

[r e v i s i ó n]

Avances moleculares en nutrición y su impacto clínico

M. Aguilera Gómez* y M. A. Calleja Hernández**

*Doctora en Farmacia y Licenciada en Bioquímica. Fundación de Investigación Biomédica de Andalucía Oriental Alejandro Otero. Unidad de Farmacogenética. UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

**Doctor en Farmacia. Director de la UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Palabras clave

nutrición, genómica, proteómica, metabolómica, biomarcadores, salud, enfermedad

>> RESUMEN

La investigación realizada en el campo de la nutrición en la última década se ha enfocado a la promoción de la salud, prevención de enfermedades y mejora de la interpretación de los numerosos estudios realizados con las tecnologías de última generación, llamadas "Tecnologías Ómicas", que permiten y persiguen la comprensión de la funcionalidad de las células y los organismos como sistemas biológicos completos. De este modo, el avance en el estudio de los mecanismos moleculares nutricionales permite evidenciar que la información contenida en el genoma humano es sensible al entorno nutricional.

Revisamos en la primera parte de este artículo el cambio conceptual producido en esta área, la nueva terminología y los conceptos que se manejan en la actualidad, como resultado de la evolución producida en nutrición molecular, especialmente aquellos relacionados con nutrigenómica y nutrigenética. Incluimos posteriormente los nuevos conceptos para los alimentos y sus componentes que presentan efectos documentados específicos sobre el metabolismo humano y en último grado sobre el binomio salud-enfermedad. En la tercera parte, desglosamos de forma específica el impacto clínico de la investigación realizada en la era personalizada de la nutrición, estratificada de acuerdo a determinadas enfermedades. Presentamos así, las bases moleculares que evidencian la relación-interacción existente entre aspectos genéticos y ambientales (dieta), y la alteración del fenotipo del metabolismo. Finalizamos la revisión con un breve resumen que aborda los aspectos éticos-legales-sociales suscitados por la aplicación en la práctica clínica de los avances moleculares producidos en nutrición.

Nutr Clin Med 2009; III (1): 1-19

Key words

nutrition, genomics, proteomics, metabolomics, biomarkers, health, disease

>> ABSTRACT

The research performed in the nutrition field for the last decade has focused on promoting health, preventing diseases, and improving the interpretation of a number of studies done with the last generation technologies, the so-called "omics technologies", which allow and pursue understanding the functioning of cells and organisms as complete biological systems. In this way, the advance in the study of nutritional molecular mechanisms shows that the information

contained in the human genome is sensitive to the nutritional environment.

In the first part of this article, we revise the conceptual change occurred in this area, the new terminology, and the concepts being used currently as a result of the advances that have taken place in molecular nutrition, particularly those related with nutrigenomics and nutrigenetics. We then include the new concepts for the foods and their components that have specific documented effects on human metabolism and, in the last instance, on the binominal health-disease.

In the third part, we specifically detail the clinical impact of the research done at the era of personalized nutrition, stratified according to particular diseases. We thus present the molecular bases evidencing the relationship-interaction existing between genetic and environmental (diet) factors, and the alteration of the metabolism phenotype. We end our review with a brief summary addressing the ethical-legal-social issues caused by the implementation in the clinical practice of the molecular advances that have occurred in nutrition.

Nutr Clin Med 2009; III (1): 1-19

Correspondencia

M. Aguilera Gómez. UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada. Tel.: 958 02 01 08. Fax: 958 02 00 04. E-mail: maguiler@ugr.es

>> INTRODUCCIÓN

La nutrición es la ciencia del estudio de la relación que existe entre los alimentos y la salud, especialmente en la determinación de una dieta equilibrada y específica. Los nutricionistas son profesionales de la salud que se especializan en esta área de estudio, y están entrenados para proveer consejos dietéticos. La nutrición es el proceso biológico en el que los organismos asimilan los alimentos y los líquidos necesarios para el funcionamiento, el crecimiento y el mantenimiento de sus funciones vitales. La nutrición hace referencia a los nutrientes que componen los alimentos y comprende un conjunto de fenómenos involuntarios que suceden tras la ingestión de los alimentos, es decir, la digestión, la absorción o paso a la sangre desde el tubo digestivo de sus componentes o nutrientes, su metabolismo o transformaciones químicas en las células y excreción o eliminación del organismo.

La dieta, que es la pauta de consumo habitual de alimentos, tiene como objetivo principal el aporte de energía a los individuos, sin embargo tiene un efecto bidireccional en la respuesta del organismo y en la adaptación del mismo a su ambiente. Se proponen modelos de dietas equilibradas y saludables equiparables en nutrientes a pesar de la variabilidad (Young y Scrimshaw, 1979) y el fuerte componente cultural ejercido por las distintas poblaciones (Serour, 2007). La dieta puede ser considerada como uno de los factores ambientales a los que está sometido un individuo de forma continuada y que por tanto tiene una influencia directa en su propio metabolismo y en su estado de salud.

El metabolismo humano está bien adaptado a una gran variedad de alimentos y sustancias derivadas de compuestos encontrados en la naturaleza (Ghosh et al., 2007). Sin embargo, los individuos no responden igual a la dieta, así deben ser alimentados de forma diferente en función de su genética y de sus necesidades metabólicas. La secuenciación del genoma humano (Proyecto Genoma Humano) y el estudio de su variabilidad interindividual han permitido la creación del concepto de nutrición molecular o personalizada, en la que se pretende ejercer un efecto global sobre el estado de enfermedad y/o salud de forma individualizada, integrando todos los efectos moleculares que ejercen los elementos que interaccionan directamente con el individuo en cada etapa de la vida: nutrientes, fármacos, medio ambiente. Las nuevas estrategias soporte en nutrición clínica se basarán en la incorporación de los avances y la evolución de la tecnología genómica.

Una revisión de conceptos y de la evolución de la terminología utilizada es necesaria debido a la revolución de los avances tecnológicos y a su aplicación en las ciencias de la alimentación y nutrición para una adecuada interpretación e integración de datos y resultados de investigación.

La figura siguiente sintetiza el pasado, presente y futuro de la nutrición de acuerdo a la disponibilidad de información y a los nuevos conocimientos.

En la actualidad se persigue la realización de intervenciones dietéticas más efectivas, de acuerdo a

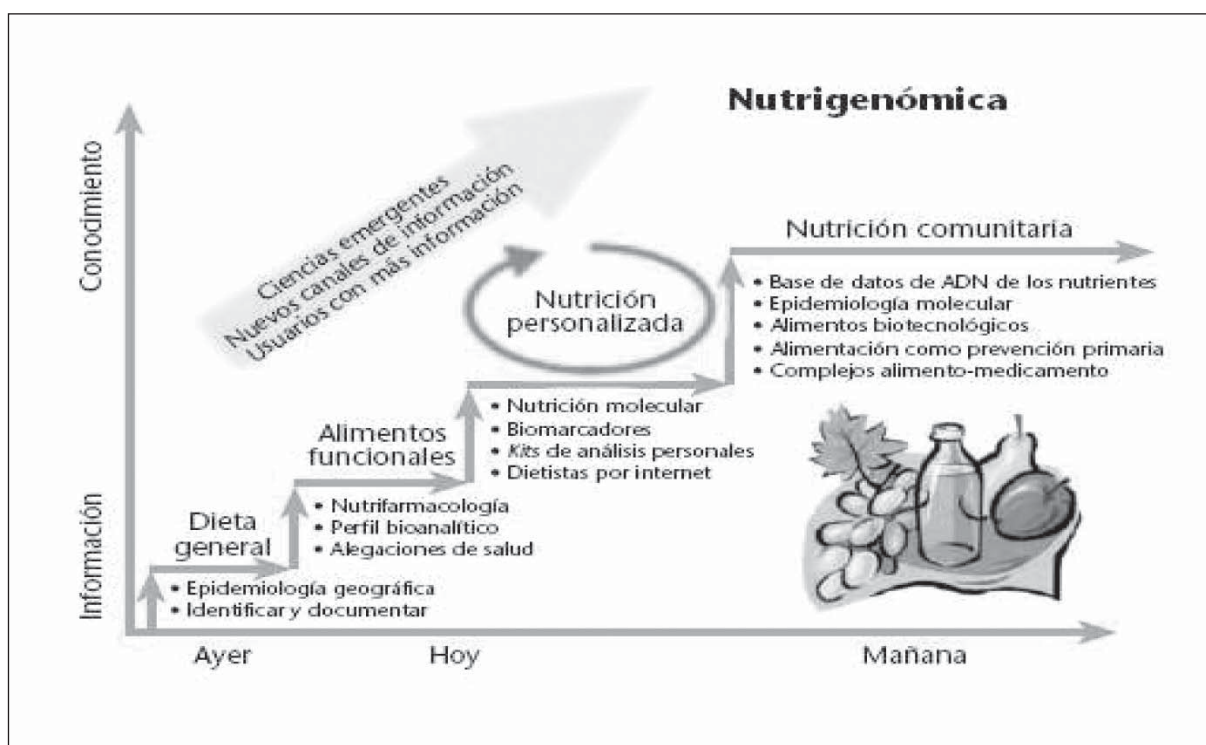


FIGURA 1. Ayer, hoy y mañana de la nutrición (Gómez-Ayala, 2007).

toda la información disponible: la prescripción, preparación y administración de fórmulas con nutrientes, suplementos y componentes específicos que ejerzan un efecto de control a nivel de genes.

