación utilizado conocido como el Cuestionario de tres factores (TFQ) se ha utilizado para cuantificar las conductas alimentarias en personas de peso normal, obesas y en personas con trastornos alimentarios.

Este cuestionario usa una serie de preguntas para medir tres patrones de comportamiento: restricción, desinhibición y hambre. Ambos puntajes de alta restricción y desinhibición son positivamente correlacionado con IMC. La restricción se caracteriza por la evitación intencional de ciertos alimentos con el fin de controlar el peso corporal, y se mide mediante la respuesta a preguntas sobre como "evito ciertos alimentos porque me engordan". La desinhibición es la tendencia a comer en exceso cuando está rodeado de otros que están comiendo en exceso. El hambre mide el sentido subjetivo de la necesidad de comer de un individuo. Heredabilidad y análisis de ligamiento de la comida el comportamiento medido por el cuestionario proporciona evidencia de que estos rasgos de comportamiento son heredables.

Aunque queda mucho por entender sobre los genes que regulan estos comportamientos, la influencia genética de la desinhibición se ha relacionado con la neuromedina, un factor que media la saciedad, en una cohorte francocanadiense y a TAS2R38, un receptor de sabor amargo, en una cohorte de Amish GAD (ácido glutámico descarboxilasa) también se ha relacionado con el comportamiento alimentario.

GAD descarboxila el glutamato en GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), un inhibidor principal neurotransmisor en el cerebro. Dos variantes específicas de GAD, rs7908975 y rs992990 tienen se ha informado que está asociado con la desinhibición y la ingesta de alimentos desordenados, específicamente aumento de la ingesta de hidratos de carbono, en mujeres. El gusto afecta la preferencia de los alimentos y la ingesta de alimentos, lo que influye directamente en el comportamiento alimentario.

Los humanos reconocen cinco sabores: dulce, amargo, agrio, salado y umami, descrito como el sabor del glutamato o el sabor de aminoácidos y proteínas. La preferencia y la ingesta de alimentos es influenciado por el sabor dulce y amargo. Por ejemplo, las personas que poseen mejorada la percepción del sabor amargo tiende a evitar ciertos alimentos, incluidas frutas y verduras específicas.

Se ha informado que la preferencia por los alimentos dulces y altos en grasa disminuye al aumentar percepción del sabor amargo. La evidencia sugiere que la capacidad de sabor amargo puede estar relacionada con el cuerpo índice de masa (IMC), adiposidad y factores de riesgo de ECV, mientras que la dulzura percibida de los alimentos ha demostrado una correlación inversa con el IMC. Por lo que les invito a revisar la asignatura de evaluación del estado nutricional en el apartado de índice de masa corporal.

Hasta la fecha, los estudios con cohortes grandes no han podido demostrar pruebas convincentes de una relación directa entre TAS2R38 e IMC a pesar de la evidencia de que





los polimorfismos en este gen influyen en el comportamiento de ingestión. La mayoría de los estudios TAS2R38 han sido llevado a cabo en poblaciones caucásicas, por lo tanto, es necesario realizar más investigaciones para determinar qué tan bien los hallazgos actuales pueden generalizarse a otras poblaciones étnicas.

Por otro lado, en algunas enfermedades se presenta:

## **Hipertensión**

La cantidad de angiotensinas circulantes está asociada con incrementos en la presión sanguínea. Una mutación, llamada AA, en la posición del nucleótido 6 del gen de la angiotensina, está relacionado con el nivel de angiotensina circulantes.

Los individuos con el genotipo AA que siguen en su ingesta las pautas del programa americano Aproximaciones Dietéticas para Detener la Hipertensión muestran una reducción de la presión sanguínea, pero la misma dieta es menos efectiva en la reducción de la presión sanguínea de individuos con el genotipo GG.

## **Enfermedad cardiovascular**

La apolipoproteína A1 juega un papel central en el metabolismo lipídico y en el desarrollo de la enfermedad coronaria. El cambio de una adenina por una guanina (A/G) en el promotor del gen de la apolipoproteína A1 está asociado con un incremento de las concentraciones del colesterol-HDL, mientras que el alelo A se relaciona con menores niveles de colesterol-HDL. Por ejemplo, las mujeres que ingieren de forma preferente ácidos grasos poliinsaturados sobre ácidos grasos saturados y monoinsaturados tienen mayores niveles de HDL. El efecto del tipo de grasa es muy significativo en hombres, sobre todo cuando se considera también el consumo de alcohol y el tabaquismo. Los individuos con partículas de LDL densas y pequeñas (fenotipo B) tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades coronarias frente a aquellos individuos que muestran partículas de LDL mayores y menos densas (fenotipo A). En un estudio clásico del entrecruzamiento de genes, Krauss y colaboradores muestran que los patrones de LDL están influenciados por las dietas bajas en grasas. 38 hombres que mostraban el fenotipo A de LDL pasaron de una dieta con un 32% grasa a una dieta que contenía un 10% de grasa.

12 de estos 38 mostraron un fenotipo B de LDL después de 10 días en la dieta baja en grasa, sugiriendo que para esos 12 la dieta baja en grasa no era beneficiosa. Los resultados sugieren la existencia de tres genotipos distintos. Dos genotipos dan lugar al fenotipo A o el B, y un tercer genotipo que ocasiona el fenotipo A cuando los individuos siguen una dieta de contenido medio en grasa (32%), pero el fenotipo B cuando ingieren menor cantidad de grasa (10%), un resultado que puede ser explicado por las interacciones entre el genotipo y el ambiente.

## **Cáncer**

La metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es un gen clave en las reacciones de metilación. Varios laboratorios han publicado que el polimorfismo Citosina667Timina



(cambio de Alanina a Valina), causa una disminución de la actividad enzimática y está inversamente asociado con la presencia de cáncer colorectal y leucemia linfocitaria aguda. Una ingesta baja de folato, vitamina B12, vitamina B6, o metionina se asocia también con un mayor riesgo de cáncer entre aquellos con el genotipo MTHFR TT.

Además, algunas mutaciones de MTHFR están implicadas en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Sabemos que el avance de la nutrigenómica estará vinculado a la utilización de dietas personalizadas para retardar el inicio de la enfermedad y optimizar el mantenimiento de la salud humana.

## 2.6 Nutrigenómica y envejecimiento

El envejecimiento puede verse como un proceso multifactorial derivado de la interacción de los factores ambientales, que incluyen el estilo de vida. Se caracteriza por la aparición de varios factores relacionados con la edad enfermedades tales como demencia, osteoporosis, artritis, diabetes, enfermedades cardiovasculares, embolia vascular cerebral, trastornos neurodegenerativos y cáncer que, aunque no son exclusivos de la vejez, están estrechamente relacionados concerniente a ello.

