Perspectivas presentes y futuras de la Nutrigenómica y la Nutrigenética en la medicina preventiva

17 min.

La nutrigenómica es básicamente el estudio de las interacciones entre el genoma y los nutrientes. En la siguiente revisión se da una perspectiva general del actual estado del conocimiento sobre los factores genómicos, epigenómicos, metagenómicos y nutricionales que deberían permitir la personalización de la dieta para reducir el riesgo individual a la enfermedad, para así establecer el potencial actual y las perspectivas de la Genómica Nutricional como herramienta de la medicina preventiva en el mantenimiento de la salud.

De Lorenzo, David

Centro Nutren-Nutrigenomics, Lleida.
Nutr. Clín. Diet. Hosp. 2012; 32(2): 92-105

Correspondencia:
David de Lorenzo
E-mail: david@delorenzo.es

Resumen

Las enfermedades no infecciosas, principalmente derivadas de una mala alimentación han reemplazado a las enfermedades infecciosas como principal causa de mortalidad. Durante los últimos años se ha extendido el concepto de dietas personalizadas como la solución a los trastornos de la salud derivados de una mala alimentación. ¿Hasta qué punto está preparada la ciencia de la Genómica Nutricional y los profesionales que con ella trabajan, para dar respuesta a esta necesidad? Este artículo de revisión da una visión general del actual estado del conocimiento sobre los factores genómicos, epigenómicos, metagenómicos y nutricionales que deberían permitir la personalización de la dieta para reducir el riesgo individual a la enfermedad, para así establecer el potencial actual y las perspectivas de la Genómica Nutricional como herramienta de la medicina preventiva en el mantenimiento de la salud. Se propone también el camino a seguir, así como posibles cuestiones éticas a considerar.

Palabras clave

Nutrigenómica, nutrigenética, medicina preventiva, nutrición personalizada, diabetes, obesidad, cardiovascular, genómica personal.

Introducción

La idea de una nutrición adecuada como clave para el mantenimiento de la salud es una de las pocas ideas que no han cambiado desde hace miles de años. El mismo padre de la medicina, Hipócrates, así lo reconocía: "Si pudiéramos darle a cada individuo la cantidadcorrecta de alimentos y ejercicio, no muy poco ni demasiado, habríamos encontrado el camino más

MEGAANALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- El Megalaboratorio Institucional más completo de Cuyo
- Alta tecnología y bajos costos
- Participación constante en programas de control de calidad Externo

- Endocrinología
- Marcadores Tumorales
- Hematología
- Hemostasia
- Química Clínica
- Inmunoserología
- Virología
- Inmunología

Sede Laboratorio I Montecaseros 2478 Mendoza I Tel. 0261 4373241/42 I mega@analizar-lab.com.ar
Administración I Belgrano 925 Mendoza I Tel. 0261 4236647/9125/9333 I asocbioqmza@speedy.com.ar / abmgerencia@speedy.com.ar

seguro hacia la salud". Hoy día, esta aseveración es todavía más importante, ya que las enfermedades no infecciosas derivadas de una mala alimentación han reemplazado a las enfermedades infecciosas como principal causa de mortalidad (Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. The Milbank Memorial Fund Quarterly, Vol. 49, No. 4, Pt. 1, 1971. pp. 509–38). Es la llamada transición epidemiológica, que tiene lugar principalmente en los países desarrollados, aunque lentamente se va extendiendo por el resto de regiones del mundo. 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 suponen además una elevada carga económica para los estados. Por ejemplo, sólo las enfermedades cardiovasculares cuestan a la economía europea la ingente cantidad de 192.000 millones de Euros. Se estima que esta cantidad aumentará globalmente en un 22% para el año 2030 (Bloom, D.E et al. (2011). The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum). Sin embargo, tal y como fue observado por Hipócrates, una gran proporción de estas enfermedades (concretamente, un 80% de infartos y diabetes de tipo II, y un 40% de cánceres) podría ser evitada con una dieta adecuada y un aumento del consumo de alimentos beneficiosos como las frutas y las verduras. 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).

Genética y nutrición

Aunque las recomendaciones nutricionales son generales, es sabido desde hace décadas que la respuesta a cambios en los hábitos nutricionales es muy variable entre personas. Frente a una intervención nutricional para, por ejemplo, reducir los niveles de colesterol en suero, existen individuos hiporespondedores, normorespondedores e hiperrespondedores, según su respuesta a los cambios en la dieta (Martijn B. et al. Existence of consistent hypoand hyperresponders to dietary cholesterol in man. Am. J. Epidemiol. (1986) 123 (2): 221-234). 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 1. La población mundial está creciendo y envejeciendo. Fuente: United Nations Population Division, 2011.