Este trabajo presenta la nueva terminología en nutrición y las nuevas tendencias de acuerdo a las ciencias y tecnologías emergentes. También se hará un análisis del efecto molecular de determinados nutrientes y sustancias biológicamente activas en etapas clave del individuo y en aquellos individuos con estados de salud comprometidos.

>> NUTRICIÓN MOLECULAR PARTE I: EVOLUCIÓN DE LOS CONCEPTOS Y TERMINOLOGÍA

Genómica nutricional: interacciones genes-nutrientes

La genómica nutricional es una ciencia que representa la aplicación de la biología molecular de sistemas para avanzar en el conocimiento de las bases de las interacciones funcionales entre los ali-

mentos o sus componentes con el genoma de los individuos, en los ámbitos celulares y sistémicos, y tienen el objetivo último de profilaxis o terapia de enfermedades (Muller y Kersten, 2003).

A continuación presentamos un listado de los principios fundamentales que han impulsado el estudio de la genómica nutricional (Kaput 2004):

- Algunos componentes de la dieta pueden actuar alterando la expresión o estructura de los genes.
- La dieta puede ser un factor de riesgo de una enfermedad.
- Genes regulados por la dieta pueden jugar un papel importante en el inicio, incidencia y progresión y/o severidad de las enfermedades crónicas.
- La constitución genética individual puede influir sobre el binomio salud-enfermedad.
- Las intervenciones dietéticas basadas en las necesidades nutricionales, el estado nutricional y el genotipo se utilizarán para prevención y terapia de enfermedades crónicas.

La genómica nutricional engloba todos los estudios realizados a nivel de los genes con diferentes enfoques tecnológicos: nutrigenómica, nutrigénica, epigenética, transcriptómica.

Nutrigenómica: influencia de los nutrientes sobre la expresión genética

La nutrigenómica analiza de forma prospectiva las diferencias entre los nutrientes con respecto a la regulación de la expresión de los genes. Las nuevas tecnologías de la biología molecular, los microarrays o biochips (tecnologías de micromatriz) y la bioinformática son las herramientas que se utilizan para avanzar en el conocimiento de las interacciones nutrientes-genes (Kaput y Rodríguez, 2004).

Kaput et al., 2004 describían la existencia de evidencias del impacto de los nutrientes a nivel celular, los cuales pueden:

- Actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorece la síntesis de receptores.
- Ser metabolizados por rutas metabólicas primarias o secundarias, influyendo en las concentraciones de sustratos o intermediarios.
- Influir positivamente o negativamente sobre las rutas de transducción de señales.

Sin embargo, encontrar patrones o modelos de expresión de genes modificados por la dieta en determinados genotipos, a pesar de saber que ya existe una relación directa, se dificulta por las diferencias individuales cualitativas y cuantitativas del genoma junto a la imprecisión del detalle de la dieta.

Nutrigenética: influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes. Polimorfismos. Poblaciones. Nutrición personalizada

La nutrigenética analiza de forma retrospectiva las variantes genéticas individuales que condicionan la respuesta clínica a los diferentes nutrientes. Este tipo de análisis permite personalizar la nutrición (Ordovas y Mooser, 2004).

Cada individuo es genéticamente único (incluyendo la epigenética) y fenotípicamente distinto.

El genoma humano es igual en un 99,9% entre todos los individuos, así existe un 0,1% de variabilidad genética que puede explicar, junto a los condicionantes ambientales las diferencias fenotípicas entre los individuos.

El avance en esta área se ha producido gracias a las nuevas herramientas “ómicas” y a las de biología molecular para la detección de polimorfismos específicos o Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) determinantes de efectos clínicos. Los SNPs importantes en nutrigenómica son aquellos que se presentan con elevada frecuencia en la población general y aquellos que modifican o regulan proteínas relevantes en rutas metabólicas, generando alteraciones en la actividad de dichas enzimas. La evidencia del efecto clínico de los SNPs presentes en determinados alelos los convierte en biomarcadores (Kussman et al., 2006).

Pequeñas diferencias en la frecuencia de la presencia de un alelo puede conducir a diferencias en la respuesta biológica, incluida la respuesta a la dieta. La probabilidad de heredar variantes genéticas causantes o interactivas de enfermedades varía entre poblaciones y este fenómeno es atribuido a causas del azar, a la presión selectiva, etc. La mayoría de las variaciones genéticas, 86-88%, ocurren entre una misma población geográfica (por ejemplo África), mientras que sólo un 12-14% es diferente entre poblaciones geográficas diferentes, por ejemplo entre Asia y Europa (Jorde y Wooding, 2004).

La nutrición personalizada persigue generar pautas y recomendaciones específicas sobre la mejor composición de la dieta para el óptimo beneficio de cada individuo (Bouwman et al., 2008). La aplicación de los nuevos conocimientos puede contribuir al consenso entre la gran diversidad de recomendaciones generales formuladas por diferentes entidades y gobiernos, que dan lugar a una evolución de modelos diferentes y pirámides alimentarias para personalizar la nutrición (Bouwman et al., 2007).

Existen también modelos poblacionales de alimentación para prevención de riesgos de una enfermedad determinada.

Epigenética nutricional

La epigenética es la herencia de rasgos o caracteres a través de mecanismos que son indepen-

dientes de la secuencia primaria del DNA e incluye la herencia de patrones de expresión genética y/o niveles de expresión que contribuyen a las diferencias fenotípicas entre individuos, incluidos los de los hermanos gemelos. La epigenética nutricional se refiere al efecto de los nutrientes sobre el DNA/cromatina y por tanto sobre la expresión de genes, que así es capaz de programar y reprogramar las conexiones biológicas con consecuencias multigeneracionales.

Los principales tipos de información epigenética se generan a través de los siguientes procesos (Stover y Caudill, 2008):

- La metilación de la citosina del DNA es una modificación del DNA, en la que un grupo metilo es transferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por una DNA-5 metiltransferasa. La metilación del DNA ocurre, casi exclusivamente, en dinucleótidos CpG, teniendo un importante papel en la regulación de la expresión del gen.
- La impronta genética es un fenómeno genético por el que determinados genes son expresados de un modo específico dependiente del sexo. Existe una pequeña proporción de genes (< 1%) que está «impresa», es decir, que su expresión depende de sólo uno de los alelos, porque el otro está silenciado, convirtiéndose en haploide y por tanto se elimina la protección que confiere el ser diploide contra mutaciones recesivas. Se ha encontrado una característica estructural en los genes con impronta, son deficientes en secuencias repetitivas.
- Modificación de histonas: incluyendo acetilación, metilación y fosforilación, cuyas consecuencias podrían ser i) la facilidad con la que proteínas asociadas a cromatina podrían acceder al DNA. ii) la generación de combinaciones de modificaciones en un extremo de histona, o en varios dentro de un nucleosoma. iii) Las estructuras de eucromatina y heterocromatina serán en mayor medida dependientes de las concentraciones locales de histonas modificadas.
- Eventos de programación y reprogramación: El embrión parece ser especialmente sensible a las adaptaciones inducidas por nutrientes en la expresión genética. De este modo, aquellos patrones o perfiles de expresión genética

durante la fase embrionaria pueden persistir y condicionar los patrones de expresión en los adultos. Se postula la teoría de que los nutrientes pueden actuar en las fases tempranas de la vida reprogramando los efectos adversos en la vida adulta, dando lugar a riesgos para hipertensión, obesidad, resistencia a insulina (riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes).

Transcriptómica nutricional

Permite obtener el análisis de la expresión genética global en diferentes condiciones. Es una tecnología que está bien desarrollada, y que permite obtener una panorámica de expresión genética virtual de todos los genes en un solo experimento de micromatriz (microarray), midiendo el número de copias de RNA mensajero correspondiente a un determinado gen.

Los factores transcripcionales actúan como sensores de nutrientes y modifican el nivel de la transcripción de genes específicos del DNA de acuerdo a los niveles de componentes ingeridos, influenciando en última instancia una amplia gama de funciones celulares.

Las limitaciones de los estudios transcriptómicos es la disponibilidad de tejidos para la extracción del RNA. La solución se había planteado obteniendo los perfiles de expresión en RNA de sangre periférica, pero se ha observado que la expresión genética puede tener un efecto tejido-dependiente.

Proteómica nutricional

Es la medida cuantitativa de los cambios producidos en las proteínas provocados por la dieta, incluyendo las modificaciones post-traduccionales. La ventaja de la proteómica nutricional es que no sólo genera datos para la caracterización y eficacia, sino también genera dianas para una posible intervención dietética (Kussman y Affolter, 2006).

Se estima que el proteoma humano contiene varios cientos de miles de proteínas y un orden de magnitud superior de isoformas y variantes. Asimismo, la concentración de proteínas en una célula es seis veces mayor que las proteínas del

proteoma humano y casi 10 veces mayor en el total del cuerpo humano. Un gen puede dar lugar a una familia de proteínas (Kettman, 2002).

