



Nutrigenómica y nutrigenética

La relación entre la alimentación, la salud y la genómica

La dieta es un factor ambiental que afecta al estado nutricional y esto se ve reflejado en la incidencia de varias enfermedades. Actualmente, la nutrición y la genética unen esfuerzos y se integran en un área de estudio, la denominada genética nutricional. En el presente artículo, se revisan conceptos como nutrigenómica y nutrigenética, y al mismo tiempo se trata la profunda interrelación existente entre alimentación, salud y genes.

ADELA-EMILIA GÓMEZ AYALA

DOCTORA EN FARMACIA Y DIPLOMADA EN NUTRICIÓN.



La aplicación de las técnicas de la biología molecular y el éxito del proyecto Genoma Humano han abierto una nueva era tanto en medicina como en nutrición. Hasta la fecha, al menos se han identificado y caracterizado parcialmente 1.000 genes humanos causantes de enfermedades; se sabe que el 97% de ellos causa enfermedades monogénicas. Sin embargo, otras enfermedades, como la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la diabetes o el cáncer, se deben a interacciones complejas entre diversos genes y a factores ambientales.

En este sentido, las ciencias de la nutrición están descubriendo las que se han denominado ciencias «ómicas» (tabla 1). Impulsados por las recientes revelaciones del proyecto Genoma Humano y los desarrollos tecnológicos asociados, el genotipado, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica ahora están disponibles para utilizarlos en la investigación en nutrición.

En el futuro se verá la utilización de nuevas herramientas para la selección de nutrientes bioactivos, nuevos marcadores para definir in vivo la eficacia de los nutrientes, además de un mejor conocimiento de la influencia de los polimorfismos genéticos en el metabolismo de los nutrientes. Así pues, la industria alimentaria tiene la oportunidad de utilizar los componentes bioactivos de los alimentos para mejorar la salud y evitar enfermedades, teniendo en cuenta la constitución genética de los consumidores.

Esta nueva era de la nutrición molecular (interacciones genes-nutrientes) puede crecer en diversas direcciones, aunque hay 2 esenciales. Por un lado, el estudio de la influencia de los nutrientes en la expresión de genes (nutrigenómica), y del otro, conocer la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética).

Nutrición, genes y salud

La nutrición es un proceso complejo que permite el ciclo de la vida, al que abastece de sustancias que participan como fuentes de energía en la estructura celular y para el control del metabolismo, para mantener así la función y la homeostasis corporal.

Según algunos autores, como Bourges, el estado nutricional es un fenotipo resultado de la interacción entre la información genética de cada persona, su medio físico, biológico, emocional y social. Los factores ambientales involucrados en la homeostasis de los organismos son varios, entre los que destaca la dieta, que influye en la incidencia de enfermedades crónicas comunes. Los alimentos ingeridos tienen miles de sustancias biológicamente activas, muchas de las cuales pueden tener un potencial benéfico para la salud y, en algunos casos especiales, incluso pueden ser deletéreos. De esta manera, la salud o la enfermedad dependen de la interacción entre la genética y el medio, lo que da lugar al fenotipo.

En este sentido, numerosos estudios epidemiológicos confirman la existencia de cierta asociación entre la dieta ingerida y la incidencia y gravedad de las enfermedades crónicas, aunque no resulta fácil distinguir cuáles son las moléculas bioactivas de los alimentos que ejercen determinadas acciones beneficiosas. Como ejemplo de la complejidad de una comida «simple», están los cientos de compuestos del aceite de oliva, cuya variedad y concentración de ácidos grasos, triglicéridos, esteroides, ésteres de esteroles y tocoferoles garantizan una amplia diversidad de funciones, ya que estos componentes tienen destinos celulares diferentes (fig. 1).

Los componentes de la dieta pueden alterar la expresión genómica de manera directa o indirecta. Así, celularmente hablando, los nutrientes pueden:

- Actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorezcan la síntesis de receptores.

Tabla 1. Descripción de las ciencias «ómicas» que han generado un cambio cuantitativo apreciable en el análisis de la genómica nutricional

NIVEL DE ANÁLISIS	DEFINICIÓN	MÉTODO DE ANÁLISIS
Genoma	Conjunto completo de genes de un organismo o sus organelas	Secuenciación sistemática del ADN
Transcriptoma	Conjunto completo de moléculas de ARN mensajero presente en una célula, tejido u órgano	• Hibridización • SAGE (análisis seriado de la expresión de genes) • Microplataformas de ADN
Proteoma	Total de moléculas proteicas presentes en una célula, tejido u órgano	• Electroforesis bidimensional • Microplataformas de péptidos
Metaboloma	Conjunto completo de metabolitos (intermediarios de bajo peso molecular) en una célula, tejido u órgano	• Espectroscopia con luz infrarroja • Espectroscopia de masa • Espectroscopia con resonancia magnética