El deterioro fisiológico experimentado por los organismos a lo largo del tiempo es un factor clave para aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades degenerativas, las cuales están aumentando rápidamente, lo que representa un serio desafío para la atención médica.

El conocimiento de las asociaciones genéticas, en particular a través de estudios de asociación de genoma amplio, ha revelado una contribución sustancial de genes al envejecimiento humano, como las enfermedades degenerativas han aumentado.

Una amplia evidencia de distintas especies indica que la edad máxima alcanzable es genéticamente determinada y que múltiples polimorfismos de ADN mitocondrial están asociados con la longevidad.

Las varias teorías del envejecimiento que se han ideado en las últimas décadas no han podido proporcionar una respuesta a las preguntas: "¿por qué envejecemos?", "¿qué podemos hacer para vivir más?". sin embargo, la noción de envejecimiento como un proceso multifactorial complejo ha reemplazado a los constructos previos basados en factores únicos. De hecho, mientras que algunos de los procesos que caracterizan el envejecimiento fisiológico pueden ser explicado por factores individuales, ninguna teoría puede explicar el envejecimiento como un proceso. Varios diferentes mecanismos moleculares que vinculan el envejecimiento y enfermedades degenerativas han avanzado.

Varias líneas de investigación han demostrado que la actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros el acortamiento desempeña un papel importante en el envejecimiento, la enfermedad de Alzheimer y la diabetes tipo 2; una capacidad reducida para la reparación de



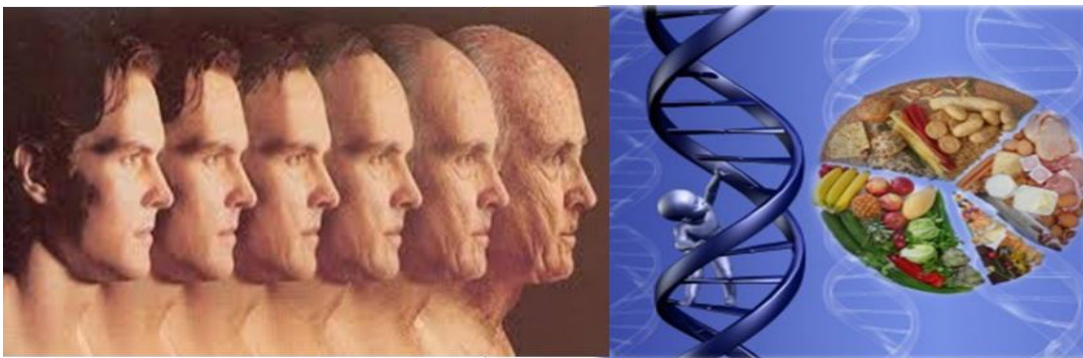
enfermedades degenerativas y la inestabilidad genómica se observan comúnmente en el envejecimiento y cáncer; La disfunción mitocondrial es un sello distintivo del envejecimiento y las enfermedades degenerativas, incluida la embolia vascular cerebral, cáncer, síndrome metabólico, diabetes, enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades degenerativas, están asociados con la inflamación crónica.

De hecho, la mayoría de las características fenotípicas del envejecimiento son el resultado de un grado bajo relacionado con la edad, estado proinflamatorio crónico que se ha designado como "inflamatorio", que es en parte bajo control genético. Además, la regulación positiva de las respuestas inflamatorias induce la senescencia y los cambios inflamatorios son compartidos por varias enfermedades relacionadas con la edad. La oxidación-inflamación tiene, por lo tanto, se ha formulado la hipótesis de que es la causa principal del envejecimiento (oxi-inflamación-envejecimiento) que es en parte bajo control genético.

El estado crónico relacionado con el envejecimiento el estrés oxidativo afecta a todas las células, especialmente las de los sistemas reguladores (nervioso, endocrino e inmune) sistemas) y la comunicación entre ellos, afectando adversamente la homeostasis y el mantenimiento del estado de salud Dado que el estado redox y la capacidad funcional de las células inmunes están relacionadas con la longevidad, es probable que el sistema inmune también participe críticamente en el envejecimiento y afecte su ritmo.

Por otra parte, el papel del sistema inmune en la senescencia es probable que sea generalizado, como también confirmado por la manifestación de que los antioxidantes dietéticos adecuados mejoran la función inmune, reducen la oxidación estrés y aumenta la longevidad, como lo muestra la figura 10.

Figura 10. Nutrigenómica y envejecimiento



Los procesos moleculares humanos están influenciados por vías fisiológicas y exógenas factores, incluidos los componentes de la dieta. Dado que los nutrientes afectan directamente a los cambios fisiológicos, la dieta tiene efectos sustantivos. Por ejemplo, moléculas bioactivas capaces de modulación selectiva de las vías metabólicas afectan el desarrollo progresión de la enfermedad cardiovascular y neoplásica.



A medida que los nutrimentos bioactivos se identifican cada vez más, sus efectos quimiopreventivos clínicos y moleculares son caracterizados y sistemáticos que abarcan todas las tecnologías "ómicas" (transcriptómica, proteómica y metabolómica) todos se llevan a cabo para investigar sus efectos. Conocimiento nutrigenómico con respecto al estado fisiológico y el riesgo de enfermedad se espera que conduzca al desarrollo de procedimientos de diagnóstico y estrategias terapéuticas dirigidas a procesos relacionados con la nutrición.

## Teorías sobre el envejecimiento

Se han propuesto varias teorías para explicar los efectos inevitables del envejecimiento. Las principales teorías del envejecimiento son la teoría genética, la teoría del envejecimiento celular, la teoría neuroendocrina, la inmunología, la teoría de los radicales libres y la teoría de redes.

La teoría genética sugiere que el envejecimiento es la consecuencia directa de un programa genético y que la vida de cada especie animal está regulada por factores genéticos. De hecho en el humano los miembros de algunas familias son particularmente de vida larga y enfermedades como Down, Werner, y el síndrome de Hutchinson-Gilford, como lo muestra la figura 11, que se caracterizan por un proceso de envejecimiento acelerado y una esperanza de vida acortada, son hereditarios. Algunos estudios no se centran en "gerontogenes", es decir, genes que determinan activamente el envejecimiento, sino más bien "genes de aseguramiento de la longevidad", genes que garantizan una larga vida. La longevidad extrema, parece estar relacionada con un patrón genético complejo más que en unos pocos genes aislados.