La proteómica se interesa por el nivel de expresión de las proteínas, por la estructura proteica y por la función proteica. Los avances más notorios en los últimos años en proteómica han sido obtenidos gracias a las técnicas de espectrometría de masas y a una eficiencia mejorada en separación, estrategias de depleción y técnicas de enriquecimiento.

Los dos principales enfoques en la actualidad para la identificación de proteínas son:

- i) “Enfoque gel”, donde la visualización de proteínas se realiza en un gel de dos dimensiones separándose las mismas por su masa y punto isoeléctrico, y posteriormente se escinde, digiere e identifica por espectrofotometría de masas (Görg, 2004).
- ii) Identificación proteica por tecnología multidimensional, en la que se digieren previamente la mezcla de proteínas, los péptidos resultantes se separan por cromatografía multidimensional y se procede a la detección in situ de los péptidos y a su secuenciación (Washburn et al., 2001).

La búsqueda de biomarcadores en estudios nutricionales conducidas por metodologías proteómicas presentan ventajas frente a los estudios transcriptómicos, principalmente por el tipo de muestras utilizadas en los estudios nutricionales, que preferentemente son obtenidas por técnicas no invasivas, y que se caracterizan por una gran heterogeneidad celular (e.g. sangre periférica). El descubrimiento y la validación de un biomarcador proteico y su relevancia clínica atienden a la función específica del mismo y/o a su cantidad diferencial en situaciones metabólicas bien definidas, de cuyo estudio se encarga la proteómica funcional y la proteómica cuantitativa, respectivamente. Desglosamos a continuación cada una de ellas.

Proteómica nutricional funcional

Comprende el estudio de los efectos fisiológicos de las modificaciones posttransduccionales (PTM) y las interacciones proteínas-proteínas,

sobre el perfil de aquellas proteínas de interés establecido previamente.

– Modificaciones post-traduccionales:

- a) La fosforilación proteica, que es una modificación proteica importante en la regulación y la señalización metabólica, se analiza mediante estudios cuantitativos y cualitativos a gran escala que se les ha denominado como fosfoproteómica (Grulher et al., 2005).
- b) La glicosilación proteica (N-glicoproteínas, O-glicoproteínas), es una modificación con una inmensa variabilidad en la naturaleza, por lo que se complica su análisis, que debe ser precedido por un enriquecimiento atendiendo a criterios de sensibilidad y especificidad (Novotny y Mechref, 2005).

– **Interacciones entre proteínas:** su análisis persigue la generación de pistas para la elucidación de la función proteica a gran escala. La evolución del conocimiento de estas interacciones se produce en paralelo con el avance en la tecnología de matrices de proteínas (arrays) o biochips (Kukar y cols. 2002), que son diseñados como distintas combinaciones ligando-receptor: i) péptido-proteína; ii) proteína-proteína; iii) antígeno-anticuerpo; iv) enzima-sustrato; v) receptor de membrana-ligando; vi) proteína-DNA/RNA.

Proteómica nutricional cuantitativa

Las técnicas que se utilizan para cuantificar proteínas se pueden dividir en cuatro categorías:

- Marcaje diferencial de proteínas con colorantes, electroforesis bidimensional y cuantificación relativa por imagen.
- Marcaje diferencial con isótopos, cromatografía y cuantificación relativa por espectrometría de masas.
- Cuantificación relativa de péptidos y proteínas por comparación de datos de cromatografía MS/MS.
- Cuantificación absoluta por punteo proteotípico de los péptidos representativos de cada proteína de interés como estándares internos.

Metabolómica nutricional

Es la medida cuantitativa de la respuesta metabólica multiparamétrica dinámica de los sistemas vivos frente a estímulos patofisiológicos o modificaciones genéticas provocadas por hábitos alimentarios, intervenciones dietéticas, o datos fenotípicos específicos y en última instancia por el exceso o defecto de nutrientes o sus moléculas bioactivas.

La metabolómica es resultado de determinados avances metodológicos, que citamos a continuación: espectroscopia NMR-resonancia magnética nuclear; MS- Espectrometría de masas; separación previa de componentes metabólicos utilizando GC-Cromatografía de gas tras la derivación química o LC-cromatografía líquida combinados con UPLC-Cromatografía Líquida de UltraRendimiento); CE-electroforesis capilar acoplada a MS; otras técnicas más especializadas como FTIR-Espectroscopía de infrarrojos con la transformada de Fourier y detección electroquímica en matrices son utilizadas con objetivos metabólicos.

Todas estas técnicas han permitido el análisis de la composición multicomponente metabólica de muestras humanas de i) fluidos biológicos: sangre, orina, plasma, semen, líquido amniótico, fluido cerebroespinal, líquido sinovial, fluidos quísticos, aspirados pulmonares, fluidos de diálisis; ii) las muestras de células y tejidos utilizadas son: biopsias y sus extractos lipídicos y acuosos; los estudios se pueden realizar también en modelos celulares *in vivo* como por ejemplo las células Caco-2; levaduras; células tumorales; tejidos esferoides que representan bien modelos sistémicos para hígado y tumores (Lindon et al., 2006).

El metabolismo no es estático, existe la llamada memoria metabólica, o plasticidad metabólica, que refleja la capacidad de adaptación de forma compleja, variada y válida, como se manifiesta en otros procesos de memoria humana, para la adaptación a distintos estilos de vida y nichos ecológicos. Un abordaje aun más amplio de la metabolómica se utiliza para caracterizar el fenotipo metabólico de los individuos, integrando por un lado los polimorfismos genéticos, las interacciones metabólicas con comensales y organismos simbióticos como por ejemplo la microbiota intestinal, y por otro lado factores medioambientales y

comportamentales que incluirían las preferencias dietéticas (Rezzi et al., 2007).

La búsqueda de nuevos biomarcadores válidos es también el objetivo de la integración de los datos obtenidos mediante metabolómica. Así, se ha identificado en esta dirección la necesidad de creación de programas bioinformáticos y algoritmos que permitan elucidar, interpretar y asociar el rol de los metabolitos diferenciales encontrados en los múltiples estudios clínicos realizados.

Fenotipo nutricional

El fenotipo nutricional es el conjunto de factores genéticos, proteómicos, metabólicos, funcionales y de comportamiento que una vez cuantificados o medidos, formarán la base para el control del estatus nutricional humano (Zeisel et al., 2005). El fenotipo nutricional integra los efectos de la dieta y sus componentes en el estado de enfermedad/salud, siendo así considerado como la indicación cuantitativa de las pautas por las que los genes y el ambiente ejercen sus efectos sobre la salud. De un modo más simplificado se puede decir que es la relación genética entre fenotipo y las variables nutricionales que lo controlan, donde fenotipo es la suma de todos los atributos funcionales relacionados con la dieta y la salud (German, 2003).

>> NUTRICIÓN MOLECULAR PARTE II:

Numerosos compuestos de la dieta pueden alterar aspectos genéticos y epigenéticos del individuo y por tanto pueden influir sobre la salud. Tanto los nutrientes esenciales, como el calcio, zinc, selenio, ácido fólico, vitaminas C y E, como los nutrientes no esenciales y componentes bioactivos, parecen tener un rol significativo en la influencia sobre procesos celulares asociados a la salud y prevención de enfermedades (ver anexo en pág. 19. Tabla de componentes bioactivos de los alimentos). Se han obtenido resultados sobre la evaluación del papel de control que ejercen sobre el metabolismo carcinogénico, balance hormonal, señalización de señales, diferenciación celular, respuesta inflamatoria, reparación del DNA, control del ciclo celular, apoptosis y angiogénesis (Trujillo et al., 2005).

Los componentes bioactivos de la dieta pueden actuar a nivel genético o epigenético (Davis y Uthus, 2004). Las sustancias activas biológicamente contenidas en determinados alimentos pueden modificar varios procesos simultáneamente. Uno de los retos más importantes es la identificación de qué procesos son modificados de forma aislada o conjunta, y su relevancia o impacto en los cambios fenotípicos que producen en los individuos.

Grupo de nutrientes no esenciales y componentes bioactivos que pueden actuar a nivel genético o epigenético:

- **Fitoquímicos:** Carotenoides, flavonoides, indoles, isotiocianatos, polifenoles, alildisulfuro, monoterpenos, isoflavonas, lignanos, saponinas. El efecto demostrado generalmente de estas sustancias se ha estudiado en cáncer, definiéndose como inhibidores del crecimiento de tumores, acciones anticancerígenas.
- **Zooquímicos:** Ácido linoleico conjugado, ácidos grasos ω -3, folato, metionina (German et al., 2003) con efectos positivos sobre el metabolismo lipídico y previniendo enfermedades asociadas directamente a este metabolismo.
- **Fungoquímicos:** β -glucanos, lentinanos, esquizofilanos y otros compuestos polisacáridicos de hongos. (Estos compuestos se han indicado como responsables de retardar el crecimiento de tumores, y de estimular la respuesta inmunológica, activando los macrófagos, linfocitos T e interleuquinas).
- **Bacterioquímicos:** Equol (un metabolito de la daidzeína, otra isoflavona de soja, esta sustancia "secuestra" literalmente la DHT libre ligándose a ella e impidiendo su unión al receptor androgénico, regulando la función reproductiva), butirato y otros compuestos formados por la fermentación específica de fibras dietéticas por la microbiota intestinal endógena y exógena.