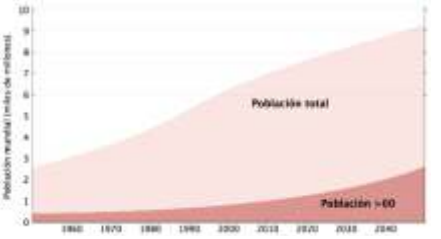
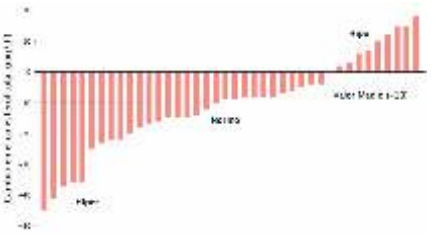


Figura 2. Simulación de los valores de cambio en los niveles de colesterol total tras una intervención nutricional, suponiendo una distribución normal con una media de -10 mg/dl y una desviación típica de 20 mg/dl. Cada barra en el eje de las X representa un individuo, y su respuesta en el cambio de colesterol es el correspondiente valor en el eje Y.



Esta variabilidad en la respuesta a cambios en la dieta está en parte causada por las diferencias interindividuales del genoma humano. El genoma consiste en tres mil millones de nucleótidos repartidos en 24 tipos diferentes de 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). No existen dos copias del genoma humano idénticas: de media, un 1‰ de la secuencia nucleotídica es diferente entre dos genomas al azar, lo cual implica entre 3 y 6 millones de diferencias en la secuencia del ADN entre dos personas cualquiera (Lander et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature (2001) vol. 409 (6822) pp. 860-921 / Venter et al. The sequence of the human genome. Science (2001) vol. 291 (5507) pp. 1304-51). Éstas y otras diferencias, como por ejemplo las estructurales o las epigenéticas, son las que en parte explican la heterogénea respuesta humana a la dieta.

Un ejemplo muy ilustrativo de la interacción entre la diversidad del genoma y

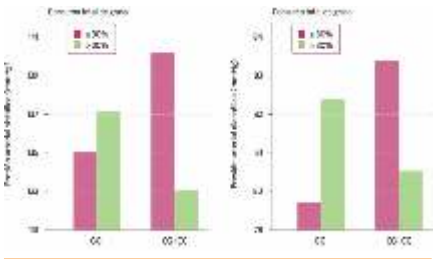
los nutrientes es el caso descrito por Mattei y colaboradores en 2009 (Mattei et al. Apolipoprotein A5 Polymorphisms interact with total dietary fat intake in association with markers of metabolic syndrome in puerto rican older adults. 2009. J. Nutr. 139: 2301-2308), que relaciona la presión arterial, 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 polimorfismos rs3135506 (C/G), un polimorfismo no sinónimo que afecta al codón 19 de la secuencia génica. Este codon 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 (ver Figura 3).

¿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 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 muy probablemente adecuada en una mayoría de las personas (el grupo GG, un 86%).

Figura 3. 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 MATTEI, J., et al. "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 (2009), pp. 2.301-2.308.



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

1. 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 entre los individuos de una misma población, que comparten un mismo ambiente.

2. 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 individuos que se apartan de la norma es generalmente baja, es de suponer que definir quiénes son estas personas no interesa a la sociedad, sino al individuo. Esta idea tendrá probablemente enormes consecuencias en el desarrollo de la nutrición personalizada, que muy probablemente vendrá de la mano de la iniciativa privada, y no de la pública, lógicamente más interesada en realizar recomendaciones que sirvan a un mayor número de personas.

En el ejemplo de los cambios en los niveles de colesterol tras una intervención nutricional, habíamos visto que existía una gran variación en la respuesta, y definíamos así hiper-, hipo- y normo-respondedores. Y aunque desde un punto de vista social podríamos considerar como buena la intervención nutricional (que como media reduce en 10 mg/dl los niveles de colesterol en sangre), un análisis más detallado de los resultados nos permite apreciar la gran variabilidad existente en la respuesta, observándose una reducción de los niveles de colesterol en un total de 30 de los 40 individuos presentados (hiper- y normo-respondedores, con reducciones que oscilan entre los -4 mg/dl y los -45 mg/dl). Pero en el 25% restante (hipo-respondedores), los niveles de colesterol total no sólo no han bajado, sino que incluso han aumentado.

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 4), 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 (Kliewer et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. Recent Prog Horm Res (2001) vol. 56 pp. 239-63).

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 Metiletra-HidroFolato 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 (Schwahn B, Rozen R (2001). "Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences". Am J Pharmacogenomics 1 (3): 189–201). Esta 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 4: La Nutrigenómica o Genómica Nutricional se divide en 1- Nutrigenómica propiamente dicha, que estudia el efecto de los nutrientes en la actividad génica, y 2- la Nutrigenética, que analiza cómo las variabilidad del genoma afecta a la manera en que utilizamos los nutrientes, y cómo esta variabilidad esta ligada a la aparición de enfermedades. Fuente: Nutrigenómica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada (libro).

Heredabilidad y nutrigenética

Hacia finales del año 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 por ejemplo la diabetes. 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 (el problema de la heredabilidad perdida). Un análisis publicado en Junio del 2010 (Park, J. et al. Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. Nat Genet (2010) 42, 570–575) 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 SNPs asociados con la enfermedad, pero que sólo podían explicar el 20% de la variación genética existente para dicha enfermedad. En otras palabras, en promedio, estas variantes están presentes en un 20% de los enfermos, y el 80% restante presentan variantes desconocidas que son causantes de la enfermedad. Este es, hoy día, uno de los mayores problemas a la hora de poder trasladar la Nutrigenética a la práctica nutricional, ya que su capacidad predictiva es, de momento, reducida.