Figura 11. Síndrome de Hurchinson-Gilford



De acuerdo con la teoría celular, la senescencia celular limita el número de divisiones que son normales las células humanas pueden experimentar en cultivo. Los experimentos de renombre realizados por Hayflick tienen demostraron que los fibroblastos embrionarios de una variedad de especies de animales pueden replicar solo un finito número de veces en proporción a la esperanza de vida de los individuos de la especie. El Hayflick el límite se



alcanza después de un número dado de divisiones celulares o debido a una reacción a moléculas eventos.

Senescencia replicativa, que se correlaciona con el número de divisiones celulares determinadas por los telómeros longitud, por lo tanto, puede considerarse como una de las causas del envejecimiento, mientras que la senescencia inducida por el estrés es una respuesta a una modificación repentina del genoma y al daño del ADN. Senescencia celular Por lo tanto, debe verse como una respuesta a los cambios relacionados con la edad, que aceleran el proceso de envejecimiento. Esta visión de la senescencia es consistente con las teorías de la acumulación de daños (como la teoría de radicales libres), que puede explicar la causa última de la senescencia celular a través del envejecimiento.

La hipótesis que sustenta la teoría neuroendocrina del envejecimiento es que el envejecimiento resulta de la desregulación del sistema neuroendocrino por la exposición crónica a factores físicos, biológicos o emocionales estrés, que puede sobrecargar o dañar la capacidad de adaptación del organismo, lo que conduce a la "adaptación enfermedades" y finalmente la muerte.

La teoría inmunológica del envejecimiento sostiene que el envejecimiento fisiológico está relacionado con el sistema inmune desregulación. El término "inmunosenescencia" se ha propuesto para describir el envejecimiento relacionado deterioro de la inmunocompetencia, que hace que los ancianos sean más susceptibles a las enfermedades y aumente morbilidad y mortalidad por enfermedades relacionadas con agentes infecciosos a través del deterioro de la respuesta a infección aguda y vacunas. Los cambios más conocidos relacionados con la edad que afectan el sistema inmune incluyen: involución del timo, lo que resulta en una disminución de la producción de células T, que son responsables de las células adquiridas y mediadas por células inmunidad; remodelado de linfocitos, que está estrechamente relacionado con el compartimento de células T; y cambios en el patrón de secreción de citoquinas pro y antiinflamatorias.

La teoría de los radicales libres descansa en la evidencia de que los aerobios producen radicales libres centrados en oxígeno que daña irreversiblemente las estructuras biológicas. Los radicales libres se forman dentro de las células como resultado de la participación del oxígeno en la energía. La respiración mitocondrial genera especies reactivas de oxígeno a través de la fuga de productos intermedios de la cadena de transporte de electrones. son altamente inestables moléculas, debido a un electrón no apareado, y se esfuerzan por alcanzar un estado estable mediante la apropiación de electrones de moléculas cercanas, que a su vez se vuelven inestables, propagando así la inestabilidad.

La teoría de redes, este constructo acepta que el envejecimiento depende de factores genéticos y ambientales. El organismo está expuesto a agentes nocivos endógenos y exógenos que son físicos (radiación, calor), químicos (metabolitos tóxicos, radicales libres) y biológicos (virus y patógenos) microorganismos). Los principales mecanismos activados por el organismo para preservar la homeostasis incluyen Reparación del ADN, estimulación



del sistema antioxidante, producción de citoquinas antiinflamatorias y proteínas de choque térmico, activación de poli-ADP-ribosa polimerasa (una enzima nuclear reparadora de ADN), y apoptosis, que se considera como el proceso ancestral por el cual daño, mutó, infectó o las células transformadas se eliminan. Todos estos procesos celulares y moleculares se han convertido en capas a lo largo de la evolución.

## **Inflamación**

El término inflamación, introducido por Franceschi, indica que el envejecimiento se caracteriza por un bajo nivel, crónico, asintomático, estado inflamatorio sistémico que involucra la adaptación del cuerpo sistemas en un esfuerzo sostenido para proporcionar una mirada de respuestas inflamatorias de bajo grado que tienden se vuelven crónicos y con frecuencia son asintomáticos. Se ha demostrado que este tipo de El estrés celular crónico puede inducir la adquisición del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), que se caracteriza por la activación de un programa transcripcional proinflamatorio.

## **Fisiopatología**

La relación entre la inflamación crónica sistémica y el envejecimiento es ampliamente aceptada.

Una fuerte evidencia indica que la mayoría de las características fenotípicas del proceso de envejecimiento son inducidas por inflamación, que está en parte bajo control genético y que resulta de antígeno continua estimulación que continúa después de la edad reproductiva, un fenómeno para el cual la evolución no tiene provisto. El daño celular consecuente parece aumentar el riesgo de muerte entre los ancianos y para afectar negativamente la longevidad. Una serie de marcadores genéticos, celulares y serológicos de inflamación se han identificado, como un inmunofenotipo caracterizado por una reducción en células T ingenuas y una acumulación de células de memoria, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, y alteraciones significativas en la frecuencia de polimorfismos funcionales pro-antiinflamatorios.

La inflamación se caracteriza por la activación de macrófagos y por la expansión de clones específicos de células T (megaclones) dirigidos a antígenos virales comunes como el citomegalovirus (CMV) y Epstein-Barrvirus.

El estado inflamatorio complejo que es el sello distintivo de inflamación está relacionado principalmente con el aumento de las citoquinas proinflamatorias circulantes. Las citoquinas son una clase de proteínas solubles que son responsables de la comunicación entre los diferentes componentes del sistema inmune. Juegan un papel importante en la inflamación al actuar sobre el objetivo, la regulación y la terminación de la inflamación procesos, y también participar en el proceso de envejecimiento. El envejecimiento implica una disminución reversible de la interleucina (IL) -2, una citocina que tiene un papel en el desarrollo de poblaciones Th1 y en el aumento de la producción de mediadores proinflamatorios tales como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF). El aumento en los marcadores inflamatorios relacionados con la edad circulante podría apuntalar la capacidad



