

---

# Genómica nutricional: nutrigenómica y nutrigenética

---

PID\_00266067

David de Lorenzo López

---

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 3 horas

---



**David de Lorenzo López**

El encargo y la creación de este recurso de aprendizaje UOC han sido coordinados por la profesora: Marta Massip (2019)

Primera edición: octubre 2019  
© David de Lorenzo López  
Todos los derechos reservados  
© de esta edición, FUOC, 2019  
Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona  
Realización editorial: FUOC

*Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este eléctrico, químico, mecánico, óptico, grabación, fotocopia, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares de los derechos.*

# Índice

<b>1. Genética vs. ambiente</b> .....	5
<b>2. Fenotipo, genoma y nutrición</b> .....	8
2.1. Los componentes de nuestro fenotipo .....	8
2.2. El genoma humano .....	10
2.2.1. Variación genética .....	13
2.2.2. Predisposición genética a enfermedades .....	16
2.2.3. Tests de asociación .....	16
2.3. Interacción genes-nutrientes .....	17
2.4. Nutrición personalizada y «tallas» nutrigenómicas .....	18
2.5. Interacción entre la ingesta total de grasas y el gen APOA5 .....	20
2.6. Interacción entre una bebida de soja y el gen VDR .....	22
2.7. Interacción entre los ácidos grasos poli-insaturados y el gen APOA1 .....	23
2.8. Bases moleculares de la interacción genes vs. nutrientes .....	25
2.9. Consecuencias de la comprensión de las interacciones genes vs. nutrientes .....	26
<b>3. Nutrigenómica y Nutrigenética</b> .....	28
<b>Bibliografía</b> .....	31



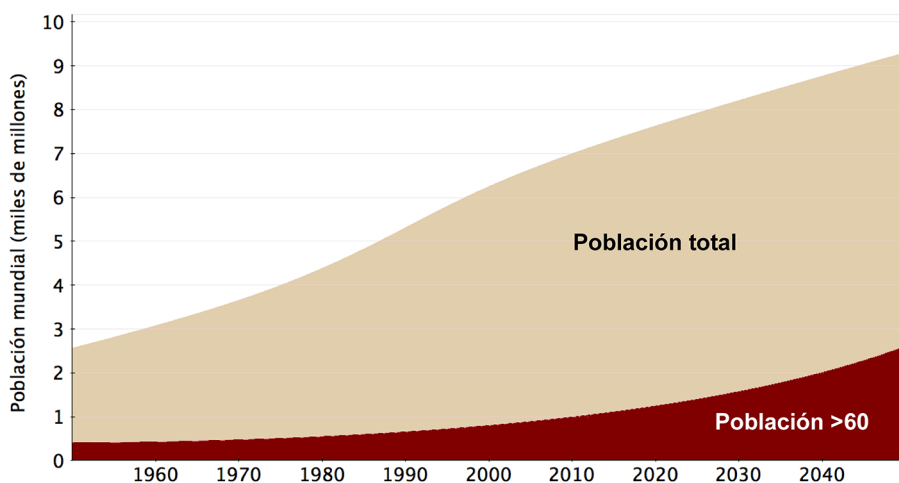
## 1. Genética vs. ambiente

Transcurría el año 1911 en Wollaton Hall, un pequeño castillo de la campiña inglesa, cerca de Nottingham. Por azar, dentro de un viejo arcón con la inscripción «Documentos no importantes», se encontraron una serie de papeles, entre los que se encontraba una novela escrita en el siglo XIII por un autor hasta entonces desconocido, Heldris de Cornouailles (aunque el nombre es seguramente un pseudónimo). Esta novela, *Le Roman de Silence*, narrada en Francés antiguo, describe la historia de Silence, la única hija de una familia noble, presentada y educada por su familia como un hijo varón, para que pudiera heredar las posesiones familiares sin problemas. Aparte del lógico interés que la novela suscita para el conocimiento de la sociedad patriarcal inglesa en la Edad Media, existe otra parte de esta novela que la ha hecho internacionalmente conocida: la disputa entre dos personajes, Nature y Culture, alegorías respectivamente de las bases biológicas (Nature) y culturales (Culture) de la personalidad de Silence. Independientemente del resultado final (gana la naturaleza femenina de Silence, y ésta se casa con el rey), la novela es una de las primeras evidencias escritas de uno de los mayores problemas de la psicología actual: ¿hasta qué punto son determinantes de la personalidad estos dos conceptos de la biología y el ambiente?

Este debate sería descrito de forma brillante en 1874 por Francis Galton, en su obra *English Men of Science: Their Nature and Nurture*. Galton describe la *Nature* y la *Nurture* como un juego de palabras que da nombre a dos grupos de elementos que forman nuestra personalidad: Nature es todo aquello que trae consigo una persona al mundo (y que correspondería con lo que hoy día denominamos nuestra *Biología*, o nuestras características innatas, como por ejemplo nuestra genética), mientras que Nurture sería todo lo que influye en una persona después de su nacimiento (también conocido como el ambiente). Este enfrentamiento Nature vs. Nurture, Innatismo frente a empirismo, o lo que es lo mismo, la importancia relativa de la genética individual frente al ambiente en el que se desarrolla ha sido y es uno de las más importantes preguntas a resolver por la ciencia. Y es indudable que la alimentación es actualmente uno de los factores ambientales más relevantes a la hora de determinar nuestro estado de salud.

La alimentación es, de todos los factores ambientales a los que estamos expuestos, el más importante a la hora de determinar la aparición de las enfermedades más comunes en nuestra sociedad occidental actual. Así, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, el cáncer y la diabetes son responsables de 35 millones de muertes al año en todo el mundo. En Europa, estas enfermedades crónicas no infecciosas representan el 70% de todos los fallecimientos, y se estima que esta cantidad aumentará hasta el 80% para el año 2030. Es conocido desde hace tiempo que una elevada proporción de estas patologías (alrededor de un 80% de infartos y diabetes de tipo 2 y de un 40% de cánceres) podrían ser evitadas con una dieta adecuada y un aumento del consumo de alimentos beneficiosos para la salud, como las frutas y las verduras. El estudio y posterior conocimiento de los principios bioactivos que producen estos efectos beneficiosos para la salud, así como de su mecanismo de acción, ha propiciado la denominación de **nutracéuticos** a todos aquellos compuestos presentes en los nutrientes de interés para la salud humana. Al ser el efecto de la alimentación a medio y largo plazo, la importancia de una correcta alimentación en el mantenimiento de la salud será mayor según vaya envejeciendo la población mundial, donde una de cada cuatro personas tendrá más de 60 años para el 2050 (Figura 1).

Figura 1. La población mundial está creciendo y envejeciendo



Fuente: United Nations Population Division (2011).

Pero, ¿cómo podemos definir el significado de una correcta alimentación? ¿Existe una dieta efectiva para todos? Aunque las recomendaciones nutricionales son generales, es sabido desde hace décadas que la respuesta a cambios en las pautas nutricionales es muy variable entre personas. Frente a una intervención nutricional para, por ejemplo, reducir los niveles de colesterol en suero, existen individuos hiporrespondedores, normorrespondedores e hiperrespondedores, según su respuesta a los cambios en la dieta. De hecho, la personalización de las recomendaciones nutricionales se da ya en la consulta, y hoy día no es raro que un profesional nutricionista-dietista proporcione sus recomendaciones en base a la edad o el género de la persona a ser tratada. Pero, ¿es posible ir más allá? O quizás la pregunta más adecuada sea ¿es necesario ir más

#### Lecturas recomendadas

D. E. Bloom y otros (2011). *The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases*. Geneva: World Economic Forum.

R. Doll; R. Peto (1981). «The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today». *J Natl Cancer Inst.* (66(6), pág. 1191-308).

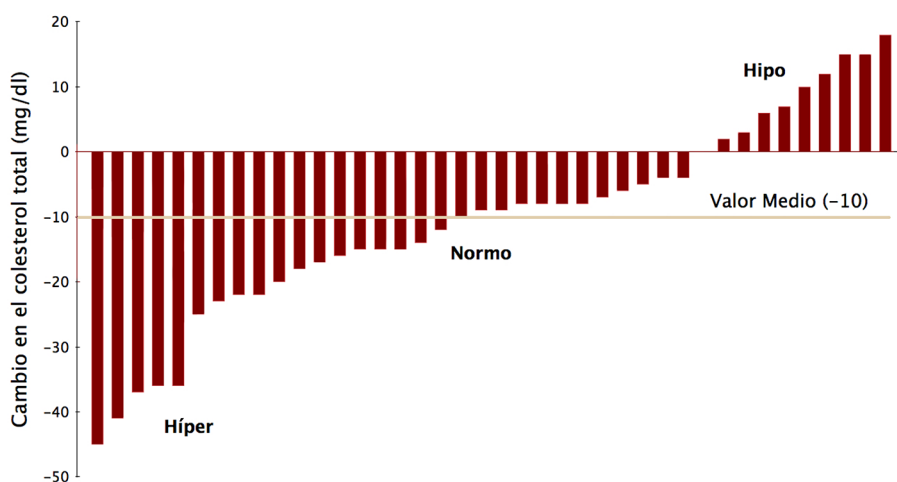
#### Lectura recomendada

B. Martijn y otros (1986). «Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man». *Am J Epidemiol* (123 (2), págs. 221-34).

allá? Es decir, ¿existen suficientes diferencias entre personas de una misma población respecto a los requerimientos nutricionales, o en la respuesta a un tratamiento nutricional, como para justificar un mayor nivel de personalización?