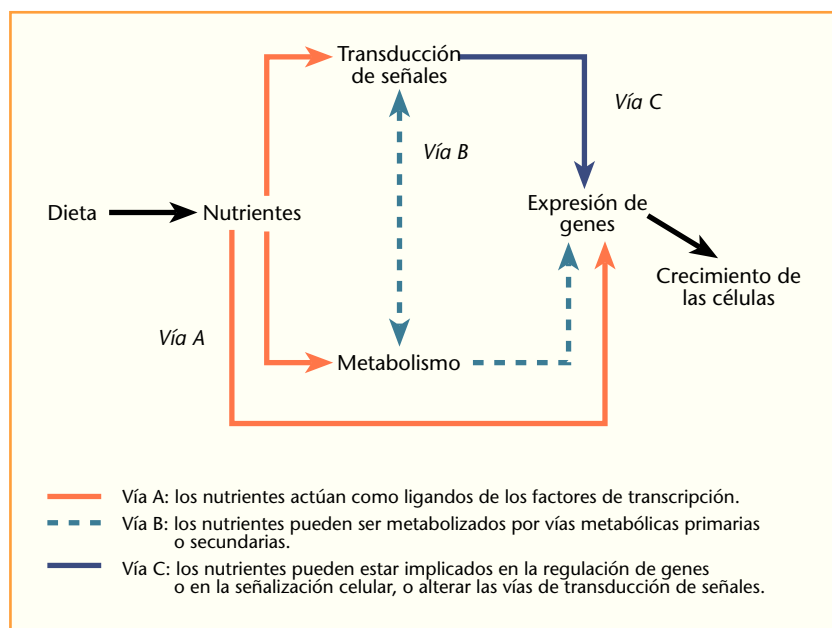


Fig. 1. Destino y papel de los nutrientes en las células.

- Metabolizarse por rutas metabólicas primarias o secundarias, y de ese modo alterar la concentración de sustratos o intermediarios.
- Influir de modo positivo o negativo en las rutas de señalización.

Los ácidos grasos, por ejemplo, se metabolizan mediante la ruta de la β -oxidación para producir energía celular. La alteración del balance energético intracelular puede alterar indirectamente la expresión genética mediante cambios en la homeostasis de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD, en sus siglas en inglés) celular. La reoxidación de NAD está asociada con la actividad de la cadena de transporte electrónico de la mitocondria, y es un cofactor para proteínas involucradas en la remodelación cromosómica. Por otro lado, el proceso de remodelación cromosómica tiene consecuencias a corto y largo plazo para la regulación genética mediante reacciones, como la acetilación de las histonas o la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) que altera su acceso, y, por tanto, su regulación, en eucariotas.

Algunas moléculas de la dieta pueden ser ligandos para receptores nucleares. Muchos, pero no todos los genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos, están regulados por uno de los 3 miembros de la familia de receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR α , PPAR β , PPAR γ). Un hallazgo sorprendente fue que los ácidos grasos, palmítico, oleico y araquidónico, y ciertos eicosanoides, como el ácido 8-(S) hidroxieicosatetraenoico, eran ligandos para los PPAR, de modo que estos receptores nucleares actúan como sensores para los ácidos grasos. Los sensores de lípidos a menudo heterodimerizan con un receptor X

retinoide, cuyo ligando se deriva de otro agente químico de la dieta, el retinol. Otros componentes de la dieta, como la genisteína, la vitamina A, o la hiperforina, se unen directamente a los receptores nucleares y alteran la expresión genética. Algunos factores de transcripción son indirectamente regulados por los componentes de la dieta. Así, las proteasas de segmentación activan las proteínas de unión al elemento regulador del esteroide, un hecho regulado por los valores bajos de oxisteroles, la relación insulina/glucosa y los valores de ácidos grasos poliinsaturados.

La conversión metabólica de los diversos componentes de la dieta colabora como un mecanismo de control de la expresión génica. El índice de hormonas esteroideas, que derivan en último término del colesterol, se regula mediante unos 10 pasos

intermediarios de la ruta biosintética de esteroides. Las rutas catabólicas influyen también en las concentraciones intracelulares de intermediarios y productos finales. Así pues, la concentración de cualquier ligando dependerá de combinaciones específicas de alelos en genes que codifiquen proteínas de las rutas enzimáticas. El número de individuos heterocigóticos puede variar de una subpoblación respecto a otra, lo que constituye un principio básico en la genómica nutricional.