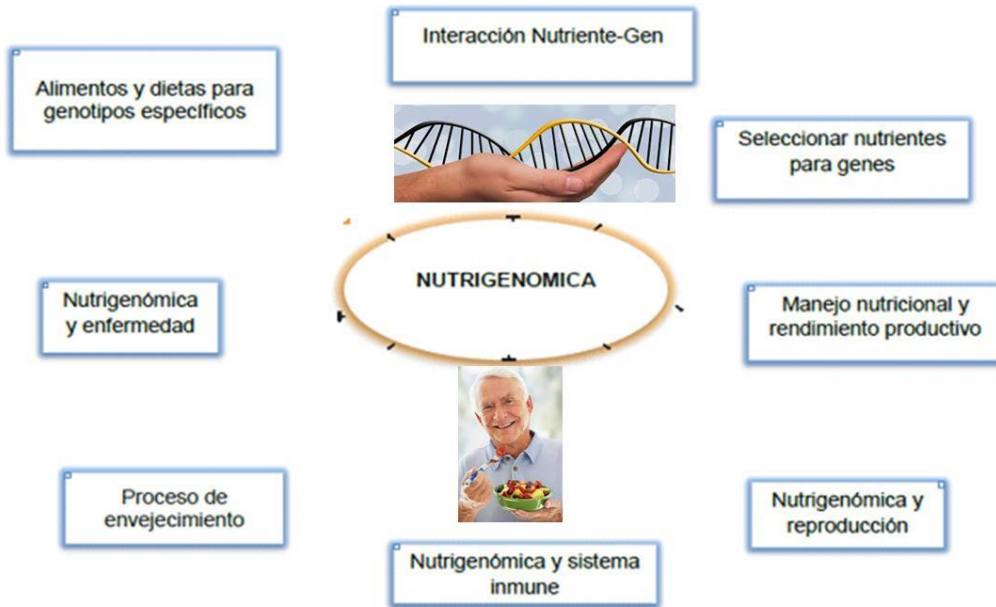
reducida de los organismos ancianos para hacer frente a varios factores de estrés. Inflamación también puede generar ROS que causan daño oxidativo e inducen un aumento en la liberación de citoquina, alimentando un círculo vicioso donde el daño tisular y los mecanismos de reparación se activan simultáneamente, dando lugar a un estado proinflamatorio crónico.

El daño se acumula lentamente y de manera asintomática durante décadas, lo que resulta en envejecimiento y en las enfermedades degenerativas. También son capaces de ejercer fuertes efectos sobre la expresión génica implicado en la patogenia de numerosas enfermedades, como aterosclerosis, DM2, neurodegenerativa trastornos, osteoporosis y osteoartritis, que comparten una fuerte inflamación / inmunológica.

Además, la evidencia emergente sugiere que la señalización de respuesta al daño del ADN Mecanismo que vincula la acumulación de daño por ADN, senescencia celular y organización [94]. Esta evidencia sugiere la participación de modificaciones epigenéticas; por ejemplo microRNAs, pequeños, no codificantes ARNs implicados en la regulación post-transcripcional, se ha formulado la hipótesis de que desempeñan un papel clave en la difusión de señalización DDR / SASP a las células circundantes no dañadas durante el envejecimiento, lo que sugiere que la identificación de nuevos componentes de señalización DDR / SASP puede permitir el desarrollo de intervenciones terapéuticas contra las enfermedades degenerativas. La hipótesis también se ha avanzado que microRNAs se pueden aprovechar como herramientas innovadoras para detectar y seleccionar células senescentes y desarrollar terapias terapéuticas, intervenciones que pueden ralentizar el programa proinflamatorio activado en el endotelio senescente.

Cómo se mencionó con anterioridad, los nutrimentos bioactivos y nutrigenómica las interacciones entre los factores genómicos y ambientales son cruciales en el desarrollo progresión de varias enfermedades humanas. La dieta es un factor ambiental clave con un papel destacado en etiología de la enfermedad.

El manejo metabólico Nutricio cumple principalmente con los requisitos metabólicos y energéticos de la homeostasis de la composición corporal. Sin embargo, también puede mejorar la salud a través de la regulación de procesos específicos, contrarrestar positivamente inflamación y los cambios epigenéticos asociados con el envejecimiento, y promover la salud. Como lo muestra la figura 12.



Tomado de Google Imágenes [https://images.engormix.com/S\\_articles/5527\\_492.gif](https://images.engormix.com/S_articles/5527_492.gif)

De hecho, los nutrimentos se consideran señales dietéticas capaces de afectar tanto la programación metabólica y homeostasis celular. Los nutrimentos bioactivos o moléculas quimiopreventivas ejercen efectos de salud, sobre los humanos y reducen el riesgo de enfermedad a través de mecanismos moleculares específicos; experimental y la evidencia epidemiológica enfatiza el potencial de los componentes dietéticos, ambos macronutrimentos (hidratos de carbono, proteínas, grasas y fibra) y micronutrimentos (vitaminas y minerales antioxidantes) como intervenciones de primera línea en la prevención y el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

Los estudios de investigación nutricional abarcan numerosas disciplinas y se llevan a cabo a nivel molecular y genético. Por ejemplo, una revisión reciente de estudios sobre el efecto de la dieta mediterránea sobre inflamación, cáncer y la mayoría de las enfermedades degenerativas, ha encontrado que la dieta mediterránea y sus nutrimentos bioactivos individuales modulan varios procesos interconectados implicados en el tumor génesis, la respuesta inflamatoria (por ejemplo, producción de radicales libres, activación de NF-B y la expresión de mediadores inflamatorios), y la ruta de los eicosanoides. En particular, los autores destacan la evidencia que indica que la dieta mediterránea puede afectar el equilibrio entre pro y antiinflamatorio y algunos temas emergentes, como el mantenimiento de la homeostasis del microbiota intestinal y la modulación epigenética de la carcinogénesis a través de microARN específicos. Además, un ensayo aleatorizado paralelo ha investigado el efecto de una dieta sobre la inflamación y sus consecuencias sobre la prevención del declive relacionado con la edad en Europa individuos ancianos, como lo muestra la figura 13 de los efectos y beneficios de la dieta mediterránea.





Figura 13. Beneficios de la dieta mediterránea.



Los efectos de los alimentos a nivel genético y epigenético son examinados por dos nuevos enfoques, nutrigenética y nutrigenómica, que evalúan la influencia de los componentes de la dieta en la salud y inicio, progresión y tratamiento de la enfermedad. Nutrigenetics examina cómo la variación genética afecta la respuesta de un organismo a una dieta dada, evaluando los riesgos y beneficios de dietas específicas y dieta componentes y formulando recomendaciones de "nutrición personalizada". La nutrigenómica investiga cómo los nutrientes afectan la expresión génica y los procesos posteriores.