Los alimentos funcionales (AF)

Son aquellos alimentos que son elaborados y consumidos no sólo por sus características nutricionales sino también para cumplir una función específica, como puede ser mejorar la salud y

reducir el riesgo de contraer enfermedades. Para ello se les agregan componentes biológicamente activos, como minerales, vitaminas, ácidos grasos, fibra alimenticia o antioxidantes, etc. A esta operación de añadir nutrientes exógenos se le denomina también *fortificación*. Entre los logros más mencionados en la literatura científica y en el marketing de estos productos alimenticios se encuentra la mejora de las funciones gastrointestinales, el aporte de sistemas redox y antioxidante, así como la modificación del metabolismo de macronutrientes.

Nutracéuticos o complejos alimento-medicamento: Son concentrados de sustancias de origen natural, que pueden aislarse desde un alimento, hierbas, y suplementos dietéticos, y que además tienen un efecto determinado y positivo sobre la salud humana. En otras palabras, son los componentes del alimento que le otorga funcionalidad beneficiosa al alimento.

Dichas sustancias se administran en forma de cápsulas o polvos para poner de manifiesto su efecto beneficioso contrastado sobre la salud humana, ya que si éstos sólo forman una parte de los alimentos de la dieta, su efecto beneficioso se diluye.

El avance en las técnicas de purificación de los nutraceuticos o las sustancias activas permitiría testarlos clínicamente para un problema metabólico específico, lo que permitiría intervenciones personalizadas (Subbiah, 2007).

Nutransgénicos

Es un término acuñado en esta revisión para denominar aquellos alimentos transgénicos de segunda generación, que se han diseñado de forma específica mediante biotecnología con el objetivo de mejorar las carencias nutricionales y así mejorar el estado de salud de los individuos.

Algunos ejemplos de nutransgénicos son:

- De origen vegetal: Arroz dorado enriquecido en vitamina A; colza enriquecida en carotenoides, fresa enriquecida en vitamina C; maíz enriquecido en vitamina E (tocotrienol); tomates transgénicos enriquecidos en vit B2-Ac. Fólico; arroz con mayor biodisponibilidad de Fe y P; tomates transgénicos con flavonoides; semillas para aceites ricos en oléico (soja);

colza rica en oléico, palma (+ oleato y -palmitato); judías, arroz, girasol, maíz y patatas enriquecidas en aminoácidos esenciales: Cys, Met, Ile, Lys; plantas (biofactoría) que expresen moléculas de interés farmacológico: oligosacáridos funcionales, inulina (prebióticos); plantas con proteínas que inmunizan contra determinadas enfermedades (vacunas).

- De origen animal: Leche de vaca enriquecida en proteínas; huevos de gallinas transgénicas con proinsulina; queso y yogur que mejoren el sistema inmune.
- De origen bacteriano: Probióticos manipulados por ingeniería genética: *Lactococcus lactis* (queso) secretoras de Ac. Fólico; *L. lactis* productora de Interleukina 10 humana (colitis ulcerosa).

La barrera del consumo de estos alimentos en las diferentes poblaciones es la determinación real de su inocuidad (Alink et al., 2008) y aspectos de carácter ético-legales. Sin embargo, la descripción de estas limitaciones va más allá del propósito de nuestra revisión.

La conclusión de este apartado es que la evolución progresiva en las tecnologías “ómicas” permitirá aumentar la identificación y validación de los sitios moleculares específicos de acción de las moléculas bioactivas y el descubrimiento de cómo los cambios genéticos (los polimorfismos) y epigenéticos (mutación) en determinadas dienas conllevan a modificaciones fenotípicas en los estados de salud/enfermedad de los individuos (Kussman et al., 2006).

>> NUTRICIÓN MOLECULAR PARTE III: BINOMIO SALUD-ENFERMEDAD

Definir y entender el estado diferencial de salud humana *vs* enfermedad influenciado por la dieta, a nivel de biomarcadores genéticos, transcriptómicos, proteicos y metabólicos, es un reto tan deseable como difícil. La filtración e integración de los conocimientos generados y validados a nivel molecular en estas áreas contribuirá al desarrollo del conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos beneficiosos/nocivos de determinados nutrientes y sus componentes activos y a la posibilidad de prevención de determinadas enfermedades (Affan y Muller, 2006).

Nutrición, sistema inmune e inmunocompetencia

Es conocido que el papel de determinados componentes de la dieta en el desarrollo del sistema inmune, en el mantenimiento de la inmunocompetencia a lo largo de las etapas de la vida, y también en el retardo de la inmunosenescencia, es de gran relevancia. Sin embargo los mecanismos moleculares de las sustancias bioactivas, a pesar de ser múltiples son también muy complejos y requieren aun de la realización de numerosos estudios para verificar sus efectos (Ferguson y Philpott, 2007).

La reducción de la inflamación crónica y sus consecuencias puede representar el mecanismo clave por el que se puede reducir la transducción de señales y a través de efectos antioxidantes responsables de la acción sobre el sistema inmune que pueden controlar los siguientes procesos: disminución de las células T circulantes, disminución de la fagocitosis por neutrófilos, disminución de la proliferación de linfocitos, disminución de células Natural Killer (NK), alteración de citoquinas, alteración de la producción de inmunoglobulinas. Se han identificado algunas sustancias relacionadas con dichos procesos, cuyo efecto y magnitud son dosis-dependientes:

- i) Macronutrientes: aminoácidos como la glutamina o la arginina; lípidos como el ácido omega-3 poli-insaturado; DHA (ácido docosahexanoico) y EPA (ácido eicosapentanoico) y varios carbohidratos como son las fuentes de beta-glucanos.
- ii) Micronutrientes: Vit A, Ac. Fólico, Vit B, vit C, vit E, Zn, Cu, Fe, Se, FAE, Gln, Arg, nucleótidos.
- iii) Fitoquímicos: polifenoles, EGCG o curcúmina, isotiocianatos y organosulfurados.
- iv) Probióticos y Prebióticos modifican también la respuesta inmunológica.

En este apartado de nutrición molecular y sistema inmune no pueden pasar desapercibidas las alergias alimentarias y las alteraciones inflamatorias del sistema intestinal: eczema atópico, dermatitis, IBD, ulceritis crónica y enfermedad de Crohn, en las que la dieta y la genética de los individuos juegan un papel decisivo tanto en la

prevención como en el tratamiento paliativo individualizado de las mismas.

Por otro lado, se sabe que los procesos de envejecimiento celular y cáncer están también asociados directamente al estado inmunológico de los individuos. Así, más adelante, en esta revisión hemos considerado un apartado específico para desglosar los trabajos impactados y relacionados con las sustancias bioactivas y los mecanismos moleculares de causas (Zarizde, 2008) y prevención del cáncer (Stan et al., 2008).

Enfermedades monogénicas y Enfermedades Innatas del Metabolismo (EIM)

Las enfermedades congénitas o innatas del metabolismo son muy diversas y de muy baja frecuencia. Son enfermedades que se producen por un defecto genético que afecta a la función de una proteína, y que conlleva a la disfunción de la ruta metabólica en la que participa dicha proteína, produciéndose un déficit de producto, una acumulación de sustrato o una activación de una ruta metabólica alternativa pudiendo generar sustancias tóxicas. Las enfermedades producidas de acuerdo a los efectos anteriores se clasifican en los siguientes grupos (Martín-Sánchez, 2006):

- Grupo 1: Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas:
 - Enfermedades lisosomales y peroxisomales: Mucopolisacaridosis; Esfingolipidosis: Gaucher, Niemann-Pick, Gangliosidosis (Tay Sachs).
 - Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular: Déficit de alfa-1-antitripsina; Síndrome de Fanconi; Fibrosis quística del páncreas; Hemocromatosis.
- Grupo 2: Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas:
 - Aminoacidopatías: Fenilcetonuria; Tirosinemia; Enfermedad de la orina de jarabe de arce; Homocistinuria (Lucock, 2006).
 - Acidurias orgánicas.

- Trastornos del ciclo de la urea.
- Intolerancia a azúcares: Galactosemia; Fructosemia.
- Grupo 3: Enfermedades por déficit energético:
 - Glucogenosis; Acidemias lácticas congénitas; Trastornos de la beta-oxidación.
 - Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial.

Los programas de diagnóstico precoz para detectar dichas EIM están basados fundamentalmente en los signos clínicos y síntomas metabólicos en el neonato (dimorfismos, manifestaciones neurológicas, retraso en el desarrollo, manifestaciones cardíacas, manifestaciones oftalmológicas, y manifestaciones dermatológicas). Se realizan pruebas bioquímicas en sangre, plasma y orina, también se pueden realizar pruebas de imagen, biopsia, y estudios genéticos, estos últimos como indicación específica (Kamboj, 2008).

El patrón de herencia más común de los caracteres de las EIM es autonómico recesivo, también puede ser por herencia ligada al cromosoma X. La herencia autosómica dominante de los rasgos metabólicos es escasa (Zschoke, 2008).