En la Figura 2 se representa una simulación (basada en datos reales) de los cambios en el colesterol total que experimentarían 40 personas tras una intervención nutricional, suponiendo una distribución normal (con una media de -10 mg/dl y una desviación típica de 20 mg/dl) de los valores obtenidos. De manera similar a lo que ocurre en los casos reales analizados, la simulación muestra que un número elevado de individuos presentan una respuesta en torno a la media (individuos normo-respondedores), mientras que existe un porcentaje no despreciable de individuos que presentan una disminución muy elevada en los niveles de colesterol (individuos hiper-respondedores, a la izquierda del diagrama) y, en el otro lado de la distribución, un subconjunto de individuos que, o bien no presentan disminución de los niveles de colesterol, o incluso unos niveles de colesterol más elevados tras la intervención nutricional.

Figura 2: Simulación de los valores de cambio en los niveles de colesterol total tras una intervención nutricional



Se supone una distribución normal con una media de -10 mg/dl y una desviación típica de 20 mg/dl. Cada barra en el eje de las X representa un individuo, y su respuesta en el cambio de colesterol es el correspondiente valor en el eje Y.

Esta variabilidad en la respuesta a cambios en la dieta está parcialmente causada tanto por factores externos, como pueden ser por ejemplo las diferencias en la fidelidad al tratamiento de cada uno de los participantes, así como por factores internos (el metabolismo individual del colesterol). Las primeras son aleatorias y difíciles de cuantificar. Las segundas son innatas, es decir, que seguramente sus progenitores respondían de la misma manera y son parte de su biología. Estas diferencias «innatas» son debidas a las diferencias interindividuales en la secuencia del genoma humano y se denominan **heredabilidad**. El estudio de cómo estas diferencias afectan a la respuesta individual a la alimentación es uno de los objetivos de la Genómica Nutricional.

## 2. Fenotipo, genoma y nutrición

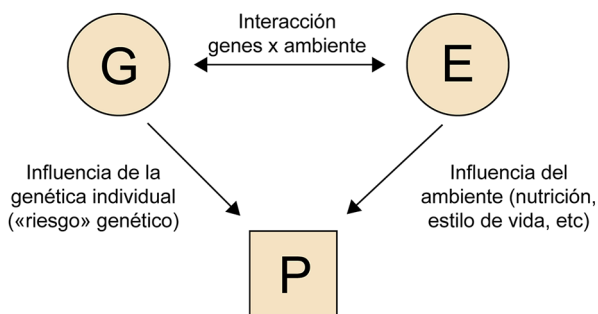
### 2.1. Los componentes de nuestro fenotipo

En biología, y concretamente en genética, se denomina *fenotipo* a la expresión del genotipo bajo un determinado ambiente. Por ejemplo, el cambio en la concentración de colesterol del que se hablaba previamente.

Los fenotipos pueden ser simples, como por ejemplo el conocido caso del color de los guisantes de Mendel, determinado por un único gen. Pero normalmente el fenotipo es complejo, y resulta de la combinación del valor de múltiples genotipos (de múltiples genes), expresados en un ambiente determinado. Ejemplos de fenotipos complejos son el peso corporal o la altura. Recientemente se han popularizado tests genéticos no clínicos que intentan estimar el valor de un fenotipo complejo en base a la información proveniente de uno o dos genes, o sin tener en cuenta el efecto del ambiente. Lógicamente, la fiabilidad de dichos tests es más que dudosa, y es muy poco probable que la estimación coincida de alguna manera con el aspecto real.

Finalmente, además de los contribución de la genética y del ambiente, existe un tercer factor denominado «interacción genes-ambiente», que explica que algunos genes, bajo determinados ambientes, realizan una contribución X al fenotipo, mientras que en otro ambiente, su contribución es diferente. En conclusión, el fenotipo es cualquier característica detectable de un organismo (ya sea estructural, bioquímica, fisiológica o conductual) determinada por la contribución de la secuencia de ADN (genética), la influencia del ambiente sobre esta característica, y finalmente la interacción entre un genotipo y el medio en el que se desarrolla (Figura 3).

Figura 3. Influencia del Genotipo (G) y el Ambiente (E) en el Fenotipo (P, del inglés *Phenotype*)



Fenotipo = Genotipo + Ambiente + Interacción (genes x ambiente).



Por ejemplo, supongamos que la contribución del genoma de una persona para su peso corporal es de un peso final de 60 kg. Esta persona vive en un ambiente obesogénico, que aumenta el peso final respecto a la predicción genética en 20 kg. (y a todos los genotipos en ese ambiente es necesario aumentar en 20 kg su predicción final). Pero es que además, el genoma de esta persona contiene una variante genética que hace que la contribución del ambiente obesogénico sea el doble (por tanto, 20 kg más). Así:

**Caso 1: Peso final de una persona con genoma X, en ambiente obesogénico**

Peso final = 60 kg (genética) + 20 kg (ambiente obesogénico) + 20 kg (por poseer en su genoma la variante de interacción, que multiplica por 2 la contribución del ambiente si éste es obesogénico) = 100 kg.

Si esta misma persona (genoma X) viviera en un ambiente no obesogénico, en el que la contribución del ambiente al peso fuera de 10 kg, su peso sería:

**Caso 2: Peso final de una persona con genoma X, en ambiente no obesogénico**

Peso final = 60 kg (genética) + 10 kg (ambiente no obesogénico) + 0 kg (aunque posee en su genoma la variante de interacción, esta variante solo multiplica por dos la contribución del ambiente si éste es obesogénico, que no es el caso) = 70 kg.

Para acabar de entender el concepto de «interacción genoma-ambiente», veamos qué sucederá con el peso de otra persona con un genoma diferente, que no contiene la variante genética de interacción.

**Caso 3: Peso final de una persona con genoma Y, sin interacción genoma x ambiente, en ambiente obesogénico**

Peso final = 60 kg (genética) + 20 kg (ambiente obesogénico) + 0 kg (no hay contribución por interacción, al no estar presente la variante que determina esta interacción) = 80 kg.

Finalmente:

**Caso 4: Peso final de una persona con genoma Y, sin interacción genoma x ambiente, en ambiente no obesogénico**

Peso final = 60 kg (genética) + 10 kg (ambiente no obesogénico) + 0 kg (no hay contribución por interacción, al no estar presente la variante que determina esta interacción) = 70 kg.

Podemos observar que el ambiente obesogénico afecta más a unos genotipos que a otros (concretamente a aquellos con la variante de interacción sensible al ambiente obesogénico). Este concepto es la base de la personalización de la nutrición en base a la información genética, y de él se darán más detalles en la próxima sección.

**Factores ambientales:** explican el efecto del ambiente sobre el fenotipo (proporcionan conocimiento sobre por ejemplo qué tipo de alimentos engordan más por su contenido calórico, o que estilo de vida es más beneficioso a la hora de mantener un peso adecuado). Este es el tipo de información que se recibe cuando se va a la consulta de un nutricionista.

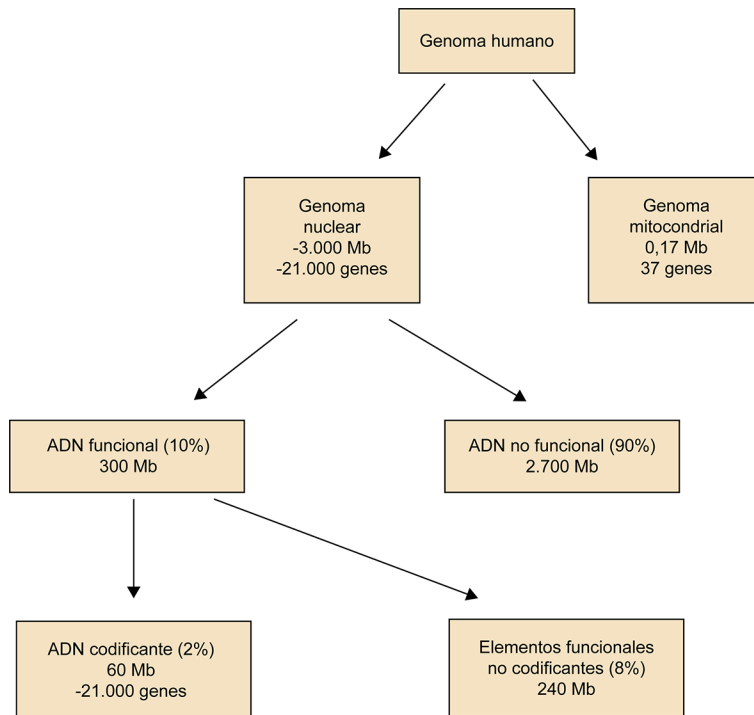
**Factores genéticos:** explica el efecto de las variantes genéticas presentes en nuestro genoma y que determinan nuestra predisposición a por ejemplo sobrepeso. Este es el tipo de información que recibes cuando te realizas un test genético que determina tu riesgo a enfermedades como la obesidad.

**Interacción entre nuestros factores genéticos y los factores ambientales:** explican por qué respondemos de manera diferente a factores ambientales como por ejemplo el ambiente obesogénico. Estas variantes son las que me permitirán establecer una recomendación personalizada para poder optimizar «fenotipos» complejos como el peso corporal, ya que permitirán establecer las estrategias con mayor probabilidad de éxito a la hora de optimizar el peso corporal.