La nutrigenómica y la nutrigenética se encuentran claramente en múltiples campos de investigación que abarcan desde la nutrición a la bioinformática, biología molecular, genómica, genómica funcional, epidemiología, epigenómica, transcriptómica, metabolómica, proteómica, lipídica y microbioma.

Hasta cierto punto, la nutrigenómica se acerca a la farmacogenómica, lo que implica el estudio sistemático del efecto de las drogas en el genoma. Sin embargo, mientras que las drogas son compuestos puros, actúan con afinidad y selectividad en un número limitado de objetivos biológicos mediante la administración de en dosis bajas, la nutrigenómica aborda la complejidad y variabilidad de la dieta, donde algunos nutrimentos puede consumirse en concentraciones altas, aunque no tóxicas y también se puede unir a objetivos con diferentes afinidades y especificidades.

Los patrones de alimentación influyen en el gen, la expresión de proteínas y el metabolismo y, por lo tanto, pueden considerarse como mediadores celulares endógenos. Una vez que se absorbe a nivel celular, un nutriente es capaz de interactuar a través de vías de



señalización específicas, e incluso pequeños cambios en su estructura pueden implicar diferencias activación de pasos metabólicos. Los ácidos grasos y su grado de insaturación de la cadena de carbono son valiosos ejemplo, dado que los ácidos grasos poliinsaturados n-3 promueven vías antiinflamatorias, mientras que n-6 los ácidos grasos poliinsaturados inducen la síntesis de moléculas proinflamatorias; además, grasas trans los ácidos aumentan el colesterol LDL en plasma, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados n-3 no tienen este efecto.

Es probable que varios compuestos dietéticos ejerzan su acción protectora y reparadora a través de modulación de distintas vías de transducción de señales. Se ha encontrado que los nutrientes afectan el gen expresión como consecuencia de una interacción directa con factores de transcripción; por ejemplo, ligandos solubles en grasa, como la vitamina A / D, activan sus receptores nucleares afines para dependientes de ligandos regulación transcripcional. Los estudios de población basados en cuestionarios dietéticos proporcionan datos útiles relacionar la ingesta dietética con los fenotipos y el riesgo de desarrollar una serie de enfermedades.

Además, la ingesta nutricional real puede controlarse midiendo moléculas específicas en sangre, orina, grasa y tejidos, un enfoque que también puede permitir la identificación de los biomarcadores nutricionales que conecta nutrición y salud Lípidos séricos alterados (p. Ej., Colesterol, triglicéridos), aumento de la sangre la presión y la sensibilidad reducida a la insulina son predictores comunes de enfermedades relacionadas con la dieta.

Un amplio panel de biomarcadores, en lugar de una búsqueda limitada a marcadores individuales, sería capaz de proporcionar exhaustiva información para caracterizar el estado de salud de las personas.

La aplicación de tecnologías "ómicas" a la nutrición y al análisis de datos bioinformáticos permite integrarlos a la información en los campos estrechamente interconectados de transcriptómica, proteómica y metabolómica, para identificar diferencias específicas relacionadas con los hábitos nutricionales y para investigar mecanismos que causan cambios.

El riesgo de desarrollar una enfermedad se encuentra parcialmente bajo control genético. La Nutrigenética investiga la genética y variaciones inducidas por nutrimentos individuales, por ejemplo, relacionando polimorfismos de un solo nucleótido y señalar mutaciones en las secuencias de ADN a la capacidad de respuesta de la dieta; diferencias de población en polimorfismos de un solo nucleótido pueden ayudar a la evaluación y predicción del riesgo, permitiendo la formulación de las recomendaciones de estilo de vida. La fenilcetonuria ha sido el primer caso de una condición inducida por un solo defecto genético para ser tratado exitosamente con una intervención dietética, es decir, nutrigenética, a saber, una dieta baja en fenilalanina, como se explicó con anterioridad.

Por otro lado, la Nutriproteómica, es una rama reciente de la proteómica que estudia la estructura y función de la proteína y Interacciones proteína-proteína para identificar los



objetivos moleculares de los componentes de la dieta. Aquí también, el objetivo es detectar diferencias en los patrones de proteínas inducidas por intervenciones determinadas, por ejemplo, una dieta tratamiento. A su vez, la proteómica analiza el efecto de los componentes de la dieta en varios niveles, investigando péptidos como marcadores bioactivos y la búsqueda de información sobre vías biológicas nutricionalmente relevantes en vista del desarrollo de intervenciones dietéticas para ser aplicadas en la clínica. La Proteómica, también combinado con análisis de expresión génica, se ha utilizado en estudios de prevención del cáncer para identificar biomarcadores.

Un cambio cuantificable que conecta una condición normal o patológica con la modulación del ARNm una proteína, o la concentración de un metabolito se puede utilizar como un biomarcador molecular. En particular, una concentración de proteína es un biomarcador práctico y una valiosa herramienta de diagnóstico, debido a su capacidad reproducible y determinación precisa. Los niveles dietéticos de la mayoría de los nutrientes son solo débilmente biológicos activo y probablemente tenga varios objetivos.

Cuando se prueba un biomarcador, el momento de su (s) respuesta (s) debe considerarse de acuerdo con la biodisponibilidad y bioeficacia del nutriente. Notablemente, aunque biomarcadores pueden correlacionarse con la ingesta de nutrientes, su modulación puede ser, de hecho, el resultado de un mayor proceso complejo que incluye ingesta, absorción, metabolismo y excreción, así como también factores y predisposición genética.

Con base en estas consideraciones, una investigación exitosa bien puede necesitar una combinación de biomarcadores proteómicos e información de otras tecnologías "ómicas". Los niveles de metabolitos individuales se pueden considerar como el paso final en un proceso biológico que está influenciado por factores genéticos y ambientales, que incluyen, críticamente, la ingesta nutricional.

El metaboloma (del genoma) es el conjunto completo de metabolitos en un organismo, y Los estudios de metabolómica los clasifican y cuantifican individualmente en un fluido biológico, cultivo celular o tejido muestra. Sus niveles, determinados por métodos analíticos, proporcionan información sobre cómo las enzimas y el de otras proteínas funcionales afectan los mecanismos homeostáticos celulares. Los nutrientes pueden interactuar directamente con nuestro cuerpo a nivel de órganos, células y moléculas. Por lo general, vienen en mezclas complejas, donde la cantidad de cada compuesto y su interacción con múltiples componentes son cruciales, ya que ellos influyen en la biodisponibilidad y bioeficacia. La metabolómica permite la investigación sistemática de pequeñas moléculas orgánicas, y junto con la nutrigenómica establece cómo esas moléculas pueden reflejar los efectos de diferentes dietas. Un objetivo clave de la metabolómica nutricional es detectar e identificar todos los metabolitos humanos endógenos y los componentes exógenos que se consumen a través de alimentos que son encontrados al menos transitoriamente en fluidos corporales humanos. El desarrollo de paneles de metabolitos relacionados con estados nutricionales específicos podría caracterizar condiciones fisiológicas y patológicas más exhaustivamente que la dosificación de una sola molécula, y dicha información podría integrarse con los datos



obtenido con las otras tecnologías "ómicas".