Los componentes de la dieta también pueden afectar directamente a las rutas de transducción de señales. El té verde contiene polifenoles, como el 11-epigallocatequina-3-galato (EGCG), que inhibe la fosforilación de la tirosina del receptor Her-2/neu y del receptor del factor de crecimiento epidérmico, por lo que se inhibe la vía de señalización del fosfatidilinositol 3-cinasa $\rightarrow$ Akt cinasa $\rightarrow$ ruta NF- κ B. La activación de la ruta NF- κ B está asociada con algunas formas de cáncer de mama. La fosforilación del receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas está también inhibida por el EGCG y sus derivados. Algunos cereales, como el arroz, contienen inositol hexafosfato, capaz de inhibir la transformación celular inducida por el factor de crecimiento celular por sus acciones en la fosfatidilinositol 3-cinasa. El resveratrol, el fenetil isotiocianato, la genisteína o los retinoides también afectan a las rutas de señalización celular.

El hecho de que algunos componentes de la dieta desempeñen un papel clave en la regulación de la expresión genética está fuera de dudas. El genoma humano es sensible al entorno nutricional, de modo que algunos genes pueden modificarse en respuesta a los componentes de la dieta, ya sean de origen vegetal o animal.



Genómica nutricional

Los datos mundiales indican que la incidencia y la prevalencia de enfermedades crónicas varía entre individuos, familias y países. En el noroeste de Europa, la frecuencia de fenilcetonuria es aproximadamente 1/10.000 nacidos vivos, pero es mucho menor en africanos e indios americanos. La enfermedad celíaca ocurre en 1/3.000 nacidos vivos en Estados Unidos, sin embargo, en Irlanda se presenta con una frecuencia de 1/200. Estas diferencias se dan por interacciones y variaciones de los factores ambientales y la predisposición genética.

Ahora, con el proyecto Genoma Humano, la genética y la nutrición se integran en el cuidado de la salud. Este desarrollo emergente de la genómica nutricional es prometedor en el contexto terapéutico de las enfermedades, y más aún en la prevención. En el genoma humano hay cerca de 35.500 genes, entre los que hay varios alelos y millones de pares de bases diferentes entre individuos; algunas de estas diferencias pueden afectar la respuesta individual frente al ambiente nutricional. Las diferencias fenotípicas del ser humano en salud y enfermedad se deben principalmente a esta diversidad e individualidad genética propia de todos los miembros de la especie, y de forma también importante a las diferentes experiencias ambientales de cada uno. La variabilidad genética interindividual es un determinante crítico de los distintos requerimientos nutricionales. El uso de diferentes técnicas moleculares ha permitido la identificación de marcadores de diferente tipo (polimorfismos del largo de los fragmentos de restricción, marcadores de microsatélites, polimorfismos de un solo nucleótido) que frecuentemente se utilizan para el desarrollo de la cartografía cromosómica, y que van a permitir seleccionar individuos susceptibles a dietas específicas.

La información para los procesos fisiológicos involucrados en la nutrición se encuentra en el genoma, y determina qué nutrientes y en qué cantidades son necesarios para las respuestas homeostáticas, teniendo como determinante de su expresión final la interacción con la dieta.

La genómica nutricional establece como principal objetivo aportar el conocimiento que permita hacer un diagnóstico y establecer un tratamiento nutricional basado en el genotipo individual, mediante 2 ramas principales: la nutrigenética y la nutrigenómica (fig. 2).

Nutrigenética

La nutrigenética es una ciencia aplicada marcada por los paradigmas de la farmacología nutricional en relación con los polimorfismos y la experiencia clínica. Así como la farmacogenética busca mejorar el diseño de fármacos, según la influencia de las variaciones genéticas en el metabolismo de los xenobióticos y en las dianas de fármacos en el paciente, la nutrigenética ofrece la posibilidad de personalizar la nutrición de acuerdo con la constitución genética de los consumidores, teniendo en cuenta el conocimiento de las variantes genéticas que afectan al metabolismo de los nutrientes y a las dianas de éstos. En definitiva, la nutrigenética hace referencia al análisis de variaciones genéticas entre individuos y su respuesta clínica a nutrientes específicos. Un ejemplo serían los individuos con diferentes valores de colesterol sérico y presión arterial por variaciones genéticas, aun con dieta estándar.

Estas variaciones individuales se dan como polimorfismos, definidos como la diferencia en la secuencia del ADN en individuos, que pueden determinar el estado de salud y que se presentan en más del 1% de la población. El tipo más común de estos polimorfismos es el polimorfismo de un solo nucleótido, que además ha demostrado ser una herramienta útil para investigar el papel de la nutrición en la salud o enfermedad y su integración en estudios epidemiológicos, metabólicos y clínicos, que puede contribuir a definir una dieta óptima en poblaciones, grupos o individuos.