Las causas de esta ineficacia de los estudios de asociación siguen todavía en discusión. Actualmente existen varias teorías que intentan explicar esta falta de variante genéticas conocidas que expliquen la causa de las enfermedades más comunes. Por ejemplo se ha postulado que quizás los marcadores que explican la mayor parte del componente genético asociado a la enfermedad son poco frecuentes (con una frecuencia menor de un 1%). 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 persona que las portaran, quedando solamente variantes con efectos pequeños (que son las que vemos hoy día con los estudios de asociación). Apoyando esta idea, un reciente estudio sobre glaucomas (Thorleifsson, G. et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary openangle glaucoma. Nat Genet (2010) 42, 906–909) encontró que una misma variante genética asociada con el riesgo a Glaucoma, presente tanto en China como en Islandia, es mucho menos frecuente en la población China, donde está asociada a un mayor riesgo a la enfermedad.

A pesar de que la contribución a la enfermedad de los marcadores genéticos conocidos es en la mayoría de las veces moderado, en algunos casos el efecto terapeútico tras la actuación farmacológica sobre algunos de los genes implicados es significativamente mayor. Sirva como ejemplo el caso del gen HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductasa), una de cuyas variantes genéticas determina un pequeño cambio en los niveles de LDL de sólo 2,8 mg/dl. Sin embargo, este gen es la diana de las conocidas estatinas, un fármaco tomado por millones de personas y que puede llegar a reducir significativamente los niveles de colesterol LDL.

Hoy día, con las nuevas técnicas de secuenciación se está aumentando el catálogo de marcadores disponibles, buscando aquellos que se encuentran a bajas frecuencias. Sin embargo existe un problema en contra de esta explicación: si la mayor variabilidad se explica por variantes poco frecuentes, ¿cómo es posible que estas enfermedades sean tan comunes? Hasta ahora se suponía que las enfermedades complejas más comunes seguían el modelo establecido en los años 90 denominado "Enfermedad común, variante común" (CD/CV model – Common disease, common variant), según la cual las enfermedades comunes son el resultado de la contribución de variantes comunes presentes en varios genes (Reich, D. E. & Lander, E. S. On the allelic spectrum of human disease. Trends Genet. 2001. 17, 502–510). Para encontrar una respuesta necesitamos o bien más marcadores o bien nuevos modelos teóricos, o bien ambos. La búsqueda de marcadores menos frecuentes es una de las prioridades actuales en varios proyectos multinacionales, mientras que el desarrollo de nuevos modelos se dirige actualmente hacia la incorporación de las interacciones gen-gen y gen-ambiente, es decir, hacia una visión más global de los efectos de las distintas variantes genéticas, en vez de considerar cada gen y cada variante génica por separado.

Aportación de los tests de asociación a la nutrigenética

Los tests de asociación y los GWAS han permitido conocer más sobre la causalidad de las enfermedades complejas más comunes, y concretamente nos han permitido saber que:

1. la mayor parte de las enfermedades y características del ser humano tienen su base genética en un número relativamente elevado de genes.

2. la mayor parte de las variantes comunes presentes en estos genes tienen un efecto moderado sobre la enfermedad o la característica que determinan, aumentando el riesgo en un 10%-50% (similar al efecto de las variables ambientales).

3. muchos de los genes identificados como asociados a enfermedades comunes ya se conocían, pero muchos otros son nuevos genes que han permitido entender las bases metabólicas de estas enfermedades (Tabla 1).

Finalmente, otra de las aportaciones más significativas de los estudios de asociación es que gracias a ellos, el estudio de la genética humana ha pasado del determinismo clásico (en el cual poseer una mutación equivalía a desarrollar una enfermedad) a un modelo probabilístico típico en el estudio de enfermedades complejas (el estar sano o enfermo se determina con una probabilidad: p. ej. tener

un 40% de probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular, predisposición genética calculada a partir de las variantes genéticas presentes en el genoma individual). Gracias a este factor, ha sido más fácil para la comunidad científica reconocer el papel que los factores genéticos tienen en la predisposición a padecer trastornos ligados a la Nutrición, como pueden ser las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer.