Un enfoque adicional que merece ser propuesto en relación con el papel de los nutrimentos en la salud y la enfermedad es epigenética nutricional, que se esfuerza por explorar las interacciones gen-dieta y puede proporcionar información sobre el papel de la nutrición en el envejecimiento y el desarrollo de las enfermedades degenerativas. Rasgos epigenéticos se definen como modificaciones hereditarias del ADN que regulan la arquitectura cromosómica y modulan la expresión génica, sin cambios en la secuencia de pb subyacente, determinando finalmente el fenotipo.

La metilación del ADN y las modificaciones de las histonas postraduccionales son niveles bien establecidas en la regulación de epigenéticos. Los fenómenos epigenéticos son críticos desde la vida embrionaria hasta la vejez, y el patrón epigenético.

Las aberraciones se reconocen como mecanismos etiológicos en varias de las enfermedades degenerativas, como cáncer, ECV y trastornos neurodegenerativos. Los nutrimentos pueden actuar como fuentes de modificaciones epigenéticas y pueden regular el sitio donde tienen lugar. Nutrimentos implicados en un metabolismo de carbono, es decir, ácido fólico, vitamina B12, vitamina B6, riboflavina, metionina, colina y betaína participan en la metilación del ADN mediante la modulación de los niveles del donador de metilo universal S-adenosilmetionina y del inhibidor de la metiltransferasa S-adenosilhomocisteína. Otros nutrimentos y componentes bioactivos, por ejemplo, el ácido retinoico, el resveratrol, la curcumina, el sulforafano y los polifenoles del té afectan a la epigenética patrones modulando los niveles de S-adenosilmetionina y S-adenosilhomocisteína o las enzimas que catalizan la metilación del ADN y las modificaciones de histonas. Envejecimiento y enfermedades degenerativas están asociados con profundos cambios epigenéticos, aunque no está claro si tales cambios son programáticos o estocástico.

## 2.7 Perspectivas hacia el futuro

Recapitemos todo lo anterior visto y hacernos una pregunta ¿Realmente hay un futuro para la genómica nutricional? Lo antes visto indica claramente que el área de nutrigenética se está divulgando y dominando el campo de Nutrición.

Recordemos nutrigenómica se basa en parte sobre el uso de microarrays y perfiles de expresión de tejidos seleccionados, en su mayoría glóbulos blancos en circulación, cuando se trata de estudios humanos. Más allá del costo de estas herramientas (que sin duda disminuirán con su uso más amplio), queda por demostrar que el análisis de la circulación de glóbulos blancos es biológicamente relevante para las preguntas particulares que la nutrigenómica está haciendo.

La proteómica y la metabolómica están progresando, pero estas tecnologías tienen sus propios límites (en particular costos, resolución, reproducibilidad, rendimiento, y complejidad



analítica). Estas limitaciones deben superarse antes de que estas tecnologías puedan ser utilizadas en la escala que se necesita para la nutrigenómica para hacer un importante impacto. De lo contrario, los datos serán en la mayoría de los casos sin sentido, pero en el peor de los casos, pueden ser engañoso.

Por otro lado, dentro del mismo apartado debemos tener presente que todos estas disciplinas y alimentos nutraceuticos, deben estar perfectamente reglamentados o estar en una norma, ya que el uso y abuso de estos compuestos "naturales" tiene que ser investigado y eventualmente tratado en todos los fines como farmacológicos.

En la Nutrigenómica: el estado actual, futuro y perspectiva las estrategias de intervención nutricional pueden ser preventivas o de apoyo en la población general sana, o en el caso de enfermedad, también pueden ser terapéuticos, así como para realizar terapias personales adaptadas a la base de patrones genéticos individuales, esto abre nuevos horizontes no solo para estudiar nutrigenética si no también la nutrigenómica.

El trabajo futuro en este campo tendrá que caracterizar el patrón epigenético de la salud para saber qué medidas nutricionales pueden contribuir a mantenerlo o lograrlo.

El microbioma produce una gran cantidad de metabolitos metabólicamente activos, particularmente el microbioma intestinal, que puede verse como un órgano complejo capaz de influir en la salud del huésped.

Estudios recientes sugieren que en realidad debería considerarse como un "sistema inmune" que puede promover la salud, pero a veces inicia trastornos tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome metabólico, enfermedad relacionada con la obesidad, diabetes, enfermedad hepática y cáncer colorrectal. Cambios en la dieta puede ejercer profundos efectos en el microbioma y son capaces de alterar la bacteria en general composición. Interacciones entre el microbioma y el metabolismo de componentes dietéticos como se ha informado que la fosfatidilcolina y la carnitina modulan el riesgo, por ejemplo, a tener un accidente vascular cerebral. Por otra parte, el microbioma podría constituir una oportunidad terapéutica novedosa, porque en algunos casos se puede utilizar para detectar enfermedades relacionadas con el intestino antes que los exámenes de diagnóstico convencionales.

En el futuro, esta información podría aprovecharse para estratificar a los pacientes con mayor precisión y para un tratamiento más efectivo.

Estos campos de investigación todavía están en su infancia. Por lo tanto, es fundamental aclarar la relación entre genética, dieta, microbioma y riesgo para la salud.

Finalmente, se espera que los datos útiles provengan de la biología de sistemas, un enfoque altamente interdisciplinario a la investigación de biología; a su vez, la biología de sistemas bioquímicos incluye y combina genómica, bioquímica y biología molecular integrándolos con



análisis matemático y computacional, ingeniería prácticas y tecnologías "ómicas" como transcriptómica, proteómica y metabolómica.