Actualmente, los avances en las tecnologías ómicas ponen de manifiesto que las enfermedades metabólicas monogénicas, consideradas usualmente “de rasgos o caracteres únicos”, pueden tener manifestaciones fenotípicas diferentes en función de los polimorfismos que afectan a sus alelos causantes.

La intervención e influencia de la dieta en la expresión fenotípica y la nutrigenómica mejorarán la prevención del tratamiento de EIM por la identificación de mutaciones específicas o combinaciones de haplotipos que modulan la respuesta en los sujetos afectados (Gorduja et al., 2008).

Enfermedades multigénicas-crónicas

La búsqueda de biomarcadores en nutrición y determinadas enfermedades crónicas conducida por las tecnologías ómicas ha generado una gran cantidad de resultados en los últimos años. Así,

están siendo integrados los conocimientos para determinar asociaciones entre riesgos y moléculas en determinadas enfermedades multifactoriales, como las relacionadas con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, y la diabetes tipo II.

El establecimiento de las bases moleculares específicas de la interacción entre los nutrientes y los genes responsables de una enfermedad en determinados individuos es muy complejo y laborioso, a pesar de ello ya se han obtenido numerosos resultados, que están en fase de interpretación y que presentamos resumidos a continuación.

Bases moleculares de la interacción genes-nutrientes causantes de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2)

La DMT2 es una enfermedad muy compleja clínicamente, se caracteriza por presentar un nivel de glucosa por encima de 126 mg/dl, o presentar en más de dos ocasiones más de 200 mg/dl con síntomas de poliuria y polidipsia. Se describen complicaciones múltiples asociadas a la DMT2 como la obesidad, dislipemia, hipertensión, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, sin embargo la gran mayoría de los pacientes que la sufren se tratan de la misma forma. Estos pacientes pueden también sufrir de forma asociada retinopatías, neuropatías y enfermedades cardiovasculares. Las intervenciones dietéticas y la modificación de las pautas de ejercicio físico controla la enfermedad en un 20% de los paciente, el resto está sometido a un tratamiento farmacológico oral.

Se ha encontrado que las características fisiológicas anormales de la DMT2 puede tener causas moleculares y genéticas solapadas que compliquen el diagnóstico y también su tratamiento (Kaput et al., 2007).

Describimos y resumimos los genes y QTL (Quantitative Trait Loci-sitio físico donde se encuentra los genes que confieren un carácter genético determinado) que se han asociado con DMT2: Existen, según estudios realizados previamente por Kaput, 2006, siete QTL asociados con riesgo severo de sufrir DMT2; y 17 QTL asociados con riesgo leve de padecer DMT2.

Una vez determinada la existencia de los QTL, la variabilidad en la susceptibilidad a la enferme-

dad en cada individuo variará dependiendo de la ingesta nutricional, actividad física y otros factores ambientales.

Se han asociado hasta el momento 52 genes a la enfermedad DMT2, pero los resultados de investigación son controvertidos, poniendo de manifiesto las siguientes dificultades para establecer una asociación válida gen-enfermedad:

- Las enfermedades crónicas están causadas por contribuciones de varios genes que difieren entre individuos con background genético ancestral diferente.
- Las diferencias individuales pueden tener una o más complicaciones, tales como la dislipemia, resistencia a insulina, y obesidad.
- Casos diferentes a nivel molecular, es decir presentan el mismo fenotipo con diferentes genes y diferencias en las rutas.
- Las variables de la dieta y la actividad física no han sido analizadas conjuntamente.

El binomio “Genotipo X Interacción ambiental” estudia aquellos efectos diferentes de una exposición ambiental en el riesgo de enfermedades en personas con distinto genotipo. O, alternatively, un diferente efecto de un genotipo sobre el riesgo de enfermedad en personas con diferentes exposiciones ambientales (Ottman, 1996). Desde este punto de vista, un estudio previo de Kaput 2004 pone de manifiesto el efecto relevante de la dieta en la alteración de la incidencia y severidad de las enfermedades.

La realidad actual evidencia que se necesitan más estudios bien diseñados sobre las interacciones genes-nutrientes que subyacen a la Diabetes tipo II (DMT2) y su precursor, el síndrome metabólico (Ferguson, 2008).

Bases moleculares de la interacción genes-nutrientes causantes de enfermedades cardiovasculares (metabolismo lipídico)

La enfermedad cardiovascular sigue siendo un asesino común en el mundo occidental y desarrollado, a pesar de las múltiples recomendaciones nutricionales realizadas. Pertenece al grupo de enfermedades multifactoriales, influenciadas

por muchos factores ambientales y genéticos (Ordovas, 2006). Presentan por ello, una gran variabilidad de respuesta a las manipulaciones o intervenciones dietéticas.

La respuesta de los lípidos plasmáticos a la dieta es altamente compleja y variable, e implica numerosos SNP involucrados en numerosas rutas metabólicas (Moreno et al., 2006). Las técnicas de alto rendimiento en el genotipado han supuesto una rápida evolución en las evidencias científicas que relacionan la genética del individuo con la interacción de la dieta (Lovegrove y Gitau, 2008a).

Un reciente estudio de Lovegrove y Gitau 2008b, presenta evidencias de la interacción de la grasa de la dieta y tres polimorfismos comunes en los genes *apoE*, *apo1A* y *PPAR-γ*.

El genotipado de pacientes que presentan obesidad se estudia también como enfermedad compleja y multifactorial con alteración del metabolismo lipídico y por el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado que padecen dichos individuos. Los genes candidatos estudiados a nivel de polimorfismos han sido los que codifican las siguientes proteínas: ADBRs, UCPs, LEP, LEPR, MC3R, POMC, receptor de serotonina, *PPAR-γ2*, *IL6*, *LIPC*, *PLIN*, *LPL* (Martínez, 2008).

Bases moleculares de la interacción genes-nutrientes en cáncer

De forma general la información individual de los factores del estilo de vida (fumadores, consumo de alcohol, nutrición, actividad física) y los factores ambientales (actividad ocupacional y la carga carcinogénica en el lugar de trabajo) influyen el riesgo de desarrollar cáncer y también las características moleculares del tumor.

El enfoque de este apartado puede ser múltiple: i) análisis de las moléculas de la dieta candidatas a ser causantes de cáncer, ii) sustancias bioactivas que previenen el cáncer, y iii) nutrientes y sus componentes a administrar en pacientes con cáncer, intervención dietética y recomendaciones.

De acuerdo al enfoque primero destacamos una relación de marcadores moleculares específicos relacionados con la exposición a determinados agentes carcinogénicos: Gen p53, presenta dos mutaciones relacionadas con susceptibilidad a

cáncer de pulmón y las condiciones del lugar de trabajo y con ser fumadores/no fumadores; gen K-ras (codon 12), presenta mutaciones o polimorfismos (SNPs) asociados a procesos metastáticos en diferentes tipos de cáncer y mutaciones del gen EGFR.

Otros marcadores moleculares genéticos de susceptibilidad a cáncer, descritos recientemente en una revisión epidemiológica molecular realizada por Zaridze, 2008, son los polimorfismos encontrados en los genes que codifican para las siguientes enzimas: BCRA1, BCRA2, GST, NAT, Cyp450, ADH, ALDH, XRCC1, ERCC1, MTHFR, CHEK2.

El enfoque analítico de sustancias de la dieta que previenen de forma personalizada el riesgo de cáncer es el resultado de dos décadas de investigación, entre las que destacan las sustancias contenidas en frutas y verduras (Stan et al., 2008; Waters et al., 2008). Las sustancias estrella en la prevención de cáncer son derivados organosulfurados, compuestos de las bayas y los derivados isotiocianatos de las crucíferas. El mecanismo de acción de estas sustancias puede ser actuando como inhibidores del citocromo P450, inductores de reacciones de fase 2, inductores de la parada del ciclo celular y la apoptosis, e inhibidores de la angiogénesis.

La terapia nutricional en pacientes con cáncer avanzado están diseñadas de forma global para mejorar la calidad de vida, reducir los efectos secundarios, reducir el riesgo de infección, y manteniendo la energía y fortaleza y energía. La planificación de la dieta ha de ser individualizada con respecto a los síntomas y efectos secundarios de cada paciente (caquexia, pérdida de peso, sensación de saciedad, anorexia, estreñimiento, sequedad bucal, alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, incapacidad para tragar).

Desnutrición hospitalaria

Si consideramos que la desnutrición hospitalaria y la malnutrición siguen siendo una de las causas más frecuentes de la morbilidad y mortalidad y también uno de los problemas de salud en todo el mundo, merece especial atención el potencial de aplicación de los conocimientos moleculares de la nutrición para paliar sus efectos.

Brevemente queremos destacar que la malnutrición en la ancianidad y en sub-poblaciones con enfermedades han sido objetivo de la nutrigenética y nutrigenómica y de efectivas intervenciones dietéticas en re-nutrición, atendiendo a polimorfismos específicos en enzimas oxidativas, y estados inflamatorios determinados (Fabre et al., 2008).

Detectar precozmente las deficiencias nutricionales a nivel molecular de forma personalizada en pacientes hospitalizados permitirá intervenir mediante la mejora de los soportes nutricionales adecuados. En el futuro, las guías clínicas de aplicación de la nutrición artificial deberían ampliar la información relacionada con los parámetros nutrigenéticos y nutrigenómicos.