Otros factores no genéticos

El Epigenoma

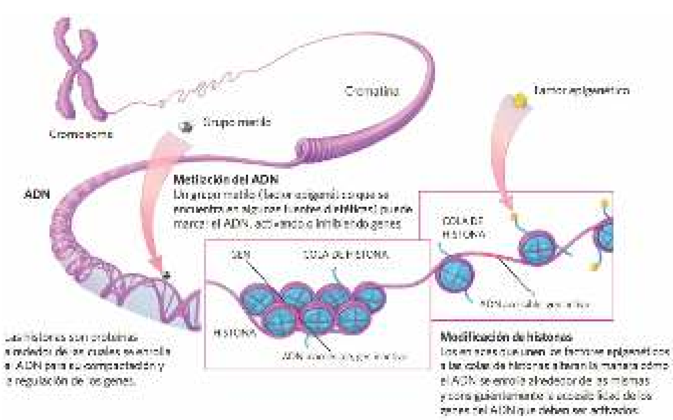
Hasta hace poco se pensaba que la mayor parte de la variación heredable que se observaba en poblaciones era debida a cambios en la secuencia del ADN, que producían un cambio en la proteína derivada de dicha secuencia (para el caso de regiones codificantes) y de ese cambio se derivaba un efecto a nivel fenotípico, como por ejemplo, un cambio en el color de los ojos o la susceptibilidad a una enfermedad. El proyecto genoma humano era en parte un esfuerzo de catalogación de esta variación genética. Una vez que se consiguiera este objetivo, se pensaba que sería relativamente fácil y rápido relacionar esta variación con aquellas enfermedades que tengan un componente genético. La aparición de la Epigenética ha cambiado este concepto, y ya no sólo los cambios en la secuencia de ADN influyen en el fenotipo. Los cambios epigenéticos (no de secuencia) pueden también modificar un determinado fenotipo, pero no lo hacen a través del cambio de la forma o de la función del producto de la actividad génica (como hacen los cambios en la secuencia de ADN), sino a través de la alteración de la secuencia temporal de dicha actividad, y de la cantidad de producto generado.

Se definen cambios epigenéticos aquellas alteraciones del ADN que no implican la modificación de su secuencia de bases nucleotídicas. Estos cambios consisten en marcas químicas que influyen en la función génica, es decir, en la determinación de dónde y cuándo un determinado gen debe activarse. Las bases moleculares de este mecanismo epigenético de modificación de la actividad génica son varias, aunque las mejor estudiadas son la metilación del ADN y la modificación de las histonas (Figura 5). Otros mecanismos descritos son los complejos de remodelación de la cromatina dependientes de ATP, los complejos de proteínas tipo Polycomb/Trithorax y la silenciación génica mediada por ARN no codificante (microARN). Nos centraremos principalmente en los mecanismos de metilación del ADN y de modificación de las histonas, no sólo por ser mejor conocidos, sino también porque además son los mecanismos que más están ligados a la interacción entre la nutrición y la epigenética.

Tabla 1. Genética de algunas enfermedades complejas relacionadas con la nutrición, revelada por los tests de asociación.

Enfermedad	Número Marcadores	Genes y mecanismo	Referencia
Diabetes de tipo 2	30 SNPs	Situados en genes relacionados con la secreción de insulina, que apuntaría a ser la causa principal de esta enfermedad, más que hacia la resistencia a la insulina.	Voight, B. F. et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. Nature Genet. 42, 579–589 (2010).
Síndrome de Crohn	71 SNPs	Situados en genes relacionados con la inmunidad, autofagia y señalización celular por interleucinas.	Franke, A. et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. Nature Genet. 42, 1118–1125 (2010).
Cantidad de los lípidos (LDL, HDL y triglicéridos)	95 SNPs	59 de las 95 regiones genómicas encontradas nunca antes habían sido asociadas con el metabolismo lipídico. Algunos de estos nuevos genes encontrados tienen un efecto directo en los niveles lipídicos en plasma, lo cual ha permitido identificar nuevas vías metabólicas que podrían ser diana de nuevos fármacos.	Teslovich, T.M. et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature 466, 707–713 (2010).

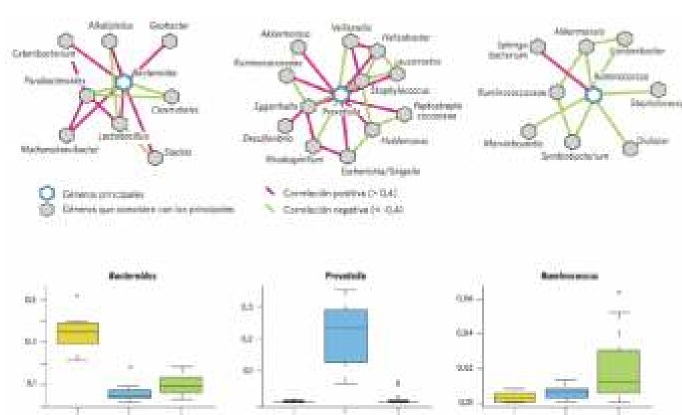
Figura 5. Mecanismos epigenéticos: A- Metilación del ADN, consistente en la incorporación de grupos metilo en posiciones concretas del ADN. B- Modificación de histonas. Las histonas son proteínas alrededor de las cuales se compacta el ADN para darle estabilidad en el cromosoma. Esta modificación cambia su capacidad de adhesión y compactación del ADN. Fuente: U.S. National Institute of Health.