## 2.2. El genoma humano

El genoma humano consiste en tres mil millones de nucleótidos repartidos en **24 cromosomas** (22 autosomas y 2 cromosomas sexuales), que contienen toda la información necesaria para construir un cuerpo humano y hacerle sobrevivir el mayor tiempo posible, al menos un tiempo suficientemente largo como para poder reproducirse y traspasar nuevas copias de estos genomas a nuevos individuos. Cada célula de nuestro cuerpo posee dos copias completas del genoma, haciendo un total de unos seis mil millones de nucleótidos presentes en el interior del núcleo de cada célula humana, compactado en un total de 46 cromosomas (22 pares de autosomas y dos cromosomas sexuales) (Figura 4).

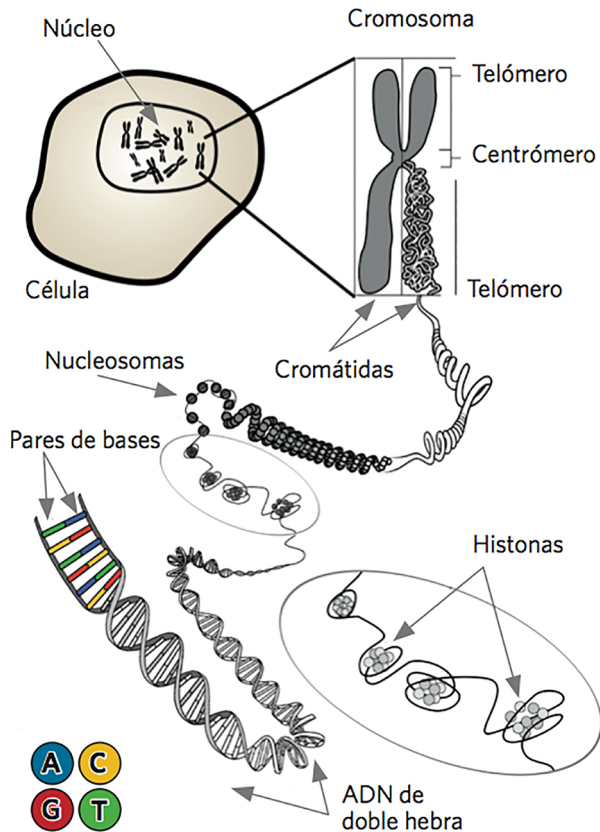
Figura 4. Los números del genoma humano



Fuente: D. Lorenzo y otros (2011). Nutrigenómica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada. Barcelona: Editorial Libbooks.

Cada célula de nuestro cuerpo posee dos copias completas del genoma —uno heredado del padre y el otro de la madre—, haciendo un total de alrededor de seis mil millones de letras presentes en el interior del núcleo de cada célula humana, compactado en un total de 46 cromosomas (22 pares de autosomas y dos cromosomas sexuales) gracias a unas proteínas denominadas histonas, que permiten y estabilizan la estructura de los cromosomas (Figura 5).

Figura 5. Situación del ADN dentro de la célula



Fuente: Wikimedia Commons / Creative Commons 3.0.

La información genética está almacenada en forma de una molécula química, el ADN (ácido desoxirribonucleico), construida por la unión de una serie de unidades denominadas nucleótidos o también bases. Los nucleótidos del ADN se componen básicamente de un azúcar (la desoxirribosa, de donde proviene el nombre de *ácido desoxirribonucleico*) y una molécula nitrogenada denominada base. Estas bases pueden ser de cuatro tipos: adenina, citosina, guanina y timina (conocidas por sus iniciales A, C, G y T), y su secuencia es la que determina la información genética. La maquinaria celular lee esta secuencia en tríos, y a cada trío le adjudica un aminoácido, las unidades que componen las proteínas. Finalmente estas proteínas serán las herramientas que se usarán para la construcción y el correcto funcionamiento del organismo (Figura 6). Esta correspondencia entre tríos de bases del ADN y aminoácidos es lo que se denomina el *código genético*.

La información genética se almacena en unidades denominadas **genes**. Durante mucho tiempo se pensó que cada gen del genoma producía una única proteína, que tenía una única función biológica. Hoy en día se conoce que existen alrededor de 10 veces más proteínas que genes, por lo que es evidente que cada gen es capaz de contener la información para más de una proteína. Asimismo, estas proteínas pueden o bien trabajar solas, o bien combinarse con otras para generar nuevas funciones. Así, y gracias a todas estas posibles

combinaciones, con sólo unos 20.000 genes, número comparable a los genes presentes en ratones e incluso en la mosca de la fruta, es posible crear la extrema complejidad del cuerpo humano.

Sin embargo, la información de estos 20.000 genes representa únicamente un 2% del genoma. Esta pequeña parte del genoma humano que contiene la información genética para construir la maquinaria metabólica se denomina ADN codificante, o también exoma, al ser la parte del genoma que se expresa (Figura 7). El 98% restante, el ADN no codificante, aunque no contiene información para crear proteínas a partir de él, tiene otras funciones, entre ellas reguladoras y estructurales. Y probablemente otras que de momento desconocemos.

Desde el inicio de la biología molecular y del estudio del ADN se sabía que el genoma no es igual en todos los seres humanos. Aunque estas diferencias se concentran más en el ADN no codificante, existe también una diversidad considerable en el ADN codificante, de tal manera que dos personas que posean diferente secuencia de letras en el mismo gen, por ejemplo en el receptor de la vitamina D, implicará que se generen receptores diferentes en cada una de ellas. Estas diferencias en el ADN se reflejan en una maquinaria celular particular e individual para cada uno de nosotros, y son en parte responsables de las diferencias en el estado de salud entre personas. Aquí radica la base de la **nutrición personalizada**, ya que cada una de estas máquinas tiene diferentes requerimientos y condiciones óptimas de trabajo.

Sin embargo, analizar los seis mil millones de letras que componen el genoma de una persona para buscar diferencias en la maquinaria metabólica es una tarea compleja. Afortunadamente, ya desde los comienzos de la genética molecular, a finales del siglo pasado, se comenzó a buscar y a catalogar la diversidad genética existente en el genoma humano.

### 2.2.1. Variación genética

Una vez obtenida la secuencia del genoma humano, el siguiente gran proyecto puesto en marcha fue la identificación de las diferencias existentes en el material genético. Desde los años ochenta, y gracias a los primeros estudios de variabilidad genética a nivel molecular, se sabía que existían diferencias entre distintas versiones del genoma humano, aproximadamente una diferencia cada 1.000 nucleótidos. Se clasificaron, catalogaron y localizaron algunas de estas variaciones, que se utilizaron como marcadores en el genoma. Así, de la misma manera que en los mapas de carreteras los puntos kilométricos identifican determinadas posiciones en los mismos, se realizaron mapas genéticos que contenían algunos miles de marcadores, en aquella época localizados gracias a estudios de los patrones de herencia de éstos en distintas familias. Gracias a estos marcadores se pudieron comenzar a localizar los cambios genéti-

cos responsables de algunas enfermedades hereditarias. Hoy en día se conocen más del 90% de las variantes presentes en el genoma humano, y son una pieza fundamental en los estudios de las bases genéticas de las enfermedades.

### **Tipos de marcadores genéticos**

Un marcador genético es un segmento de ADN con una localización física conocida dentro del genoma humano, y cuya presencia en una persona es fácilmente determinable, pudiéndose rastrear la manera en que pasa de una generación a la siguiente. Los marcadores genéticos se utilizan principalmente para averiguar la causa genética de las **enfermedades hereditarias**: si se descubre que uno de los marcadores genéticos conocidos se hereda conjuntamente con la enfermedad, es que el gen causante de esta enfermedad ha de estar situado cerca del marcador —para poder ser heredado conjuntamente—. De esta manera, se han descubierto las bases genéticas de muchas enfermedades.

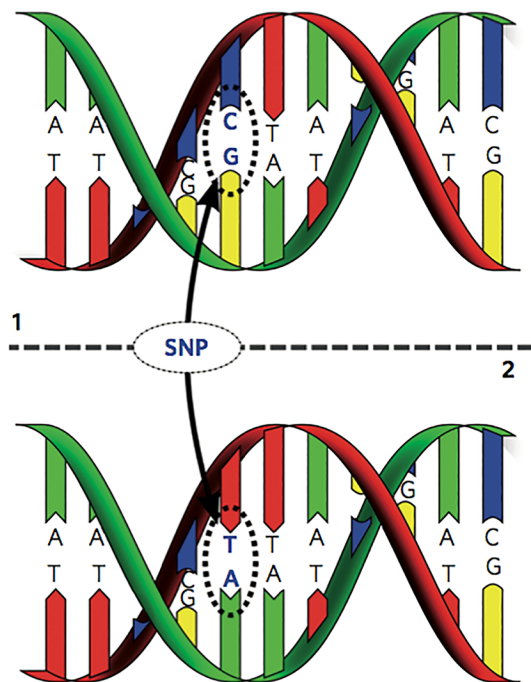
Los marcadores genéticos pueden ser secuencias de ADN cortas, incluso de un único nucleótido. Según el tipo de cambio que producen en la secuencia de ADN pueden clasificarse en dos grupos:

- **Inserciones, deleciones y repeticiones**: consisten en la adición o sustracción de nucleótidos en una determinada posición del genoma. Si se inserta una secuencia corta varias veces en la misma posición, se denomina una repetición. Las repeticiones son muy utilizadas en genética forense y criminalística, por su elevada variabilidad y su facilidad de determinación. Entre ellas encontramos los denominados minisatélites o VNTR (Repeticiones en Tándem de Número Variable), caracterizadas por pocas repeticiones de un bloque de secuencia grande, y los microsatélites o SSR (Repeticiones de Secuencia Simple), que son unos bloques de secuencia pequeños, de unos dos o tres nucleótidos, repetidos un elevado número de veces.
- **Cambios en la secuencia de bases** (Figura 6): denominados SNP (Polimorfismos de un Solo Nucleótido), suponen el cambio de un nucleótido en una posición del genoma por otro nucleótido diferente. Son los marcadores más frecuentes en el genoma humano —actualmente hay caracterizados unos tres millones, aunque probablemente su número real sea mucho mayor, ya que todavía hay muchos cambios poco frecuentes que no han sido descubiertos—, por lo que actualmente son los más utilizados en los estudios de identificación de bases genéticas de enfermedades.