>> ASPECTOS ÉTICO-LEGALES-SOCIALES DE LA NUTRICIÓN MOLECULAR

La nutrición molecular en general, y la aplicación de la nutrigenómica en particular, desencadena cuestiones de carácter ético, legal y social, sobre todo con respecto a cómo y quién tiene acceso a los test nutrigenéticos y a los consejos nutricionales y de estilo de vida derivados de ellos (Castle y Ries, 2007). La normativa actual sobre nutrigenómica avanza más lentamente que la propia disciplina y se preocupa de los posibles daños directos a los consumidores por test no validados, falsas expectativas y suplementos dietéticos no probados. La privacidad de la información genética disponible es otro aspecto, que compartido con otras aplicaciones genómicas, como la farmacogenética, tiene que estar muy bien regulado para evitar problemas con los seguros de salud y el empleo. Una peculiaridad de la nutrigenómica es que no trata sólo de encontrar las diferencias entre la existencia de enfermedad o ausencia de la misma, sino las diferencias individuales existentes antes de la existencia de la enfermedad. Dicho de otro modo, la nutrigenómica es una biociencia que se ocupa de prevenir la susceptibilidad a una enfermedad (Levesque et al., 2008).

Los aspectos ético-legales-sociales pueden ser diferentes en las etapas de descubrimiento de biomarcadores, en la transferencia de los resultados de investigación, y en las etapas de cribado clínico (Ozdemir y Godard, 2007). De forma ideal, la nutrigenómica y los aspectos ético-lega-

les-sociales circundantes deberían evolucionar paralelamente.

El hecho de que la nutrigenómica pueda alterar nuestra relación con la comida, las fronteras de las definiciones de enfermedad y salud, y la práctica sanitaria, tiene un claro impacto social, en la concepción de nuevos valores, normas y responsabilidades tanto individuales como colectivas, en términos de recursos y tiempos de cuidados sanitarios para realizar intervenciones. Se prevé que se pueden crear así, dilemas éticos y de distribución de justicia, que se deben atajar de forma proactiva (Levesque et al., 2008).

>> CONCLUSIONES

Las diferencias en las respuestas moleculares individuales al efecto de la dieta no son solamente debidas a las variaciones genéticas. La etapa de la vida, el estilo de vida, las variables nutricionales, las variables fisiológicas e incluso la microbiota de la madre, son algunos ejemplos de los múltiples factores que influyen en las diferencias entre individuos. La posibilidad de medirlos de forma integrada es un reto que se persigue para poder realizar intervenciones dietéticas para la profilaxis y terapia de enfermedades metabólicas crónicas (Fay y German, 2008).

El avance espectacular en el conocimiento de las nuevas tecnologías se ha producido gracias a numerosos estudios de investigación, que han permitido, de forma integrativa, descifrar estructuras de nuevos genes, proteínas, metabolitos, y sustancias biológicamente activas, generando un volumen de datos que aislados y desordenados, hacen muy compleja su interpretación, validación y utilización en la práctica clínica. Gráficamente podemos decir que a pesar de dichos avances moleculares en nutrición, se puede considerar que visualizamos sólo la punta del iceberg de la organización de los conocimientos funcionales específicos de cada sustancia, gen y su integración en el metabolismo humano. Sólo la interpretación final a este nivel de detalle es la que permitirá realmente dilucidar el efecto beneficioso (salud) o perjudicial (enfermedad) de un nutriente determinado en un individuo específico.

En la actualidad los profesionales de la nutrición no disponen de todos los conocimientos globales para hacer aseveraciones y recomendaciones

específicas a grupos poblacionales, a partir de sus características genéticas. Es por ello que se necesitan incentivar la realización de mayor número de estudios de investigación de intervención dietética multicéntricos que confirmen todos los hallazgos científicos a pequeña escala. Se requiere también un aumento de ensayos clínicos para determinar si las acciones prometedoras de las sustancias bioactivas pueden prevenir realmente enfermedades crónicas.

La mejora en la definición de parámetros claves antes de la realización de un estudio nutricional debe orientarse a los siguientes puntos: i) las condiciones diferenciales metabólicas objeto de estudio (mejor definición de cohortes, ii) asegurar el cumplimiento de adherencia a la intervención dietética, y iii) definición de componentes estándares de la dieta.

A nivel ético-legal-social se debe avanzar al mismo ritmo que las biociencia y tecnologías, para solventar los problemas planteados en tiempo y forma adecuada, y que así el impacto social sea positivo de forma global.

Se identifica la necesidad de un enfoque interdisciplinario (investigadores, profesionales de la salud, y opiniones de la industria) para la promoción de la salud es evidente, sin embargo es

prioritario definir las vías efectivas de las colaboraciones a establecer. Se necesitaría realizar una lista de medidas cuantitativas consensuadas (genómicas, proteómicas, metabolómicas, funcionales, antropométricas y comportamentales) para poder entender la globalidad de conocimientos resultantes de la integración de la dieta, el metabolismo y la salud.

Finalmente y a modo de resumen hemos propuesto en esta revisión un modelo piramidal tridimensional que representa la integración de los avances de los conocimientos en nutrición humana (dieta, genómica, proteómica, transcriptómica, factores ambientales), donde dichos conocimientos integrados permitirán el descubrimiento de biomarcadores validados y por los que se permitirá ejercer mediante intervenciones dietéticas un efecto personalizado sobre la salud, previniendo enfermedades y paliando enfermedades crónicas (fig. 2).

>> PERSPECTIVAS FUTURAS

Una dirección evidente y necesaria es el desarrollo de métodos que permitan medir con fiabilidad y precisión las diferencias entre unos humanos y otros. En esta dirección, se han realizado búsquedas de biomarcadores de diagnóstico de enfermedades

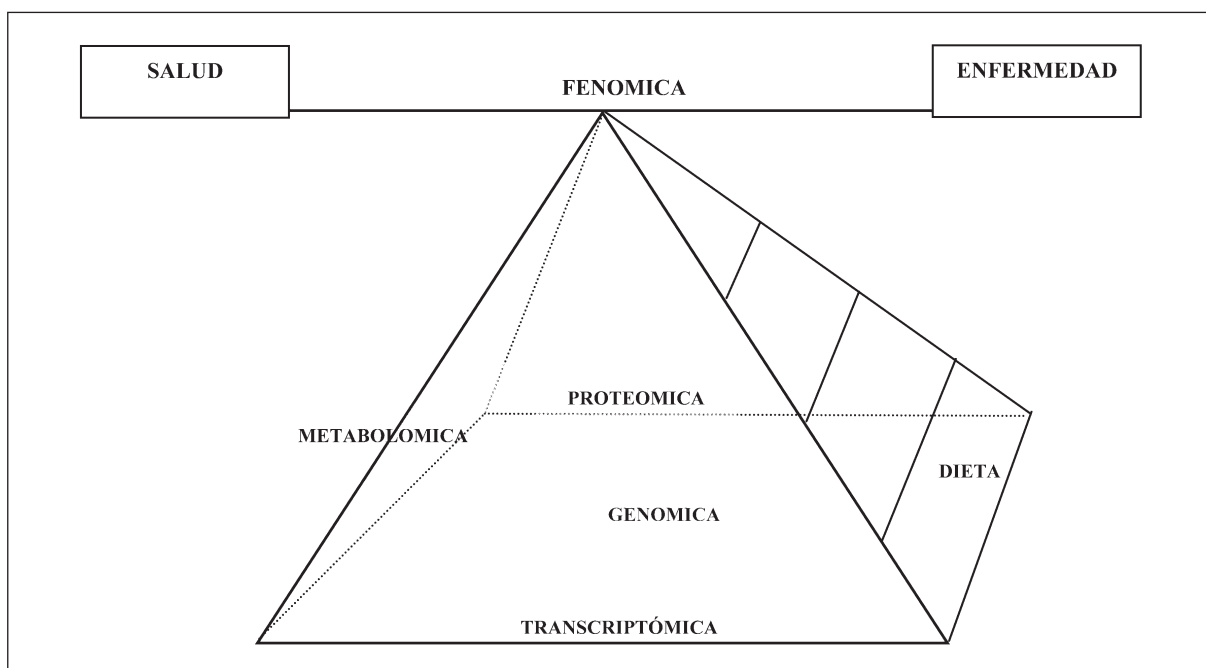


FIGURA 2. Nutrición molecular integrativa. Pirámide nutricional tridimensional que integra la dieta y los conocimientos generados por las tecnologías "ÓMICAS".

validados para predecir una dieta determinada para optimizar la salud metabólica, ya que no es aún suficiente la cantidad existente de los mismos. Los análisis metabólicos se hacen aún más necesarios para encontrar aquellos marcadores metabólicos que puedan indicar los efectos de la dieta sobre el estado de salud del individuo. Estudios futuros serán realizados para mejorar la capacidad de la filtración y la integración de múltiples datos emergentes del metabolismo, gracias a las nuevas tecnologías disponibles, en contraposición al análisis de biomarcadores únicos, es la clave del trabajo futuro a realizar, llamada nutrición integrativa.

Se prevé un crecimiento global en el mercado de la fortificación y de alimentos funcionales de un 7% cada año, que responderá al aumento y transferencia a la población del conocimiento general de los mecanismos de acción de las sustancias activas de los alimentos y sus componentes.