Durante los últimos años se ha estudiado la asociación entre ambiente, cambios epigenéticos y algunas de las enfermedades complejas más comunes como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2 e incluso la obesidad. Como las modificaciones epigenéticas pueden incluso ser heredadas, son de hecho factores hereditarios de predisposición a la enfermedad (aunque no genéticos). En este caso, al incorporar el estudio del epigenoma individual en la determinación del riesgo a enfermedades y la personalización de la nutrición, la pregunta que debemos sería no sólo qué variantes genéticas de riesgo tiene una persona, sino también qué genes y/o qué variantes se encuentran activados o silenciados epigenéticamente. Si conociéramos los factores ambientales (entre ellos los factores nutricionales) que modifican estos factores, sería posible entonces personalizar la nutrición para reducir la probabilidad individual de padecimiento de la enfermedad a través del cambio (mediado por la nutrición) de las marcas epigenéticas. Se ha de tener en cuenta que, al contrario de las mutaciones del ADN, los cambios epigenéticos son reversibles. Por tanto, aunque no podemos modificar nuestra predisposición genética a las enfermedades, si es posible, al menos teóricamente, modificar las predispo-siciones epigenéticas (a través de fármacos o nutrientes epigenéticamente activos).

Ejemplos de nutrientes epigené-ticamente activos son aquellos que afectan a las enzimas implicadas en la creación y borrado de marcas epigenéticas. Por ejemplo, algunos polifenoles como pueden ser la genisteína de la soja y la epiga-locatequina del té verde son inhibidores de las ADN-metiltransferasas (DNMT, enzimas que catalizan la metilación del ADN), mientras que otros como el resveratrol (antioxidante presente en el vino tinto) y los isotiocianatos (presentes en alimentos como el brócoli, las coles de Bruselas o la coliflor) inhiben la actividad de las histonas dea-cetilasas (HDAC, modificadores de histonas). Los efectos a nivel de la maquinaria de programación epigenética de estos componentes bioactivos en frutas y verduras podrían explicar la clara asociación observada entre su consumo y la disminución del riesgo de padecer varios tipos de cáncer. En concreto, estos compuestos probablemente reducen la hipermetilación y la consiguiente inactivación que se observa en genes supresores de tumores (como por ejemplo los genes reparadores de errores en el ADN, como hMLH1, BRCA1 y MGMT), evitando así la aparición de mutaciones que producirían una transformación neoplásica de la célula y la consiguiente aparición del tumor.

Figura 6. Línea superior) Relaciones entre los géneros bacterianos para cada uno de los enterotipos observados. Línea inferior) Frecuencia del género característico principal de cada uno de los enterotipos observados (Bacteroides - enterotipo 1. Prevotella - enterotipo 2. Ruminococcus - enterotipo 3). Fuente: Arumugam, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature (2011) Vol. 473, 174-180.



El Metagenoma

El microbioma humano puede llegar a constituir el 40-50%

48

monteBIO

TEST RÁPIDOS

- Strep A
- Clamidia
- Rotavirus
- Adenovirus
- Combo Rota / Adeno

- Alcohol por Aire Exhalado
- Drogas en Saliva
- Drogas en Orina

- Troponina I
- Combo Cardiaco

- Sangre Oculta en materia fecal

- Embarazo

monteBIO + MERCK MILLIPORE

Distribuidor exclusivo MERCK MILLIPORE en el área de Salud

PARA**TEST**®

1° SISTEMA PARASITOLÓGICO INTEGRADO

RECOLECCIÓN DE MICRO MUESTRA (2 gr.) → CONSERVACIÓN FILTRACIÓN CONCENTRACIÓN (15 min.) → LECTURA

Oficinas y Depósito: Vera 575 (Capital Federal)
TEL/FAX: (011) 4858-0636 (Rotativas)
E-mail: info@montebio.com.ar | **www.montebio.com.ar**

del volumen de la materia presente en el tracto digestivo, con importantes efectos a nivel nutricional, fisiológico e inmunomodulador. Sólo recientemente, con la aparición de las nuevas técnicas de secuenciación de ADN, se han podido caracterizar y estudiar las diferentes especies presentes, así como su efecto en nuestra salud. Uno de los primeros estudios realizados con este tipo de aproximación (Arumugam, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011. Vol. 473, 174-180) reveló que, a pesar de la gran diversidad existente en las especies de microorganismos que pueden estar presentes en el microbioma, y por tanto la gran diversidad potencial de microbiomas posibles, existen sólo tres grandes grupos de microbiomas (deno-minados enterotipos) determinados por un conjunto de géneros que caracterizan cada uno de estos enterotipos: los Firmicutes (40%), Bacteroidetes (20%) y Actinobacteria (5%) (Figura 6). Este tipo de distribución (con unos pocos grupos principales y muchos grupos a bajas frecuencias) es fruto del tipo de proceso por el que se realiza la colonización del intestino: unas pocas especies consiguen sobrevivir a la presión selectiva producida tanto por los mecanismos de defensa del anfitrión como por la competencia entre todos los microorganismos presentes, y llegan a dominar el intestino.