Una de las características de los marcadores es que son polimórficos, lo que significa que pueden presentar diferentes variantes, denominadas **alelos**. Cada uno de estos alelos se genera por mutación en un individuo, y posteriormente aumenta de frecuencia en la población por un proceso básicamente dependiente del azar. Aunque la probabilidad de aparición de una nueva mutación en el ADN es relativamente baja ( $10^{-8}$ ) gracias a los mecanismos de reparación del ADN, el elevado número de nucleótidos que posee nuestro genoma hace

que cada uno de nosotros posea una media de 60 mutaciones nuevas. Aunque muchas de ellas no pasarán a nuestra descendencia, algunas sí lo harán, incrementando en frecuencia y convirtiéndose en nuevos marcadores polimórficos de un solo nucleótido (SNP). Sin embargo, y debido a su baja frecuencia inicial, muchos de ellos no podrán ser detectados y permanecerán desconocidos para la ciencia.

Figura 6. Ejemplo de un cambio en la secuencia de bases del ADN



Fuente: Wikimedia Commons / Creative Commons 3.0.

Mientras que la secuencia original del genoma humano en una determinada posición se representa en 1, el proceso de mutación provoca un cambio en la secuencia, sustituyendo una pareja de nucleótidos CG por la pareja TA. Esta nueva mutación puede o bien ser inocua para su portador, o bien estar asociada a una enfermedad. Aunque inicialmente todas estas mutaciones son raras (aparecen en un único individuo), pueden por azar aumentar en frecuencia y llegar a ser relativamente frecuentes.

En la última década del siglo XX se utilizaron métodos sistemáticos de catalogación de la variación de un solo nucleótido (SNP), que desembocaron en la publicación de casi un millón y medio de estas variantes, simultáneamente con el artículo original del genoma humano. Hoy en día, se conocen prácticamente todas las variaciones del genoma que se encuentran a una frecuencia mayor del 5%, y existe actualmente un proyecto de secuenciación de 1.000 genomas para detectar nuevas variantes a frecuencias de un mínimo del 1%.

### 2.2.2. Predisposición genética a enfermedades

¿Para qué estudiar la variación humana? La identificación de las posiciones variables del genoma humano permitirá la identificación de cambios asociados a las diferentes enfermedades humanas. La diferencia entre la salud y la enfermedad está en parte escrita en el genoma. Pero... ¿dónde exactamente? Lógicamente, si la predisposición genética es diferente para cada individuo, tendremos que mirar qué parte de nuestra genética es diferente entre individuos. En algunos casos, serán los cambios genéticos los que causarán la enfermedad directamente (como es el caso de las enfermedades monogénicas de las que se ha hablado previamente). Un cambio en el ADN provoca que el gen que lo contiene produzca una proteína que es incapaz de realizar su función correctamente, provocando la aparición de una enfermedad.

En otros casos, el cambio se heredará conjuntamente con la variante que produce o favorece la aparición de la enfermedad, por lo que aquellas personas que posean el cambio en su genoma tendrán una mayor probabilidad de padecer la enfermedad. Este es el caso de la mayoría de SNP que se utilizan para predecir la probabilidad de padecer una enfermedad compleja como puede ser la diabetes o el cáncer.

### 2.2.3. Tests de asociación

¿Cómo se descubre una variante genética asociada a una determinada enfermedad? La herramienta más habitual es el denominado **test de asociación genética**, que consiste básicamente en lo que su propio nombre indica: en descubrir la asociación genética entre una variante del genoma y una enfermedad. Se realiza analizando cientos de variantes genéticas en miles de individuos separados por enfermedad analizada: un grupo de personas enfermas frente a otro grupo control de personas sanas. La teoría indica que si existen variantes genéticas más frecuentes en el grupo de personas enfermas que en el grupo control, es porque se heredan conjuntamente con la enfermedad. Son las variantes asociadas a la enfermedad. Si el estudio se hace a nivel del genoma completo (es decir, se estudia la posible asociación con la enfermedad de miles de variantes genéticas repartidas por todo el genoma), nos referimos al estudio como un Estudio de Asociación a Genoma Completo, o GWAS, como se conoce habitualmente por sus siglas en Inglés (*Genome-Wide Association Study*).

Hacia finales de 2010, el catálogo de estudios de asociación a genoma completo indicaba un total de 700 estudios publicados, que ligaban unas 3.000 variantes a unas 150 enfermedades, como la diabetes o la adicción al tabaco. Prácticamente cada semana se publican nuevos estudios de asociación, por lo que este catálogo crece incesantemente. Sin embargo, la mayor parte de las variantes encontradas explican sólo una parte de las diferencias interindividuales en la predisposición genética a la enfermedad (heredabilidad).



Un análisis publicado en junio de 2010 estimaba que, sumando todos los estudios hechos para la enfermedad de Crohn (enfermedad crónica autoinmune en la cual el sistema inmunitario del individuo ataca su propio intestino produciendo inflamación), existían 142 SNP asociados con la enfermedad, pero que sólo podían explicar el 20% de la variación genética existente para dicha enfermedad. Es decir, existen una serie de variantes genéticas todavía no descubiertas que son capaces de explicar hasta un 80% de la variación genética causante de la enfermedad de Crohn.

Las causas de esta ineficacia de los estudios de asociación aún se discuten. Actualmente existen varias teorías que intentan explicar esta «heredabilidad perdida» (*missing heritability*), tal y como se denomina la falta de variantes genéticas que expliquen gran parte de la variación genética causante de las enfermedades más comunes. Por ejemplo, se ha postulado si no son quizá los marcadores poco frecuentes (con una frecuencia menor de un 1%) los que expliquen gran parte del componente genético asociado a una enfermedad. Esta explicación se apoya en el hecho de que la mayor parte de los marcadores utilizados hasta ahora en los estudios de asociación son los más frecuentes y extendidos entre poblaciones humanas, y para haber llegado a extenderse tanto y alcanzar altas frecuencias, debieron originarse hace mucho tiempo (ya que la expansión y frecuencia dependen básicamente del tiempo transcurrido desde su aparición por mutación en una persona). Como son marcadores antiguos, la acción de la selección natural sobre la región genómica en la que se encuentran localizados, aunque débil, ha tenido tiempo suficiente para eliminar aquellas variantes situadas cerca de los marcadores que pudieran tener efectos grandes en la salud de las personas que las portaran, quedando solamente variantes con efectos pequeños.

### 2.3. Interacción genes-nutrientes

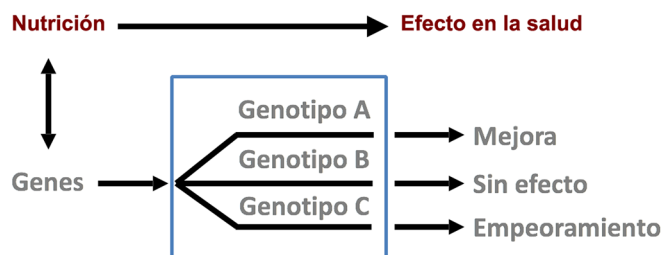
No existen dos copias del genoma humano idénticas: de media, un 1% de la secuencia nucleotídica es diferente entre dos genomas escogidos al azar de una población, lo cual implica entre 3 y 6 millones de diferencias en la secuencia del ADN entre dos personas cualquiera. Éstas diferencias son las que en parte explican la heterogénea respuesta humana a la dieta: es la denominada interacción genes-nutrientes, que se produce cuando el efecto de la exposición a un nutriente sobre un cierto fenotipo (como por ejemplo el padecimiento de una enfermedad) difiere en magnitud entre los diferentes genotipos (Figura 5). De aquí se deduce que las recomendaciones sobre qué ambiente puede ser más recomendable para una persona concreta dependerán de su genotipo, o para ser más precisos, de la variación presente en su genotipo y que le diferencian del resto de personas.

#### Lecturas recomendadas

E. Lander y otros (2001). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature* (409 (6822)), págs. 860-921.

J. C. Venter y otros (2001). «The sequence of the human genome». *Science* (291 (5507)), págs. 1304-51.

Figura 7. Interacción genes/nutrientes



La interacción entre genes y ambiente/nutrientes se produce cuando el efecto de la exposición a un nutriente sobre un cierto fenotipo (como por ejemplo el padecimiento de una enfermedad) difiere en magnitud entre los diferentes genotipos.

La pregunta que surge a continuación es, si cada genoma es individual, ¿significa eso que habrá tantas recomendaciones como personas? No necesariamente. De la misma manera que no existen dos cuerpos humanos diferentes, pero todos nos ajustamos a tallas de ropa limitadas en número, es muy probable que el estudio del genoma permita obtener recomendaciones de «tallas» nutricionales, o grupos de recomendación, en los que el criterio para incluir a una persona dependa de lo adecuadas que son las recomendaciones para el global de su variación genética. No será tampoco la dieta «perfecta», pero sí desde luego será mejor (o lo que es lo mismo, tendrá una mayor probabilidad de mejorar la salud de la persona) que una dieta generalista.