El avance de la farmacogenética que requiere test genéticos rigurosos regulados y analizados e inter-

pretados por facultativos para intervenir a nivel en la personalización de terapias, establece un modelo y agrupa datos que pueden ser utilizados como conductores para integrar los avances en nutrigenómica (Ghosh et al., 2007).

Un abordaje que integre la información obtenida de diversas disciplinas, historia evolutiva, genética, biología molecular, epidemiología, nutrición, bioquímica, medicina, ciencias sociales, implicaciones éticas y la interpretación de la investigación en nutrigenómica se está realizando y se puede aplicar en enfermedades multifactoriales.

La necesidad de formación de los profesionales de la salud y nutricionistas en estas nuevas tecnologías y la dotación de infraestructuras a los servicios de salud facilitará la transferencia de los resultados de investigación a la práctica clínica de acuerdo a la demanda pública emergente suscitada por la aparición y comercialización de sustancias bioactivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Afman L, Müller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc* 2006; 106 (4): 569-76. Review.
2. Agarwal KC. Therapeutic actions of garlic constituents. *Med Res Rev* 1996; 16 (1): 111-24. Review.
3. Alink G, Barlow S, Cockburn A, Flachowsky G, Knudsen I, Kuiper H, Massin DP, Pascal G, Peijnenburg A, Phipps R, Pötting A, Poulsen M, Seinen W, Spielmann H, van Loveren H, Wal JM, Williams A, Andersson HC, Arpaia S, Bartsch D, Casacuberta J, Davies H, De Loose M, Hendriksen N, Herman L, Kärenlampi S, Kiss J, Kryspin-Sørensen I, Kuiper H, Nes I, Panopoulos N, Perry J, Pötting A, Schiemann J, Seinen W, Sweet J, Wal JM. Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: the role of animal feeding trials. (2008) EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials.
4. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Virant SM, Helferich WG. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res* 2001; 61 (13): 5045-50.
5. Anderson JW. Dietary fiber prevents carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2 (6): 536-41. Review.
6. Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (6 Supl.): 1691S-5S; discussion 1696S-7S. Review.
7. Bouwman L, Te Molder H, Hiddink G. Patients, evidence and genes: an exploration of GPs' perspectives on gene-based personalized nutrition advice. *Fam Pract* 2008.
8. Bouwman LI, Koelen MA. Communication on personalised nutrition: individual-environment interaction. *Genes Nutr* 2007; 2 (1): 81-3.
9. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998; 56 (11): 317-33. Review.
10. Bushman JL. Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutr Cancer* 1998; 31 (3): 151-9. Review. Castle D, Ries NM. Ethical, legal and social issues in nutrigenomics: the challenges of regulating service delivery and building health professional capacity. *Mutat Res* 2007; 622 (1-2): 1 Review.
11. Crowell PL. Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. *J Nutr* 1999; 129 (3): 775S-778S. Review.
12. Davis CD, Uthus EO. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229 (10): 988-95. Review.

13. Deschner EE, Ruperto J, Wong G, Newmark HL. Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis* 1991; 12 (7): 1193-6.
14. Fay LB, German JB. Personalizing foods: is genotype necessary? *Curr Opin Biotechnol* 2008; 19 (2): 121-8. Review.
15. Fabre EE, Raynaud-Simon A, Golmard JL, Hebert M, Dulcire X, Succari M, Myara J, Durand D, Nivet-Antoine V. Gene polymorphisms of oxidative stress enzymes: prediction of elderly renutrition. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (5): 1504-12.
16. Ferguson LR, Philpott M. Cancer prevention by dietary bioactive components that target the immune response. *Curr Cancer Drug Targets* 2007; 7 (5): 459-64. Review.
17. Ferguson LR. Dissecting the Nutrigenomics, Diabetes, and Gastrointestinal Disease Interface: From Risk Assessment to Health Intervention. *OMICS* 2008.
18. German JB, Roberts MA, Watkins SM. Personal metabolomics as a next generation nutritional assessment. *J Nutr* 2003; 133 (12): 4260-6. Review.
19. Ghosh D, Skinner MA, Laing WA. Pharmacogenomics and nutrigenomics: synergies and differences. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (5): 567-74. Epub 2007 Jan 10. Review.
20. Giovannucci E. Tomato products, lycopene, and prostate cancer: a review of the epidemiological literature. *J Nutr* 2005; 135 (8): 2030S-1S. Review.
21. Gómez-Ayala AE. Nutrigenómica y nutrigenética. *Ambito Farmaceutico Nutrición* 2007; 26 (4): 78-85.
22. Gorduza EV, Indrei LL, Gorduza VM. Nutrigenomics in postgenomic era. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008; 112 (1): 152-64. Review.
23. Görg A, Weiss W, Dunn MJ. Current two-dimensional electrophoresis technology for proteomics. *Proteomics* 2004; 4 (12): 3665-85. Review. Erratum in: *Proteomics* 2005; 5 (3): 826-7.
24. Gruhler A, Olsen JV, Mohammed S, Mortensen P, Faergeman NJ, Mann M, Jensen ON. Quantitative phosphoproteomics applied to the yeast pheromone signaling pathway. *Mol Cell Proteomics* 2005; 4 (3): 310-27. Epub 2005 Jan 22.
25. Hecht SS. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanates. *Drug Metab Rev* 2000; 32 (3-4): 395-411. Review.
26. Hernell O, West C. Do we need personalized recommendations for infants at risk of developing disease? *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008; 62: 239-49; discussion 249-52.
27. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275 (5297): 218-20.
28. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, Agarwal S, Rao AV, Rosenberg RS, Diamandis EP, Novokmet R, Mehling CC, Perera T, Griffin LC, Cunnane SC. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (3): 395-402.
29. Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJ, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, Vidgen E, Cunnane SC, Leiter LA, Josse RG. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (2): 365-72.
30. Jones PJ, Ntanos F. Comparable efficacy of hydrogenated versus nonhydrogenated plant sterol esters on circulating cholesterol levels in humans. *Nutr Rev* 1998; 56 (8): 245-8. Review.
31. Jorde LB y Wooding SP. 2004. Genetic variation, classification and race. *Nat Genet* 36 (1): 528-33.
32. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55 (5): 1113-27.
33. Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004; 16 (2): 166-77. Review.
34. Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition* 2004; 20 (1): 26-31. Review.
35. Kaput J, Noble J, Hatipoglu B, Kohrs K, Dawson K, Bartholomew A. Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17 (2): 89-103. Epub 2007 Feb 1. Review.
36. Kaput J, Astley S, Renkema M, Ordovas J, van Ommen B. Harnessing Nutrigenomics: Development of web-based communication, databases, resources, and tools. *Genes Nutr* 2006; 1 (1): 5-11.
37. Kaput J. Nutrigenomics-2006 update. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45 (3): 279-87. Review.
38. Kaput J, Perlina A, Hatipoglu B, Bartholomew A, Nikolsky Y. Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine. *Pharmacogenomics* 2007; 8 (4): 369-90. Review.
39. Kettman JR, Coleclough C, Frey JR, Lefkovits I. Clonal proteomics: one gene-family of proteins. *Proteomics* 2002; 2 (6): 624-31.
40. Kukar T, Eckenrode S, Gu Y, Lian W, Megginson M, She JX, Wu D. Protein microarrays to detect protein-protein interactions using red and green fluorescent proteins. *Anal Biochem* 2002; 306 (1): 50-4.