Además de identificar los géneros bacterianos que caracterizan a cada uno de los enterotipos, el estudio también analizó las vías metabólicas propias de cada uno de ellos. Cada enterotipo tiene diferentes formas de obtener energía de los nutrientes disponibles en el tracto digestivo. Pero además de romper carbohidratos y proteínas en un formato mejor asimilable por los enterocitos, también son capaces de sintetizar vitaminas. Así, cada enterotipo puede caracterizarse no sólo por sus requerimientos nutricionales óptimos, sino también por los subproductos que sintetiza y que son utilizables por el anfitrión en el que se alojan.

Las bacterias del enterotipo 1, caracterizado por la presencia de Bacteroides, obtienen su energía principalmente de la fermentación de carbohidratos y proteínas, sobre todo polisacáridos de origen vegetal. Y en cuanto a la síntesis de vitaminas, son más efectivas a la hora de sintetizar biotina (vitamina B7), riboflavina (vitamina B2), pantotenato (vitamina B5) y ácido ascórbico (vitamina C).

El enterotipo 2, rico en Prevotella, parece ser especialmente hábil en la degradación de las mucinas, glicoproteínas constituyentes del biofilm mucoso que rodea la pared del tracto digestivo, y en la síntesis de tiamina (vitamina B1) y ácido fólico (vitamina B9).

Finalmente, el enterotipo 3, el más frecuente, caracterizado por el género Ruminococcus, además de poder igualmente degradar mucinas, es capaz de degradar la celulosa presente en la pared celular de los tejidos vegetales. También es rico en transportadores de membrana, principalmente azúcares, indicando un óptimo aprovechamiento de su actividad glicolítica.

Existen por tanto unas diferencias metabólicas entre enterotipos, quizá como vestigios de una primitiva adaptación a nichos ecológicos específicos. Pero aunque todavía es muy básica la información metabólica disponible de cada uno de los enterotipos, una vez más se pone en evidencia que las recomendaciones nutricionales generalistas no tienen sentido. La información del enterotipo que posee cada persona en su tracto gastrointestinal puede contribuir a la elaboración de dietas personalizadas que pudieran ser óptimamente aprovechadas por el microbioma personal. Un siguiente paso sería la optimización del enterotipo individual a través de la ingesta de pre y probióticos, según los requerimientos nutricionales individuales, determinados por el genoma y el epigenoma. Por ejemplo, si una persona es homocigota para la mutación termolábil de la metiltetrahidrofolato reductasa del que se ha hablado previamente, y por tanto requiere una mayor cantidad de folato circulante para compensar este defecto metabólico, en este caso le convendrá más poseer el enterotipo 2 (un más eficiente productor de folato) que cualquiera de los otros dos enterotipos.

Enterotipos y obesidad

En un importante estudio en 2006, el grupo de investigación de Jeffrey Gordon encontró una asociación significativa entre la composición del microbioma y la obesidad en humanos (Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S. & Gordon, J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006. 444, 1022-1023). El descubrimiento de que la obesidad podría tener un componente microbiano tuvo un gran impacto en la comunidad tanto científica como no científica, por sus claras implicaciones terapéuticas. Ya se conocía desde 2004 que al trasplantar el microbioma de ratones normales a ratones mantenidos en un ambiente estéril, éstos últimos incrementaban su grasa corporal sin un aumento de su ingesta calórica. La explicación es sencilla: el microbioma ayuda a procesar y digerir muchos nutrientes que sin ellos no es posible digerir. Por tanto la nueva presencia de un microbioma desarrollado en los ratones trasplantados aumentaba la cantidad de energía extraída de los alimentos ingeridos, y de ahí se explica el aumento de la cantidad de grasa corporal. Se sabía también que las diferencias en el microbioma de ratones genéticamente obesos frente a los no obesos se centraban en los dos grupos principales de bacterias del microbioma: las Firmicutes y las Bacteroidetes. Así, los ratones obesos tenían hasta un 50% menos de Bacteroidetes y, por tanto, más Firmicutes que sus parientes no obesos. En un estudio comparativo, Gordon y su equipo de colaboradores encontraron que en los seres humanos se repetía el mismo patrón: las personas obesas tenían más Firmicutes y menos Bacteroidetes en su microbioma que las personas no obesas. En un estudio paralelo, el equipo de Gordon encontró la explicación: al comparar una muestra del ADN extraído de bacterias de ratones obesos y no obesos, vieron que el metagenoma de los ratones obesos contenía una mayor cantidad de genes relacionados con el metabolismo y degradación de carbohidratos complejos, como por ejemplo el almidón. Así consiguen catalizar los carbohidratos complejos de una manera

mucho más eficiente que los ratones no obesos, proporcionando así a sus hospedadores una mayor cantidad de moléculas pequeñas de azúcares fácilmente absorbibles por el intestino, y por tanto una mayor cantidad de calorías a partir de la misma cantidad de alimento.

Podemos por tanto concluir que la población de bacterias del microbioma está íntimamente conectada con la alimentación: comidas ricas en policarbohidratos aumentarán la proporción en el microbioma de bacterias eficientes en la degradación de estos compuestos (Firmicutes, que corresponderían al enterotipo 3 descrito previamente), proporcionando al individuo que las contiene unos carbohidratos más sencillos y fáciles de absorber. Sin embargo, no está todavía claro si esta energía adicional obtenida puede llegar a explicar la diferencia en grasa corporal observada por Gordon y su equipo de colaboradores. De hecho, el estudio de los enterotipos previamente descrito no encontró una asociación significativa entre la proporción de Firmicutes en el intestino y el índice de masa corporal. La obesidad resulta sin lugar a dudas de un desequilibrio en el balance entrada-salida de energía y probablemente el perfil metagenómico observado contribuirá a este desequilibro, pero seguramente no será el factor determinante.