Por supuesto que la «ultra-personalización», en la que cada persona recibe una recomendación única, es posible. Pero no es conveniente, de momento. De la misma manera que los sastres que elaboraban trajes a medida desaparecieron por motivos principalmente económicos, dando paso a empresas de fábricas masivas de ropa en tallas, es muy probable que la nutrigenómica, también por motivos económicos, vea inviable tal personalización. Quizás en un futuro en el que dispongamos de nuevas herramientas sea posible, pero de momento habrá que esperar.

#### 2.4. Nutrición personalizada y «tallas» nutrigenómicas

De lo visto hasta ahora se deduce, por tanto, que las recomendaciones ambientales para vivir mejor y con más salud dependerán del genotipo individual, y más concretamente de variantes genéticas de interacción genoma x ambiente.

Factores ambientales que interaccionan con nuestros genes para determinar nuestra salud hay muchos, entre ellos el estrés, el ejercicio-estilo de vida, el tabaco, la contaminación, y, sobre todo, la alimentación. Del estudio de la interacción entre genes y alimentación surgió la ciencia de la genómica nutricional o nutrigenómica, que se puede definir como la unión de dos áreas de la ciencia cuyo conocimiento es esencial para la salud humana:

- la genética
- la nutrición

Aunque cada una de ellas por separado ha tenido gran éxito en resolver problemas específicos, a la hora de abordar las enfermedades más comunes que azotan a la sociedad industrializada como son las cardiovasculares, el cáncer, la obesidad, etc., estas disciplinas se necesitan mucho la una a la otra. La genética interacciona con el medio ambiente (por ejemplo, con la dieta) para definir la predisposición individual a padecer estas enfermedades, pero también para mejorar su prevención y terapia.

Así que la utilidad de la nutrigenómica es conocer las bases moleculares de nuestro riesgo individual de enfermedad, entender cómo los componentes de los alimentos actúan sobre nuestro metabolismo para hacer posible una prevención real y una terapia individual de acuerdo con nuestros genes.

La relevancia de personalizar las recomendaciones queda demostrada por el hecho de que entre personas que comen lo mismo, unas sufrirán un aumento de peso, otras padecerán enfermedades y, en cambio, a otras no les ocurrirá nada. Personas con buenos genes se pueden permitir licencias nutricionales y otras, no tan afortunadas, van a estar expuestas a un alto riesgo de enfermedad a no ser que sigan una dieta prudente o, mejor, una dieta apropiada a éstos. Tomemos por ejemplo el caso de los requerimientos de micronutrientes, como las vitaminas.

### **Genética y vitaminas**

En el caso de los requerimientos vitamínicos, la influencia de la genética se conoce desde hace tiempo. Por ejemplo en aquellas personas con raquitismo resistente a la vitamina D o con homocistinuria debido a la deficiencia de cistionina  $\beta$ -sintasa tienen que suplementar su dieta con vitamina D o vitamina B-6, respectivamente.

Estos tipos de alteraciones genéticas son relativamente raros y, en consecuencia, no han influido en nuestra percepción de los requerimientos diarios para la población en general. Sin embargo, los avances científicos han sido imparable y ya hay numerosos estudios recientes de la interacción genes x ambiente en cuanto a los requerimientos de vitaminas y oligoelementos.

La identificación de variantes genéticas que son comunes en nuestra población, y que determinan requerimientos mayores de vitaminas específicas, han desterrado la idea de que existen unas recomendaciones válidas para todo el mundo. Este cambio de paradigma ha hecho que nuestro concepto de los requerimientos de vitaminas para las poblaciones se desplace hacia recomendaciones más individualizadas.

Un test genético puede por ejemplo analizar estas variantes que determinan requerimientos específicos de nutrientes esenciales como las vitaminas, para realizar recomendaciones personalizadas de dosis recomendadas diarias, con el objetivo de mantener un óptimo estado de salud.

La información genética, por si misma, no tiene ningún valor. A través del conocimiento científico es posible dar verdadero valor a dicha información. Transformar la información genética individual en recomendaciones y acciones personalizadas que nos permiten mejorar y mantener un estado óptimo de la salud es el objetivo final de la Nutrigenómica.

## 2.5. Interacción entre la ingesta total de grasas y el gen APOA5

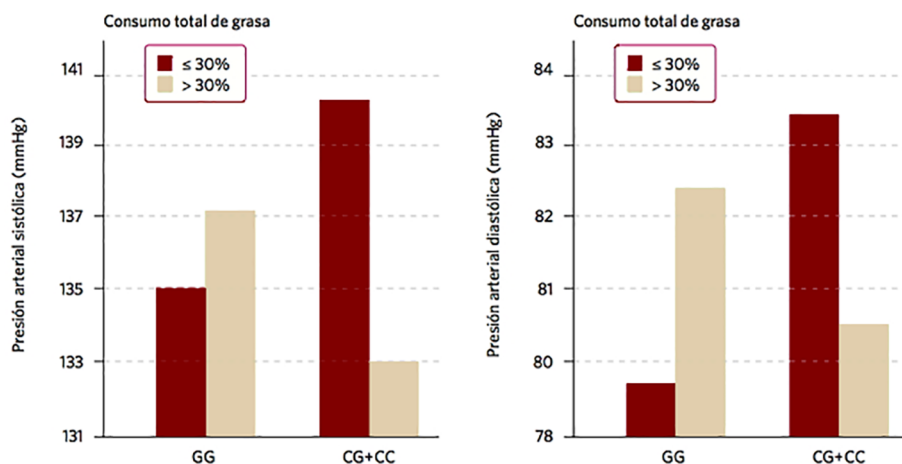
Un ejemplo muy ilustrativo de la interacción entre la diversidad del genoma y los nutrientes es el caso descrito por Mattei y colaboradores, que relaciona la presión arterial, la ingesta de grasa y la variabilidad en el gen APOA5. Los valores óptimos de presión arterial se encuentran entre 90-120 mmHg para la sistólica y 60-80 mmHg para la diastólica. Cuando la presión arterial sube por encima de los valores máximos recomendables (120/80), aumenta progresivamente el riesgo de padecer algún problema cardiovascular, como una retinopatía, un infarto de miocardio o un derrame cerebral. Hablamos ya de hipertensión cuando se detectan valores de presión arterial por encima de 140/90 mmHg. En España, su incidencia entre la población general adulta es de aproximadamente un 35%, llegando a más del 60% en personas mayores de 60 años. Afecta por tanto a más de 12 millones de individuos adultos, y en el mundo se estima que más de 1.500 millones de personas padecen hipertensión. Si bien las dietas para reducir la hipertensión arterial deben limitar la ingesta de sal, la disminución del consumo de grasas también es una forma de reducir la tensión arterial, ya que el consumo excesivo de grasa (nutriente que posee una gran cantidad de energía) se relaciona con un aumento de peso y por tanto de la tensión arterial. De hecho, la estrategia más habitual hasta ahora para personas hipertensas es una dieta equilibrada y moderada en calorías, principalmente en grasas. En estos casos, normalmente se recomienda que la grasa de la dieta no supere el 30% del total de nutrientes.

Mattei y colaboradores observaron que el efecto de la cantidad de grasa ingerida sobre la presión arterial interacciona con la variación presente en el gen APOA5 del cromosoma 11. En concreto, con el polimorfismo rs3135506 (C/G), un polimorfismo no sinónimo que afecta al codón 19 de la secuencia génica. Este codón puede ser TCG o TGG, según la variante del polimorfismo presente en dicho gen. El codón TGG presenta en su segunda posición la variante más frecuente, G, y codifica para Triptófano (W). El codón TCG contiene la variante menos frecuente, C, y codifica para Serina (S). Este cambio S19W entre un aminoácido polar (Serina) y no polar (Triptófano) probablemente tiene importantes implicaciones en la estructura de la proteína, y por tanto en su actividad funcional. A nivel epidemiológico, se observó que en aquellos individuos homocigotos GG, una ingesta de grasa superior al 30% de la energía total ingerida estaba asociada significativamente a una mayor presión arterial. Sin embargo, en los individuos que poseían al menos una C en una de las dos posiciones homólogas del polimorfismo (individuos CG o bien CC) se observaba lo contrario, es decir, una menor presión arterial asociada a una ingesta de grasa de más del 30% de la energía dietaria (Figura 8).

### Lectura recomendada

J. Mattei y otros (2009). «Apolipoprotein A5 Polymorphisms Interact with Total Dietary Fat Intake in Association with Markers of Metabolic Syndrome in Puerto Rican Older Adults». *The Journal of Nutrition* (139, págs. 2.301-2.308).

Figura 8. Modulación del efecto de la grasa total ingerida sobre la presión arterial, por parte de las variantes del polimorfismo rs3135506 del gen APOA5.



Un mayor porcentaje de grasa total en la dieta está asociado a una mayor presión arterial (tanto sistólica como diastólica) en individuos con genotipo GG. En el resto de individuos, la asociación se da al contrario: mayor grasa en la dieta se asocia a una menor presión arterial. Modificado de J. Mattei y otros (2009).

¿Por qué sin embargo se recomienda una reducción en la ingesta de grasa a aquellas personas con hipertensión, si como hemos visto, podría llegar incluso a ser contraproducente para algunas personas con el genotipo CG o CC en el polimorfismo rs3135506 del gen APOA5? La respuesta es inmediata, si observamos que la frecuencia de la variante C en la población europea es muy baja (de alrededor de un 6%), y por tanto es baja también la frecuencia de individuos CG+CC (un 14%). Así, la recomendación de reducir la ingesta de grasas si se padece hipertensión será adecuada en una gran mayoría de personas (el grupo GG, un 86%).