Varias estrategias experimentales combinan mediciones cuantitativas de componentes celulares (ARNm, proteínas y metabolitos) usando modelos matemáticos y computacionales. Tales tecnologías de alto rendimiento están proporcionando una gran cantidad de datos genómicos funcionales que se espera que entregue un avance en la investigación de la nutrigenómica. Según Özdemir y sus colegas, ahora que los objetivos y las tareas de la ciencia de la nutrición y la nutrigenómica se han establecido claramente, sería deseable para lograr la integración de cuatro dominios clave que están conectados naturalmente: agrigenómica, nutrigenómica, nutriproteómica y nutrimetabolómica, que abordan problemas complementarios en relación con las diferencias individuales en respuesta a la exposición ambiental relacionada con los alimentos. Aunque el conocimiento y los hallazgos de estos cuatro ómicas aún no se han integrado, tienen un nivel muy alto, potencial de innovación.

En un futuro, es posible que el descubrimiento de más polimorfismos de un solo nucleótido y la identificación de muchos genes susceptibles para desórdenes complejos, con el resultado de implementación de manejos metabólicos nutricios o regímenes dietéticos personalizados.

Otro estudio potencial de la genómica nutricional está en los alimentos fortificados y en los alimentos funcionales que intentan suplementar las necesidades humanas.

En definitiva, los avances tecnológicos que ocurren de manera paralela en nutrición y genética han dado origen a una nueva rama científica, la genómica nutricional, encargada de las interacciones dinámicas entre los nutrimentos y los genes, ya sea en su expresión o en su modulación. Estos ignorados conceptos, sin duda alguna, romperán prototipos de dieta y morbilidad y darán lugar a nuevas evidencias respecto a la influencia de unos sobre otros, para producir estados de salud o de enfermedad.

Se requiere de un grado mayor de evidencia de causalidad para fundar resultados de estudios epidemiológicos que posteriormente puedan trasladarse a recomendaciones públicas, en los próximos años, la genómica nutricional desarrollará este grado de evidencia y la nutrición personalizada será posible y exitosa como lo muestra la figura 14.



Figura 14



Tomado de Google imágenes

[https://nutricionpersonalizada.files.wordpress.com/2011/01/1\\_tmb5\\_70.png?w=590](https://nutricionpersonalizada.files.wordpress.com/2011/01/1_tmb5_70.png?w=590), <https://www.google.com.mx/2Frevistageneticamedica.com%2F2015%2F10%2F27%2Fevidencias-pruebasnutrigenomicas%2F&psig=AOvVaw2jzhtSLUFhc7D8GMFbcu7&ust=1537765545902708>

Para ilustrar lo anterior, revisa el siguiente material.



Materiales de estudio. Disponible en:

<https://drive.google.com/open?id=11qQf0kNCJrInme3e5e853S83v4NmhYzl>

(2012) *Nutrición personalizada según ADN*. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=LVVTBhlwBFw>



## Cierre de unidad

Con esta unidad finalmente podemos entender de manera integral la importancia que tiene el manejo metabólico. Nutricio, se distingue un proceso de cambio respecto al concepto de alimentación ideal. Es importante considerar, que el estudio de la nutrigenómica se encuentra en pleno desarrollo, se requiere que los nutriólogos aprendan genética en un futuro cercano, que les permitirá pronosticar y comprender las interacciones entre los nutrimentos -gen para realizar el manejo nutricional más adecuado de acuerdo a las recomendaciones nutricionales individuales o poder modificar los riesgos de enfermedad, como es los casos de los desórdenes metabólicos mejor caracterizados, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, se requiere rediseñar la naturaleza entera de este sistema porque no solamente la insulina puede regular directamente el metabolismo y la expresión génica en los tejidos blancos, sino que la acción de la insulina también resulta afectada significativamente por los nutrimentos, el fondo genético y el estado nutricional al tiempo de estudio del individuo. De ahí la importancia de estudiar los componentes individuales a nivel de expresión génica en respuesta a las hormonas y a los nutrimentos obtenidos. Por lo que es muy importante las interacciones entre los nutrimentos, ambiente y genoma. Recordemos que el propósito de la nutrigenética es formular recomendaciones concernientes a los riesgos y a los beneficios de dietas concretas también se le ha llamado “nutrición personalizada” o “nutrición individualizada”.

Dentro de la conducta alimentaria, la nutrigenómica tiene un gran reto frente a la enfermedad de la obesidad y la ganancia de peso que se da en respuesta a la dieta, en la pérdida de peso en relación con el ejercicio y en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y otras enfermedades crónico-degenerativas. Así, los genes aportan la debilidad a la conducta alimentaria y su expresión está relacionada con las influencias ambientales.

Una de las dificultades que pudimos ver en las investigaciones que se vieron en esta asignatura es que los estudios nutrigenómicos son costosos cuando se aplican a grandes poblaciones y, con frecuencia, no se realizan mediciones genéticas y metabólicas en conjunto.

Con los resultados que se obtengan de estos estudios podría desarrollarse un manejo nutricional individualizado o personalizada, íntegro a los genes aportan la vulnerabilidad a la conducta alimentaria y su expresión está relacionada con las influencias ambientales.

El consejo final a manera de conclusión es contar con profesionales competentes en genética, para realizar un manejo nutricional integral personalizado de acuerdo a sus genes, contando con los conocimientos y habilidades necesarias para iniciarse eficazmente en el ejercicio de la profesión, encaminando sus acciones a la conservación y/o mejoramiento del estado de salud del individuo en todas las etapas de la vida.





## Actividades

**La elaboración de las actividades estará guiada por tu docente en línea**, mismo que te indicará, a través de la *Planeación didáctica del docente en línea*, la dinámica que tú y tus compañeros (as) llevarán a cabo, así como los envíos que tendrán que realizar.

Para el envío de tus trabajos usarás la siguiente nomenclatura: **NENN\_U1\_A#\_XXYZ**, donde NENN corresponde a las siglas de la asignatura, U1 es la unidad de conocimiento, A# es el número y tipo de actividad, el cual debes sustituir considerando la actividad que se realices, XX son las primeras letras de tu nombre, Y la primera letra de tu apellido paterno y Z la primera letra de tu apellido materno.

### **Autorreflexiones**

Para la parte de **autorreflexiones** debes responder las *Preguntas de Autorreflexión* indicadas por tu docente en línea y enviar tu archivo. Cabe recordar que esta actividad tiene una ponderación del 10% de tu evaluación.

Para el envío de tu autorreflexión utiliza la siguiente nomenclatura:

**NENN\_U1\_ATR\_XXYZ**, donde NENN corresponde a las siglas de la asignatura, U1 es la unidad de conocimiento, XX son las primeras letras de tu nombre, y la primera letra de tu apellido paterno y Z la primera letra de tu apellido materno.