Discusión

Durante los últimos años se ha extendido el concepto de dietas personalizadas como la solución a los trastor nos de la salud derivados de una mala alimentación. Pero ¿hasta qué punto está preparada la ciencia de la Genómica Nutricional y los profesionales que con ella trabajan, para dar respuesta a esta necesidad? El futuro de la nutrición y la salud humana pasa por la comprensión de las interacciones entre tres conjuntos de genomas:

1. El Genoma Humano, con mayúsculas, en su versión más amplia, que incluye genoma, epigenoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma.

2. El genoma de nuestros alimentos, ya que hemos de pensar que son, en su mayor parte, seres vivos, y como tales poseen un genoma que sintetiza moléculas bioactivas para su uso particular, pero que por similitud estructural, pueden llegar a interferir con nuestro metabolismo. Un ejemplo claro serían los fitoestrógenos presentes en las bebidas de soja (como la isoflavona genisteína), moléculas procedentes de plantas y que, por su similitud con el estrógeno animal, son capaces de unirse a los mismos receptores y competir con el estrógeno natural.

3. Finalmente un tercer genoma, el genoma de nuestro microbiota. Todos los microorganismos que viven en nuestro tracto digestivo forman un ecosistema complejo que por supuesto influye de manera muy importante en el metabolismo

TECIL®
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA
ISEsweat
Test del Sudor

Revolucionaria técnica inalámbrica, no invasiva, para la medición directa de cloruros.
SCREENING NEONATAL
→Tripsina | TSH | Fenilalanina | Galactosa | 170HProgesterona | Biotinidasa
→Tarjetas Reglamentarias para Toma de muestra Neonatal
Autorizadas por ANMAT
→Kits RIA - IRMA - ELISA
→Equipamiento e Insumos
MP Biomedicals
BACON
LABORATORIOS BACON S.A.I.C.
Tel +54(11) 4709-0171 | Fax +54(11) 4709-2636
www.bacon.com.ar | ventas@bacon.com.ar

de su organismo anfitrión. De hecho, el 90% de las células de nuestro cuerpo son bacterias, y sólo un 10% son células humanas. Durante su paso por el tracto gastrointestinal, los nutrientes son metabolizados por esta enorme cantidad y diversidad de bacterias, y nosotros absorbemos los resultados de su metabolismo y los subproductos asociados.

Este escenario, ya de por sí complejo, se complica si consideramos que los nutrientes son en realidad mezclas de una gran variedad de compuestos a diferentes concentraciones. Por ejemplo, un producto de nuestra dieta relativamente simple, el vino, contiene no sólo diferentes tipos de alcoholes (alcohol etílico, glicerol y butilenglicol entre otros), sino también ácidos (tartárico, málico, cítrico, succínico, láctico y acético), azúcares (glucosa y fructosa principalmente), sales minerales (potasio, sodio, magnesio, hierro y calcio), colorantes naturales (antocianinas y taninos) y otras sustancias en mínimas pero relevantes cantidades (sulfitos, aldehídos, ésteres y cetonas).

Ante esta complejidad de nutrientes, ADN, ARN, proteínas y metabolitos, ¿qué puede hacer la Nutrigenómica? ¿Es quizás una utopía pensar que algún día podremos no sólo conocer todas las posibles interacciones entre nutrientes y biomoléculas como el ADN, sino también las consecuencias en nuestra salud de dichas interacciones? A corto plazo es probable que no sea así, aunque su contribución a la comprensión de las causas de las enfermedades comunes relacionadas con la alimentación es hoy día considerable. Pero su mayor contribución a la salud humana del siglo XXI será a medio y largo plazo, cuando evolucione de ser una ciencia básicamente experimental a ser una ciencia casi exacta: sustentada en la experimentación y la observación, pero que pueda sistematizarse utilizando el lenguaje matemático para expresar sus conocimientos. Para ello, los objetivos a medio y largo plazo de la investigación en genómica nutricional deben ser claros y localizados alrededor de los siguientes puntos clave:

- La identificación de los factores (factores de transcripción, moléculas transportadoras, etc.) que actúan como sensores de nutrientes, así como los nutrientes a los que son sensibles y los genes sobre los que actúan.

- La identificación de los factores (factores de transcripción, moléculas transportadoras, etc.) que actúan como sensores de nutrientes, así como los nutrientes a los que son sensibles y los genes sobre los que actúan La identificación de las vías metabólicas y los genes influenciados por los nutrientes, así como la cuantificación de las variaciones que éstos producen en la actividad génica.