De este resultado podemos deducir dos puntos importantes a la hora de entender la relación entre genética y nutrición:

- Las recomendaciones nutricionales generales dirigidas a la sociedad (desde el punto de vista de la salud pública) son aquellas que producen un beneficio óptimo a la mayoría de la población. Sin embargo, puede haber un subgrupo de personas que no respondan de la misma manera que la mayoría. La causa de este comportamiento anómalo será muy probablemente genética, ya que la variación genética es una de las principales fuentes de diferencias en las respuestas a la alimentación entre individuos de una misma población y que comparten un mismo ambiente.
- Las recomendaciones nutricionales dirigidas al individuo deberán tener en cuenta su perfil genético y ser por tanto personalizadas, para poder así detectar aquellas excepciones a las recomendaciones generales que, de otra manera, podrían haber favorecido un estado patológico. Como la frecuencia de estas excepciones es siempre baja (por definición, ya que son «excepciones»), identificar y proporcionar las correspondientes recomendaciones personalizadas vendrá muy probablemente de la mano de la ini-

ciativa privada, y no de la pública, ésta última más interesada en realizar recomendaciones que sirvan a un mayor número de personas.

## 2.6. Interacción entre una bebida de soja y el gen VDR

Para ilustrar la importancia de caracterizar la diversidad genética de los participantes en ensayos de intervención nutricional, se presenta a continuación un estudio del efecto de una bebida de soja suplementada con vitamina D en el perfil lipídico y el riesgo cardiovascular. La introducción de la variabilidad genética en el análisis de los datos permitió detectar un efecto significativo, que de otra manera hubiera pasado desapercibido.

El objetivo del estudio era doble: por una parte, se pretendía averiguar si la variabilidad genética de los receptores de la vitamina D influye en los beneficios de la suplementación nutricional de 25-hidroxivitamina D (interacción gen VDR y vitamina D). Además, si consideramos que los alimentos son en realidad mezclas de una gran variedad de compuestos potencialmente bioactivos a diferentes concentraciones, se quiso evaluar la influencia de las isoflavonas de la soja en dicha interacción (al ser reguladores endocrinos de la homeostasis cardiovascular). Tras la administración en 106 individuos durante dos meses de tres diferentes cantidades (control, 250 ml/día y 500 ml/día) de la bebida de soja enriquecida, el análisis previo, sin tener en cuenta la variabilidad genética presente dentro de cada grupo de voluntarios, no se encontró diferencias significativas entre grupos (Figura 9A). Sin embargo, al separar los datos de cada grupo también en base al genotipo del polimorfismo rs1544410 (BsmI) del receptor de la vitamina D (VDR), se observó dos tendencias diferentes (Figura 9B): mientras que para aquellos individuos que presentaban al menos un alelo G (individuos AG y GG), se observaba una reducción significativa de los niveles de colesterol, en los individuos AA, el efecto de la ingesta de la bebida de soja era el contrario, es decir, a un aumento (aunque no significativo) en los niveles de colesterol total. Al ser las tendencias para los dos grupos opuestas, en el análisis realizado sin considerar el genotipo, se anulaba el valor de un grupo con el de otro, produciendo un efecto observado de variación prácticamente nula, que se desveló al considerar el genotipo.

¿Podríamos por tanto concluir que la bebida de soja es cardioprotectora, al reducir significativamente los niveles de colesterol? Es evidente que si vemos los resultados globales, no. Al menos no significativamente. Si nos hubiésemos quedado aquí, esta bebida no hubiera sido nunca clasificada como efectiva, al menos en lo referente a riesgo cardiovascular. Una vez separados los individuos según su perfil genético, podemos detectar significativamente las diferencias entre los distintos grupos de bebida vs control (para cada genotipo).

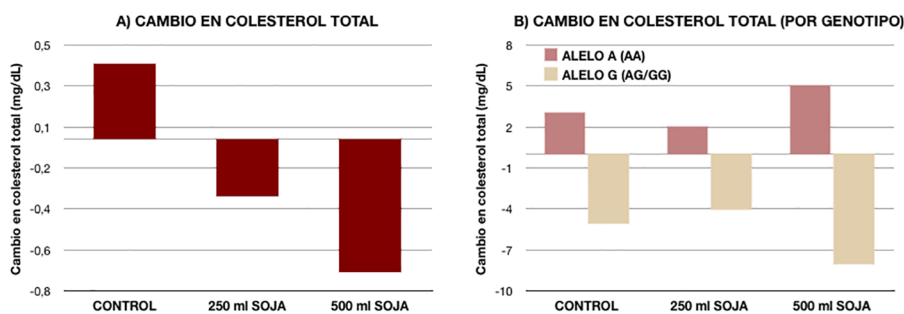
En este ejemplo, la interacción genes-nutrientes se detecta al observar cómo el efecto de la bebida de soja en los niveles de colesterol total depende del genotipo concreto en el polimorfismo BsmI: La ingesta diaria de 500 mL de

### Lectura recomendada

J. C. Serrano; D. De Lorenzo; A. Cassanye; M. Martín-Gari; A. Espinel; M. A. Delgado; R. Pamplona; M. Portero-Otin (noviembre 2013). «Vitamin D receptor BsmI polymorphism modulates soy intake and 25-hydroxyvitamin D supplementation benefits in cardiovascular disease risk factors profile». *Genes Nutr.* (8(6), págs. 561-9).

bebida de soja suplementada con vitamina D reduce significativamente los niveles de colesterol total, pero solo en aquellos individuos con al menos una G en el polimorfismo BsmI del gen VDR (sería por tanto un efecto dominante del alelo G, como ya se ha observado en otros casos en los que interviene este polimorfismo). En individuos AA, no sólo no se reduce, sino que la tendencia es contraria, es decir, al aumento de los niveles de colesterol total.

Figura 9. Modulación del perfil lipídico por parte de una bebida de soja suplementada con 25-hidroxitaminaD, sin tener en cuenta el genotipo de los participantes en el estudio (A), y en base al genotipo polimorfismo rs1544410 (BsmI) del receptor de la vitamina D (B)



El polimorfismo BsmI del VDR afecta la respuesta individual, siendo el genotipo AG/GG los que mostraron una respuesta significativa dependiente de dosis en la reducción del colesterol total (así como del LDL y triglicéridos, no mostrado) en comparación con el genotipo AA. Se concluyó que la respuesta metabólica a la administración de suplementos de soja 25-hidroxitamina es dependiente del genotipo VDR BsmI, debido a una mayor tasa de conversión (y por tanto a un mayor aumento de los niveles plasmáticos de 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3) a partir de precursores de vitamina D del alelo G<sup>8</sup>.

Sin entrar en las causas moleculares de estos resultados, hay dos conclusiones importantes de este ejemplo.

- La interacción puede estar ocultando efectos significativos en estudios de alimentos funcionales, si obtenemos respuestas de sentido contrario en un genotipo frente al otro. Por tanto es importante cuantificar.
- En presencia de interacción, es importante definir el genotipo para el cual el nutracéutico presenta el mayor (o el único) beneficio. En este caso, los individuos con genotipo AG/GG serían los únicos beneficiados (en cuanto a niveles de colesterol total en este ejemplo) de la ingesta de esta bebida de soja enriquecida con vitamina D.

## 2.7. Interacción entre los ácidos grasos poli-insaturados y el gen APOA1

La mayoría de las intervenciones de prevención y tratamiento tradicionales se han centrado en el papel que la intervención dietética juega en la reducción de los factores de riesgo de estas enfermedades complejas. Por ejemplo, en el caso de las enfermedades cardiovasculares, la epidemiología nos dice que altos niveles de colesterol HDL (colesterol «bueno») y bajos niveles de colesterol LDL (colesterol «malo») están asociados con un menor riesgo de enfermedad coronaria. A nivel nutricional se ha observado que, en general, el colesterol HDL aumenta con la actividad física o el consumo de alcohol, y disminuye con el tabaco. Asimismo, las dietas ricas en ácidos grasos poli-insaturados (PUFAs) reducen el riesgo cardiovascular, en tanto en cuanto reducen los niveles totales

de colesterol, aunque tanto el colesterol LDL como el HDL. Evidentemente, no es prudente sugerir a la población en general aumentar la ingesta de alcohol más allá de las recomendaciones actuales con el fin de elevar los niveles de colesterol HDL (ya que tendría otras consecuencias negativas), por lo que las recomendaciones más apropiadas para reducir el riesgo cardiovascular son aumentar la actividad física y la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (aunque estas también controladamente, no más que un 10% de la ingesta de grasas).

Si todas las personas tuvieran la misma composición genética, estas recomendaciones tendrían el mismo efecto en todos y cada uno de nosotros, y las intervenciones dietéticas para la disminución del riesgo cardiovascular podrían ser diseñadas de una manera genérica. Desde una perspectiva genética, sin embargo, este enfoque no es eficaz, ya que las diferencias genéticas existentes entre los seres humanos determinan en muchas ocasiones una respuesta diferente ante los mismos factores ambientales: es la denominada interacción genes-nutrientes, la base de las recomendaciones nutricionales personalizadas en Nutrigenómica.