## Fuentes de consulta



### Básica

1. Kaufer, Martha y Pérez-Lizaur, Ana Bertha (2008). Nutriología Médica, 3a Ed., México, Médica Panamericana.
2. Lutz, Carroll y Przytulski, Karen (2011). Nutrición y dietoterapia, 5a ed., México, McGraw-Hill.
3. Mahan K. y Escott S. (2013). Mahan, L.K, Escott-Stump, S. y Raymond, J. L. (2012). Krause Dietoterapia, 13a ed., México, Elsevier.
4. Pérez-Lizaur A.B. (2012). Dietas normales y Terapéuticas: los alimentos en la salud y la enfermedad, 6a ed., México, Ediciones científicas la Prensa Médica Mexicana, 427 p
5. Marti, J. Moreno-Aliaga, A. Zulet, J. A. Martinez. «Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética (revisión)». Nutrición Hospitalaria. 2005; 20: 157-164.
6. Menéndez, Patterson, María Ángeles. Los alimentos funcionales: nuevos alimentos para un nuevo estilo de vida, Ediciones Trea, 2013.
7. Daniel H: Genomics and proteomics: importance for the future of nutrition research. Br J Nutr 2002, 87 (Supl.2):S305-11. Review.
8. Gillies PJ: Nutigenomics: the rubicon of molecular nutrition. JAm Diet Assoc 2003, 103 (12 Supl. 2):S50-5.
9. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG: Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. Proc Natl Acad Sci USA 2001, 98:14853-8.
10. Afman L., Muller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. J. Am. Diet. Assoc. 2006; 106: 569–576.



11. Ahlgren J, Nordgren A, Perrudin M, Ronteltap A, Savigny J, Trijp H, et al. the Internet ethical and legal aspects of commercialization of personalized nutrition. *Gens nutr.* 2013; 8(4): 349-355.
12. De las Cagigas A, Ferreira R y Hurtado MA. *Biología molecular y Nutrición. Rev Cubana Aliment Nutr.* 2002; 16(1): 69-76.
13. De Lorenzo D, Serrano JC, Portero M, Pamplona R. *Nutrigenómica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada.* 1ª ed. Barcelona: Libbooks; 2011.
14. Gibney MJ, Walsh MC. The future direction of personalized nutrition: my diet, my phenotype, my genes. *Proc Nutr. Soc.* 2013; 72 (2): 219-225.
15. Gil, A. *Tratado de Nutrición Tomo 1: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición,* 2ª ed. Madrid: Acción Médica Panamericana; 2010.
16. Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res.* 2009; 154(6): 277-287.
17. Morris SM Jr, Nilson JH, Jenkin Ra, Winberry LK, McDevitt MA, Goodridge AG: Molecular cloning of gene sequences for avian fatty acid synthase and evidence for nutritional regulation of fatty acid synthase mRNA concentration. *J Biol Chem* 1982, 257:3225-9.
18. Gómez-Ayala AE. Nutrigenómica y nutrigenética. La relación entre la alimentación, la salud y la genómica. *Offarm.* 2007; 26(4): 78-85.
19. Grundy SM. Point: the metabolic syndrome still lives. *Clin Chem.* 2005; 51: 1352-1354.
20. Guttmacher AE, Collins FS. Welcome to the genomic era. *N Engl J Med.* 2003; 349(10): 996-998.
21. Guttmacher AE, McGuire AL, Ponder B, Stefánsson K. Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine. *Nat Rev Genet.* 2010; 11(2): 161-165.
22. Marti, A., Moreno-Aliaga, M.J., Hebebrand, J. Y Martínez, J.A., «Genes, lifestyles and obesity». *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Nov; 28 Suppl 3:S29-36.
23. Marti, A., Moreno-Aliaga, M.J., Hebebrand, J. Y Martínez, J.A., *Avances en nutrición molecular; nutrigenómica y nutrigenética. Nutr Hosp* 2005, 20: 157-164.
24. Wildhman, R.E.C., *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods,* CRC Press LLC, Florida, 2001.
25. Marti, and Hernández, J. Alfredo Martínez, EUNSA, 2005. ¿Sabemos realmente qué comemos?: alimentos transgénicos, ecológicos y funcionales, edited by del Moral, Amelia A. 2018-08-09 21:53:02.
26. Bacalini, M.G.; Friso, S.; Olivieri, F.; Pirazzini, C.; Giuliani, C.; Capri, M.; Santoro, A.; Franceschi, C.; Garagnani, P. Present and future of anti-ageing epigenetic diets. *Mech. Ageing Dev.* 2014, 136–137, 101–115.
27. [CrossRef] Jeffery, I.B.; O'Toole, P.W. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients* 2013, 5, 234–252. [CrossRef] [PubMed]



28. Neuhouser, M.L.; Patterson, R.E.; King, I.B.; Horner, N.K.; Lampe, J.W. Selected nutritional biomarkers predict diet quality. *Public Health Nutr.* 2003, 6, 703–709. [CrossRef] [PubMed].
29. Eilat-Adar, S.; Goldbourt, U. Nutritional recommendations for preventing coronary heart disease in women: Evidence concerning whole foods and supplements. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010, 20, 459–466. [CrossRef]
30. Milner, J.A. Molecular targets for bioactive food components. *J. Nutr.* 2004, 134, 2492S–2498S. [PubMed]
31. Lee, S.-A. Gene-Diet Interaction on Cancer Risk in Epidemiological Studies. *J. Prev. Med. Public Health* 2009, [CrossRef] [PubMed]
32. Roberts, M.A.; Mutch, D.M.; German, J.B. Genomics: Food and nutrition. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2001, 12, 516–522. [CrossRef]
33. Ostan, R.; Lanzarini, C.; Pini, E. Inflammaging and cancer: A challenge for The Mediterranean diet. *Nutrients* 2015, 7, 2589–2621. [CrossRef] [PubMed]
34. Lyon-Belgy, N.; et al. Reprint of: A parallel randomized trial on the effect of a healthful diet on inflammaging and its consequences in European elderly people: Design of the NU-AGE dietary intervention study.
35. Zucker, M.; et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J. Nutrigenet. Nutrigenom.* 2011, 4, 69–89. [CrossRef] [PubMed]
36. Ferguson, J.F.; Allayee, H.; Gerszten, R.E.; Ideraabdullah, F.; Kris-Etherton, P.M.; Ordovás, J.M.; Rimm, E.B.;
37. Wang, T.J.; Bennett, B.J. American Heart Association Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council Nutrigenomics, the Microbiome, and Gene-Environment Interactions: New Directions in Cardiovascular Disease Research, Prevention, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2016, 9, 291–313. [PubMed].