41. Kussmann M, Raymond F, Affolter M. OMICS-driven biomarker discovery in nutrition and health. *J Biotechnol* 2006; 124 (4): 758-87. Epub 2006 Apr 4. Review.
42. Kussmann M, Affolter M. Proteomic methods in nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(5): 575-83. Review.
43. Lévesque L, Ozdemir V, Gremmen B, Godard B. Integrating anticipated nutrigenomics bioscience applications with ethical aspects. *OMICS* 2008; 12 (1): 1-16.
44. Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Metabonomics techniques and applications to pharmaceutical research & development. *Pharm Res* 2006; 23 (6): 1075-88. Epub 2006 May 25. Review.
45. Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Metabonomics in pharmaceutical R&D. *FEBS J* 2007; 274 (5): 1140-51. Review.
46. Lovegrove JA, Gitau R. Personalized nutrition for the prevention of cardiovascular disease: a future perspective. *J Hum Nutr Diet* 2008; 21 (4): 306-16.
47. Lovegrove JA, Gitau R. Nutrigenetics and CVD: what does the future hold? *Proc Nutr Soc* 2008; 67 (2): 206-13. Review.
48. Lucock MD. Synergy of genes and nutrients: the case of homocysteine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9 (6): 748-56. Review.
49. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet A, Martínez JA. Advances in molecular nutrition: nutrigenomics and/or nutrigenetics *Nutr Hosp* 2005; 20 (3): 157-64. Review. Spanish.
50. Martínez-González MA, Holgado B, Gibney M, Kearney J, Martínez JA. Definitions of healthy eating in Spain as compared to other European Member States. *Eur J Epidemiol* 2000; 16 (6): 557-64.
51. Martín-Sánchez MJ, Legarda M y Dalamau Serra J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria.
52. Martínez JA, Parra MD, Santos JL, Moreno-Aliaga MJ, Marti A, Martinez-Gonzalez MA. Genotype-dependent response to energy-restricted diets in obese subjects: towards personalized nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17 (Supl. 1): 119-22. Review.
53. Matsuura H. Saponins in garlic as modifiers of the risk of cardiovascular disease. *J Nutr* 2001; 131 (3s): 1000S-5S. Review.
54. McAnlis GT, McEneny J, Pearce J, Young IS. Absorption and antioxidant effects of quercetin from onions, in man. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53 (2): 92-6.
55. Meyer AL, Elmadafa I, Herbacek I, Micksche M. Probiotic, as well as conventional yogurt, can enhance the stimulated production of proinflammatory cytokines. *J Hum Nutr Diet* 2007; 20 (6): 590-8.
56. Milner JA. A historical perspective on garlic and cancer. *J Nutr* 2001; 131 (3s): 1027S-31S. Review.
57. Moreno et al., Influencia de los factores genéticos y ambientales en el metabolismo lipídico y riesgo cardiovascular asociado al gen apoE. 2006.
58. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 4 (4): 315-22. Review.
59. Novotny MV, Mechref Y. New hyphenated methodologies in high-sensitivity glycoprotein analysis. *J Sep Sci* 2005; 28 (15): 1956-68. Review.
60. Ottman R. Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Prev Med* 1996; 25: 764-770.
61. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15 (2): 101-8. Review.
62. Ordovas JM. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc* 2006; 106 (7): 1074-81; quiz 1083. Review.
63. Ordovas JM, Shen J. Gene-environment interactions and susceptibility to metabolic syndrome and other chronic diseases. *J Periodontol* 2008; 79 (8 Supl.): 1508-13.
64. Ozdemir V, Godard B. Evidence-based management of nutrigenomics expectations and ELSIs. *Pharmacogenomics* 2007; 8 (8): 1051-62. Review.
65. Pendurthi UR, Williams JT, Rao LV. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (2): 419-26.
66. Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Ordovás JM, Pérez-Jiménez F. Nutrition in the age of genomics: towards a personalized diet. *Med Clin (Barc)* 2008; 130 (3): 103-8. Spanish.
67. Rezzi S, Ramadan Z, Martin FP, Fay LB, Van Bladeren P, Lindon JC, Nicholson JK, Kochhar S. Human metabolic phenotypes link directly to specific dietary preferences in healthy individuals. *J Proteome Res* 2007; 6 (11): 4469-77.
68. Serour M, Alqhenaei H, Al-Saqabi S, Mustafa AR, Ben-Nakhi A. Cultural factors and patients' adherence to lifestyle measures. *Br J Gen Pract* 2007; 57 (537): 291-5.
69. Stan SD, Kar S, Stoner GD, Singh SV. Bioactive food components and cancer risk reduction. *J Cell Biochem* 2008; 104 (1): 339-56. Review.
70. Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (9): 1480-7. Review.

71. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schüep W, Klag MJ. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* 1994 ; 90 (3): 1154-61.
72. Subbiah MT. Understanding the Nutrigenomic Definitions and Concepts at the Food-Genome Junction. *OMICS* 2008.
73. Subbiah MT. Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine. *Transl Res* 2007; 149 (2): 55-61. Review.
74. Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc* 2006; 106 (3): 403-13. Review.
75. Vakili S, Caudill MA. Personalized nutrition: nutritional genomics as a potential tool for targeted medical nutrition therapy. *Nutr Rev* 2007; 65 (7): 301-15. Review.
76. Vissers MN, Zock PL, Wiseman SA, Meyboom S, Katan MB. Effect of phenol-rich extra virgin olive oil on markers of oxidation in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55 (5): 334-41.
77. Washburn MP, Wolters D, Yates JR. Large-scale analysis of the yeast proteome by multidimensional protein identification technology. *Nat Biotechnol* 2001; 19 (3): 242-7.
78. Waters DJ, Chiang EC, Bostwick DG. The art of casting nets: fishing for the prize of personalized cancer prevention. *Nutr Cancer* 2008; 60 (1): 1-6.
79. Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 381-406. Review.
80. Young VR, Scrimshaw NS. Genetic and biological variability in human nutrient requirements. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 486-500.
81. Zaidze DG. Molecular epidemiology of cancer. *Biochemistry (Mosc)* 2008; 73 (5): 532-42. Review.
82. Zeisel SH, Freake HC, Bauman DE, Bier DM, Burrin DG, German JB, Klein S, Marquis GS, Milner JA, Pelto GH, Rasmussen KM. The nutritional phenotype in the age of metabolomics. *J Nutr* 2005; 135 (7): 1613-6.
83. Zschocke J. Dominant *versus* recessive: Molecular mechanisms in metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2008.

TABLA DE COMPONENTES BIO-ACTIVOS DE LOS ALIMENTOS

Componentes bioactivos	Nombre químico	Alimentos que los contienen	Beneficios	Referencias
Isotiocianatos (ITC) Tiocanatos Indoles	Feniltiosiocianato (PEITC), benzil (BITC), sulforafanos	Crucíferas: brócoli, berros, nabos, coles de bruselas, col, coliflor. Hojas de mostaza, rutábaga	Inhiben la carcinogénesis su iniciación-promoción. Detoxificación de carcinógenos	Hecht, 2000
Organosulfurados	Alildisulfuro, Alicina, dialil-sulfóxido, disulfuro, alil-mercaptano	Ajo, cebolla, puerro	Disminuye el colesterol, los triglicéridos y la síntesis de AG, trombosis, antioxidante. Detoxificación de carcinógenos, inhiben la carcinogénesis, su iniciación-promoción.	Agarwal, 1996 Milner, 2001
Fenoles Monofenoles Polifenoles	p-cresol, 3-etilfenol, 3,4-dimetilfenol Hidroquinona, trifenoles, ác. elágico, ác. Gálico, vainillina, p-cumárico, cafeico, ferulico, ácido clorogénico	Frambuesas, zarzamoras, cacao Ajo, té verde, semilla de soja, cereales, crucíferas, umbelíferas, solanáceas, cucurbitáceas, regaliz y semillas de lino	Antioxidantes y disminuyen la peroxidación de lípidos Regulan la presión arterial, glucemia	Bravo 1998 Bushman, 1998 Jenkins et al., 2002
Flavonoides: Flavonoles	Quercetina, kaempferol, catequina, myricetina	Cebolla, manzana, té, moras, aceitunas, brócoli, lechuga, vino tinto, cacao, chocolate Pera, té verde-negro, cacao, chocolate, vino	Antitrombóticos Disminuye LDL-C, triglicéridos, trombosis, angénesis.	McAnlis et al., 1996 Deschner et al., 1991 Yang et al., 2000 Allred et al., 2001
Flavonoles	Epicatequina, epigallocatequina, epicatequina-3-galeate, Epicatequina-3-galeate	Apio, aceitunas Soja, legumbres Lentijas, frijoles, uva, vino, jugo de manzana	Aumenta apoptosis, inhiben iniciación-promoción carcinogénesis antimutagénico	
Flavonas	Apigenina, Luteolina			
Isoflavonas	Genisteína, daidzeína			
Taninos	Polímeros de epicatequina			
Fitoestrógenos Lignanós, coumestran Reverastrol	Enterolactona, enterodiol, coumestrol	Acete de linaza, trébol Uva, vino tinto, cacahuates Tomates y derivados	Antioxidante, disminuye LDL-C Anticoagulante, protege de riesgo cardiovascular, previene cancer Antioxidante y antimutagénico	Jenkins et al., 1999 Jang et al., 1997 Pendurthi et al., 1999 Arab et al., 2000; Giovannucci et al., 1999
Licopeno				
Moterpenos	d-Limoneno, ácido perílico, d-carvona	Aceites esenciales de cítricos, cerezas, menta, hierbas	Disminuye colesterol, antitumorogénico	Crowell, 1999
Fitosteroles	Sitostanol, estigmasterol, campesterol	Acete de soja, acete de salvado de arroz	Antioxidante, disminuye la absorción de colesterol	Jones y Nianios, 1998
Acete de Oliva	Tyrosol, hidroxityrosol, oleuropeína, ácido cafeico y ácido cumárico	Acete de oliva virgen extra	Antioxidante	Visser et al., 2001
Fitatos	Ácido fítico	Cereales, legumbres, frutos secos y semillas oleaginosas	Regula los niveles de glucemia	
Saponinas	Glucósidos de esteroides o de triterpenoides	Legumbres, soja, cacahuete	Modifican el riesgo de CVD	Matsuura, 2001
Carotenoides	Carotenos, Xantofilas	Frutos anaranjados y rojos	Antioxidantes-previene el riesgo de ataque cardiovascular.	Street et al., 1994
Bacterias Ácido Lácticas (BAL)	Ácido láctico, bacteriocinas, ácidos grasos de cadena corta	Yogur, leches fermentadas	Inmunostimulante, antitumorogénico	Meyer et al., 2007
Fibras solubles de la dieta	Beta-glucano, pectina, psyllium	Avena, cebada, levaduras, cereales fortificados, plántago	Disminuye el colesterol y triglic.	Anderson et al., 2000