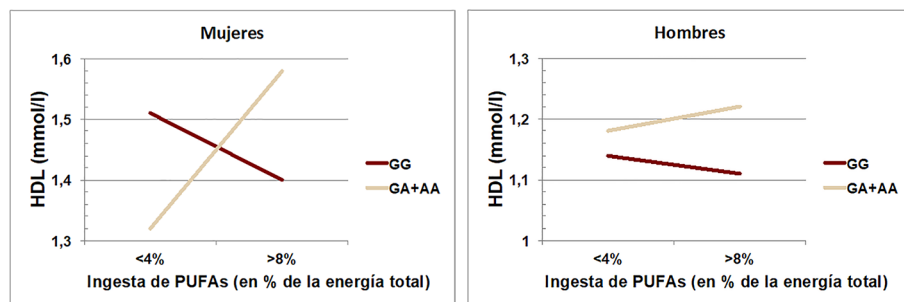
En relación con el riesgo cardiovascular y la nutrición, un ejemplo muy ilustrativo de la interacción entre la diversidad del genoma y los nutrientes es el caso descrito por el Dr. J. M. Ordovás y colaboradores, que relaciona los niveles de colesterol HDL, la ingesta de ácidos grasos poli-insaturados y la variabilidad en el gen APOA1. Este gen desempeña un papel central en el metabolismo de los lípidos y por tanto es clave en determinar los niveles de colesterol HDL. Dicho gen codifica para una proteína, la Apolipoproteína A1, que es el principal componente proteico del HDL, una lipoproteína de alta densidad encargada de facilitar la salida de grasa de los tejidos hacia el hígado para su excreción. Una variante particular de este gen en el que una A (adenosina) es sustituido por una G (guanósina) en la posición -75 (rs670) afecta a cómo la persona responde a los niveles de ingesta de ácidos grasos poli-insaturados: individuos con el genotipo GG (alrededor del 70% de la población europea) presentan mayores niveles de colesterol HDL cuando la ingesta de ácidos grasos poli-insaturados en su dieta es baja (<4% de la energía), mientras que en los heterocigotos GA y homocigotos AA (30% restante) la concentración de colesterol HDL es más alta cuando la ingesta de PUFAs es más del 8% de la energía total. Este efecto era significativamente más evidente en mujeres que en hombres (Figura 10). De hecho, aunque la tendencia era la misma en hombres que en mujeres, los valores de interacción únicamente fueron significativos en éstas últimas.

#### Lectura recomendada

J. M. Ordovas; D. Corella; L. A. Cupples; S. Demissie; A. Kelleher; O. Coltell; P. W. Wilson; E. J. Schaefer; K. Tucker (2002). «Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: The Framingham Study». *Am J Clin Nutr.* (75, págs. 38-46).



Figura 10. Efecto de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados en la lipoproteína de alta densidad (HDL) en plasma, según el genotipo en el polimorfismo rs670 del gen APOA1.



Se aprecia claramente que la recomendación de una dieta rica en PUFAs para la disminución del riesgo cardiovascular a través del incremento de los niveles de HDL protector es efectiva únicamente en aquellos individuos con al menos un alelo A en el polimorfismo rs670 del gen APOA1 (J. M. Ordovas y otros, 2002).

En resumen, la ingesta elevada de PUFAs modula el efecto del gen APOA1 en los niveles de HDL, resultando en mayores concentraciones de colesterol HDL en mujeres portadoras del alelo A en el polimorfismo rs670. Este grupo de población específico podría por tanto beneficiarse de una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados, que debería aumentar las concentraciones de colesterol HDL, reduciendo así su riesgo cardiovascular (a través de la reducción del riesgo de cardiopatía coronaria), teniendo un efecto contrario, incluso potencialmente perjudicial, en mujeres homocigotas GG (sin olvidarnos de que otros factores, como el índice de masa corporal, la ingesta de alcohol y la actividad física, también son importantes moduladores de las concentraciones de colesterol HDL).

Este tipo de conocimiento es útil al permitir a los especialistas en nutrición dirigir sus recomendaciones a los que se beneficiarán de una dieta rica en PUFAs y los que incluso pueden ser perjudicados por dicha recomendación, en base al conocimiento del genotipo individual. Es lo que se denomina **nutrición personalizada**, base de la Genómica Nutricional, basada en el conocimiento de las interacciones entre variación genética y nutrición.

## 2.8. Bases moleculares de la interacción genes vs. nutrientes

Detrás de cada uno de los casos de interacción genes-nutrición siempre hay una variante genética presente en una parte de la población que, según en qué condiciones ambientales, o bien impide el aprovechamiento de un nutriente, o bien lo facilita, determinando así las diferentes respuestas. Uno de los ejemplos mejor comprendidos a nivel molecular es el de la **intolerancia a la lactosa**, un fenotipo derivado de la inactivación de la enzima lactasa, que imposibilita la metabolización de la lactosa. De hecho, hace unos 10.000 años, todos los seres humanos éramos intolerantes a la lactosa, pero hace unos 7.500 años, en alguna población situada en las llanuras fértiles de Hungría, donde se había desarrollado la ganadería y por tanto sus miembros tenían acceso a productos lácteos, sufrieron una mutación en el cromosoma 2 (mutación conocida como alelo LP, de «Persistencia de la Lactasa») que permitía al organismo ignorar las órdenes de disminución en la producción de lactasa, haciendo que ésta se siguiera produciendo a lo largo de la vida y que sus poseedores continuaran consumiendo sin problemas leche fresca a lo largo de sus vidas. Una vez que el

### Lectura recomendada

A. Curry (agosto 2013). «Archaeology: The milk revolution». *Nature* (1;500(7460), págs. 20-2).

alelo LP apareció, ofreció una importante ventaja selectiva. Se ha estimado que las personas con la mutación habrían producido hasta alrededor de un 20% más de descendientes que los que no la tenían, un grado de selección entre los más fuertes conocidos actuando sobre el genoma humano. Lógicamente este alelo se expandió en poblaciones con una cultura ganadero-láctea (como la europea) de tal manera que hoy en día es mayoritario en Europa, y las pocas personas que no lo tienen y por tanto son incapaces de metabolizar la lactosa son consideradas «excepciones» (intolerantes a la leche).

Otro ejemplo de interacción genes-nutrientes muy bien conocido a nivel molecular es el caso de la **fenilcetonuria**, también conocida como PKU. La fenilcetonuria es una alteración del metabolismo en el que el organismo no puede metabolizar el aminoácido fenilalanina en el hígado. Esta enfermedad es genética y está provocada por la carencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAOH, cromosoma 12) o de la dihidropterina reductasa (DHPR, cromosoma 4) (también llamada tirosina hidroxilasa). Ambas enzimas son responsables de la hidroxilación del aminoácido fenilalanina en la reacción que produce tirosina. Por ello, el defecto o falta de alguna de ellas determina un incremento de la concentración sanguínea de fenilalanina al impedirse su transformación en tirosina. También se aumenta la transaminación de la fenilalanina como vía metabólica alternativa, y asimismo se acumulan los metabolitos fenilpiruvato, fenilactato y fenilacetato.

El desconocimiento de las interacciones genes-ambiente (desconocimiento desgraciadamente muy habitual en nutrición hasta la llegada de la genómica) puede llevar a interpretaciones erróneas de la etiología de las enfermedades asociadas a factores nutricionales.

En el caso de la fenilcetonuria podríamos considerar la enfermedad como 100% genética si la fenilalanina fuese un componente habitual en la dieta de una población, mientras que se consideraría 100% ambiental en una población donde la mutación estuviera fijada (frecuencia 1), en cuyo caso se observaría que la ingesta de fenilalanina es la causante de la enfermedad.

En general, hoy día las bases moleculares de la interacción genes vs. nutrientes han sido mostradas más allá de cualquier duda razonable con numerosos ejemplos (como son los casos de la Fenilcetonuria y la tolerancia/intolerancia a la lactosa). El debate actual en los estudios de interacción genes vs nutrientes se da sobre casos específicos. Los avances en el conocimiento de las bases moleculares y genéticas de esta interacción nos permitirá ir resolviendo estos debates.

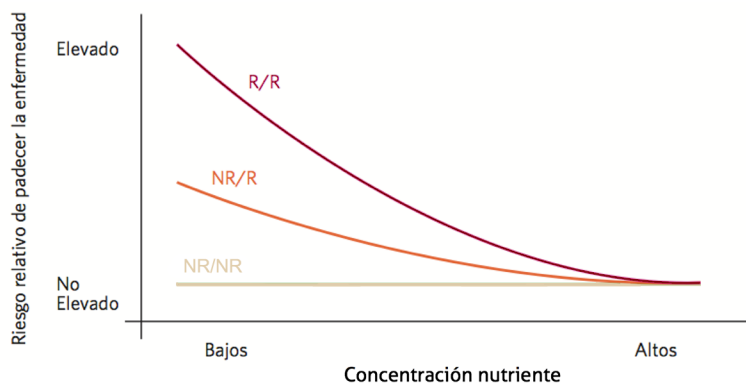
## **2.9. Consecuencias de la comprensión de las interacciones genes vs. nutrientes**

La mayor parte de nuestras características físicas (como la altura, el peso o la excelencia deportiva) y de las enfermedades que padecemos son complejas (es decir, vienen determinadas por factores tanto biológico/genéticos como ambientales), de tal manera que el genotipo con el que nacemos configura

una predisposición (probabilidad *a priori*) hacia determinados fenotipos (por ejemplo obeso), pero el ambiente es el que determina la probabilidad final del fenotipo en cuestión. Es decir, una persona puede tener en su genoma una serie de variantes genéticas que le confieren un mayor riesgo a obesidad que otros individuos de la misma población. Pero si esta persona lleva una dieta sana, con unos niveles moderados-altos de actividad física, la probabilidad de que llegue a padecer obesidad es más baja que la media de individuos en dicha población.