- La comprensión de los procesos de desregulación metabólica producida por nutrientes y la identificación de genotipos, epigenotipos y metagenotipos de riesgo que los favorecen.
- El desarrollo de modelos y biomarcadores que permitan detectar señales de desregulación metabólica o estrés celular producido por la dieta y que pueda desembocar en trastornos de la salud.

- La elaboración de sistemas expertos que permitan, computacionalmente, integrar toda esta información para poder determinar la nutrición óptima en base al genoma individual.

Perspectivas éticas

El hecho de que la Nutrigenómica, como el resto de ciencias ómicas, trabaje sobre el acervo genético humano, implica la necesidad de prestar atención al tratamiento que se le da a dicha información y la manera en que se obtiene. En el caso de aquellas investigaciones que se lleven a cabo en personas, es importante que la información que se les proporciona sea clara y refleje los objetivos del estudio. Finalmente, uno de los aspectos más importantes es la manera en que se comunican los resultados de la investigación a los participantes. La genómica, y en especial el estudio de los marcadores de riesgo genético, son temas que todavía inspiran una idea de determinismo en algunas personas. Por tanto las consecuencias de los resultados deben ser explicadas con el concepto probabilístico que realmente tiene.

Precisamente es en esta área (la de los ensayos en humanos) donde la genómica nutricional se desvía en cuanto a perspectivas éticas del resto de genómicas: a diferencia de otros ensayos más clínicos, el estudio de los efectos de la nutrición en la salud humana no tiene las mismas implicaciones en la salud del sujeto voluntario que otros ensayos clínicos, por lo que es conveniente considerar por separado un protocolo de actuación específico de la genómica nutricional.

En el almacenamiento tanto del material biológico y genético, como de la información genética de los sujetos participantes en la investigación, se deben seguir las normas que proporcionan instituciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización del Genoma Humano (HUGO - Human Genome Organisation) y la Organización de Genómica Nutricional (NUGO - Nutrigenomics Organisation). En la página web de esta última (www.nugo.org) hay disponible una guía bioética para los estudios de Nutrigenómica.

Finalmente, y debido a los problemas de salud derivados de un estilo de vida y una alimentación inadecuados en las sociedades desarrolladas, se observa en éstas un gran interés por las dietas personalizadas y la Nutrigenómica. Debido a esta demanda, ya existen empresas que se dedican a proporcionar asesoramiento nutricional basado en la información genética obtenida del paciente/cliente. Sin embargo, muchas de estas empresas proporcionan información que puede llevar a engaño si no es interpretada por un profesional, y que con frecuencia se utiliza para promocionar suplementos nutricionales a precios abusivos. Este tipo de acción es posible gracias a que las consecuencias en la salud de un asesoramiento nutricional incorrecto no se aprecian hasta el mediolargo plazo, e incluso en muchas ocasiones son difíciles de demostrar. Pero precisamente porque

existen consecuencias para la salud, este tipo de actitudes no son éticas bajo ningún concepto. Por tanto, la actividad de toda empresa que se dedique a la genómica nutricional debería ser regulada por ley, o al menos por una asociación profesional. En este sentido, nuestro país carece de una Asociación Española de Nutrigenómica y Nutrigenética, que en mi opinión es necesaria para asegurar la adhesión a programas de calidad de los servicios de Genómica Nutricional y dietas personalizadas basadas en la Nutrigenómica, así como de la utilización de profesionales debidamente cualificados.

Bibliografía

- Arumugam, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011. Vol. 473: 174-180.
- Bloom, D.E., Cafiero, E.T., Jané-Llopis, E., Abrahams-Gessel, S., Bloom, L.R., Fathima, S., Feigl, A.B., Gaziano, T., Mowafi, M., Pandya, A., Prettner, K., Rosenberg, L., Seligman, B., Stein, A.Z., & Weinstein, C. 2011. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum.
- De Lorenzo, D et al. Nutrigenomica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada. 2011. Libro. ISBN: 978-8493891015. Librooks, Barcelona.
- Franke, A. et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. Nature Genet. 2010. 42: 1118-1125.
- Kliewer et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. Recent Prog Horm Res. 2001. 56: 239-63.
- Lander et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature. 2001. 409 (6822): 860-921.
- Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S. & Gordon, J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006. 444: 1022-1023.
- Martijn B. et al. Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. Am. J. Epidemiol. 1986. 123 (2): 221-234.
- Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. The Milbank Memorial Fund Quarterly, 1971. Vol. 49, No. 4, Pt. 1. pp. 509–38.
- Park, J. et al. Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. Nat Genet. 2010. 42: 570–575.
- Reich, D. E. & Lander, E. S. On the allelic spectrum of human disease. Trends Genet. 2001. 17, 502–510.
- Schwahn B, Rozen R. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofo- late reductase gene: clinical consequences. Am J Pharmacogenomics. 2001. 1 (3): 189–201.
- Teslovich, T.M. et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature. 2010. 466, 707–713.
- Thorleifsson, G. et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma. Nat Genet. 2010. 42, 906–909.
- Venter et al. The sequence of the human genome. Science. 2001. 291 (5507): 1304-51.
- Voight, B. F. et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. Nature Genet. 2010. 42: 579–589.