Sin embargo, una de las conclusiones más importantes que podemos derivar de la comprensión de la interacción entre genes y ambiente es que si bien el riesgo genético *a priori* es modificable por el ambiente, cuando existe interacción, esta modificación del riesgo tiene distinta intensidad para diferentes variantes genéticas de un mismo gen. La aplicación es inmediata: existen determinadas recomendaciones nutricionales que son más efectivas en la disminución del riesgo para padecer una enfermedad para determinados genotipos que para otros. Ésta es la base de la nutrición personalizada desarrollada por la Genómica Nutricional en base al estudio de las interacciones genes-nutrientes. En la figura 11 se pretende representar de forma gráfica esta conclusión.

Figura 11. Interacción genes/nutrientes: la modificación del riesgo tiene distinta intensidad para diferentes variantes genéticas de un mismo gen



Existen determinadas recomendaciones nutricionales que son más efectivas en la disminución del riesgo para padecer una enfermedad para unos genotipos que para otros. Esta es la base de la nutrición personalizada desarrollada por la Genómica Nutricional en base al estudio de las interacciones genes-nutrientes. En la figura se puede observar cómo la recomendación de ingerir niveles altos de un nutriente *x* es más efectiva para reducir el riesgo de los individuos R/R que para los otros genotipos (D. Lorenzo y otros (2011). Nutrigenómica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada. Barcelona: Editorial Libbooks).

De las dos variantes alélicas presentes en la figura 11 (R y NR), una de ellas (variante R) confiere un riesgo mayor de padecer una enfermedad X al que la posee. En individuos con una o dos variantes de riesgo (heterocigotos NR/R y homocigotos R/R), cuando algún nutriente de la dieta se presenta en baja concentración (como podría ser el caso de los niveles de calcio o de vitamina D del ejemplo en el texto), su riesgo de padecer la enfermedad es más elevado que la media de la población. Sin embargo, si se aumenta la cantidad de nutriente ingerido, los riesgos relativos de ambos genotipos irán disminuyendo, hasta llegar a un nivel mínimo de ingesta de nutriente, a partir del cual ya no presentan un riesgo mayor que el genotipo de no riesgo (NR/NR).

### 3. Nutrigenómica y Nutrigenética

La Nutrigenómica, o Genómica Nutricional en general, puede definirse como el estudio de las interacciones entre el genoma y los nutrientes, entendiendo genoma como un concepto amplio que abarca no sólo al ADN, sino también al conjunto de ARN y proteínas que se producen a partir de la información contenida en el ADN (también denominados transcriptoma y proteoma) y al conjunto de metabolitos que se incorporan en la dieta y/o se producen a través de la actividad del metabolismo (metaboloma). Existen por tanto múltiples posibles combinaciones entre nutrientes, ADN, ARN, proteínas y metabolitos, cuya interacción en las células del cuerpo humano y su efecto en la salud es el primer objetivo de la Nutrigenómica.

Actualmente, la Genómica Nutricional puede subdividirse en dos partes (Figura 12), definidas por unos objetivos de conocimiento claramente distintos:

1) Entender cómo los nutrientes que incorporamos con la dieta influyen en la homeostasis celular, alterando la actividad génica, la producción de proteínas y/o la producción de metabolitos es el objetivo de la **Nutrigenómica** propiamente dicha. Un ejemplo de la interacción entre nutrientes y genoma es el caso del metabolismo de los ácidos grasos. La mayor parte de los genes implicados en este metabolismo están regulados por uno de los tres miembros de la familia de receptores PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). Todos estos receptores se activan a través de su interacción con diferentes ácidos grasos de la dieta, funcionando como sensores y reguladores del metabolismo de los ácidos grasos.

2) Caracterizar cómo las distintas variantes del genoma humano influyen en la respuesta del organismo a los nutrientes, y a cómo aumentan o disminuyen el riesgo a padecer enfermedades relacionadas con la nutrición, es el objetivo de la **Nutrigenética**. Un ejemplo clásico es el gen de la Metil-TetraHidroFolato Reductasa (MTHFR) presenta dos posibles nucleótidos en la posición 677 de la secuencia nucleotídica, una citosina (C) o una Timina (T), dando lugar a dos posibles versiones de la proteína, una con el aminoácido alanina y la otra con el aminoácido valina, respectivamente. Se ha observado que en aquellas personas que poseen la variante T en sus dos copias del gen (homocigotos TT), la enzima MTHFR es termolábil (se destruye fácilmente con el calor corporal) y tiene por tanto una actividad significativamente menor que en aquellas personas con dos variantes C (homocigotos CC) o con una variante C y una T (heterocigotos CT). Al ser vital esta enzima para reducir los niveles de homocisteína (una molécula asociada a riesgo de enfermedades cardiovasculares), estos individuos, que constituyen el 20-40% de la población Europea, presentan habitualmente altos niveles de dicha molécula, y por tanto un elevado riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades. Esta

#### Lectura recomendada

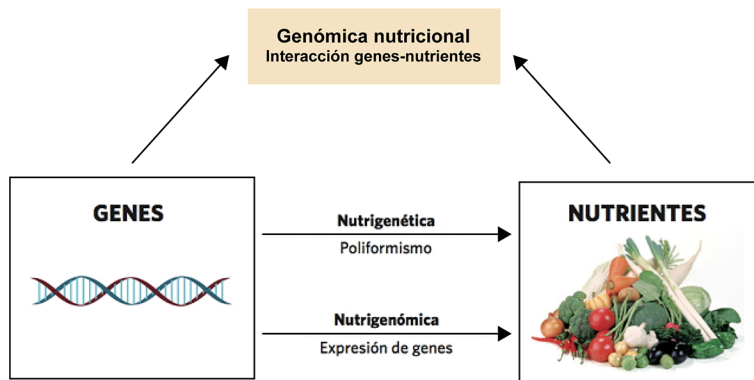
S. A. Kliewer y otros (2001). «Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology». *Recent Prog Horm Res* (vol. 56, páginas 239-63).

#### Lectura recomendada

B. Schwahn; R. Rozen (2001). «Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences». *Am J Pharmacogenomics* (1 (3), págs. 189-201).

falta de actividad enzimática puede compensarse con la presencia de ácido fólico en la dieta, por lo que aquellos individuos homocigotos TT (individuos con la variante termolábil de la enzima MTHFR) que llevan una dieta rica en ácido fólico, presentan unos niveles de homocisteína en plasma similares a los individuos con la variante normal del gen.

Figura 12. Nutrigenómica o Genómica Nutricional



Se divide en: 1) Nutrigenómica propiamente dicha, que estudia el efecto de los nutrientes en la actividad génica, y 2) Nutrigenética, que analiza cómo la variabilidad del genoma afecta a la manera en que utilizamos los nutrientes, y cómo esta variabilidad está ligada a la aparición de enfermedades (D. Lorenzo y otros (2011). Nutrigenómica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada. Barcelona: Editorial Libbooks).

Por último, aunque sí es cierto que la comprensión de todos los factores que juegan un papel en la interacción nutrientes-genes para la determinación del riesgo a enfermedades complejas es el primer paso en Genómica Nutricional, la integración de estos factores y sus contribuciones en algoritmos que permitan establecer la mejor estrategia preventiva es necesariamente el siguiente paso, que actualmente se está realizando en empresas de asesoramiento nutrigenético y en iniciativas de investigación público-privadas como el proyecto food4me.



## Bibliografía

- Bloom, D. E. y otros** (2011). *The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases*. Geneva: World Economic Forum.
- Curry, A.** (agosto 2013). *Archaeology: The milk revolution*. *Nature* (1;500(7460), págs. 20-2).
- Doll, R.; Peto, R.** (1981). *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. *J Natl Cancer Inst.* (66(6), pág. 1191-308).
- Kliwer, S. A. y otros** (2001). *Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology*. *Recent Prog Horm Res* (vol. 56, páginas 239-63).
- Lander, E. y otros** (2001). *Initial sequencing and analysis of the human genome*. *Nature* (409 (6822), págs. 860-921).
- Lorenzo, D. y otros** (2011). *Nutrigenómica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada*. Barcelona: Editorial Libbooks.
- Martijn, B. y otros** (1986). *Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man*. *Am J Epidemiol* (123 (2), págs. 221-34).
- Mattei, J. y otros** (2009). *Apolipoprotein A5 Polymorphisms Interact with Total Dietary Fat Intake in Association with Markers of Metabolic Syndrome in Puerto Rican Older Adults*. *The Journal of Nutrition* (139, págs. 2.301-2.308).
- Ordovas, J. M.; Corella, D.; Cupples, L. A.; Demissie, S.; Kelleher, A.; Coltell, O.; Wilson, P. W.; Schaefer, E. J.; Tucker, K.** (2002). *Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL- cholesterol concentrations in a sex-specific manner: The Framingham Study*. *Am J Clin Nutr.* (75, págs. 38-46).
- Serrano, J. C.; De Lorenzo, D.; Cassanye, A.; Martín-Gari, M.; Espinel, A.; Delgado, M. A.; Pamplona, R.; Portero-Otin, M.** (noviembre 2013). *Vitamin D receptor BsmI polymorphism modulates soy intake and 25-hydroxyvitamin D supplementation benefits in cardiovascular disease risk factors profile*. *Genes Nutr.* (8(6), págs. 561-9).
- Schwahn, B.; Rozen, R.** (2001). *Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences*. *Am J Pharmacogenomics* (1 (3), págs. 189-201).
- Venter, J. C. y otros** (2001). *The sequence of the human genome*. *Science* (291 (5507), págs. 1304-51).