La evidencia de interacciones gen-nutriente se identificó por primera vez en los errores innatos del metabolismo. Un ejemplo de éstos es la fenilcetonuria, que

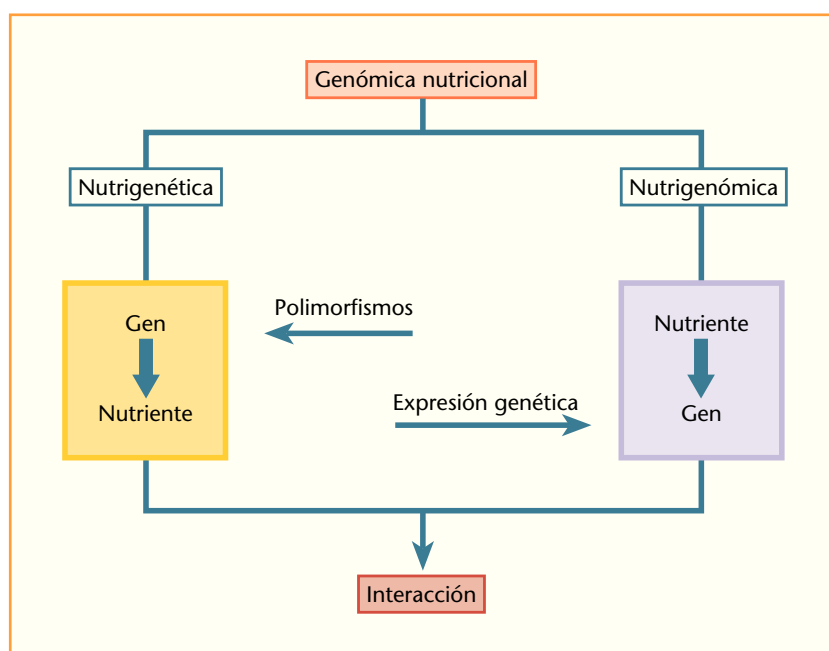


Fig. 2. Genómica nutricional e interacción gen-nutriente.

es un modelo monogénico. Sin embargo, en las enfermedades poligénicas, la expresión genética se determina por varios genes en combinación con otros factores no genéticos; esta última situación es la que se da en la hipertensión arterial.

Se han identificado varios polimorfismos de importancia para la nutrición; así, por ejemplo, aquí se incluyen los polimorfismos en genes que controlan el metabolismo del folato, los polimorfismos en genes asociados al metabolismo lipídico y los polimorfismos en genes asociados al remodelado óseo. A medida que se incrementa la información sobre estos polimorfismos y su relación con condiciones mórbidas, la información nutricional y las recomendaciones se centrarán en poblaciones más específicas.

Los requerimientos de los distintos nutrientes no son iguales para una persona que para otra; parte de esta variabilidad se debe a diferencias en el tamaño corporal, la edad, el sexo, la actividad física y la presencia de embarazo o lactancia. No obstante, aun cuando se lograse homogeneizar estos factores, permanece una variabilidad residual que se ha atribuido a diferencias genéticas. Las recomendaciones de ingestión de nutrientes pretenden cubrir las necesidades del 95% de la población sana; sin embargo, para la realización de recomendaciones individualizadas, la complejidad aumenta y se requiere de información de subgrupos con perfiles genéticos diferentes y sus interacciones con las dietas. Estos resultados están actualmente disponibles en relación con algunos genes y sólo para pocos nutrientes.

En resumen, la nutrigenética ofrece la promesa de personalizar la nutrición en función de la constitución genética del individuo, a partir del conocimiento de las variaciones en los genes y del metabolismo del nutriente.

Nutrigenómica

La nutrigenómica es una rama de la genómica que pretende proporcionar un conocimiento molecular (genético) en los componentes de la dieta que contribuyen a la salud mediante la alteración de la expresión y/o estructuras, según la constitución genética individual. Así, por ejemplo, la nutrigenómica estudia el papel de los ácidos grasos poliinsaturados en la expresión genética de su oxidación y utilización de energía.

Un concepto básico es que la progresión desde un fenotipo sano a un fenotipo de disfunción crónica pue-

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

En este sentido, hay varias vías por las que los componentes bioactivos de la dieta alteran la acción de los genes. Un mecanismo primario para la modulación de la expresión de los genes es el factor de transcripción. Un ejemplo es la síntesis de mediadores inflamatorios que desempeñan un papel crítico en numerosas enfermedades crónicas; la interleucina 1 es la primera en activarse y estimula la producción de muchas otras moléculas de la cascada de inflamación. En algunas personas, se dan variaciones en los alelos de los genes de la interleucina 1, que se relacionan con la gravedad en que se presentan algunas enfermedades, como el Alzheimer y las enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, hay componentes bioactivos de la dieta como el α -tocoferol y algunos constituyentes del té verde que disminuyen los valores de mediadores inflamatorios. Actualmente, las investigaciones se están centrando en la identificación de más componentes bioactivos de la dieta, pues a medida que se incrementa la información disponible, ésta podrá utilizarse para desarrollar alimentos funcionales que prevengan o intervengan de forma

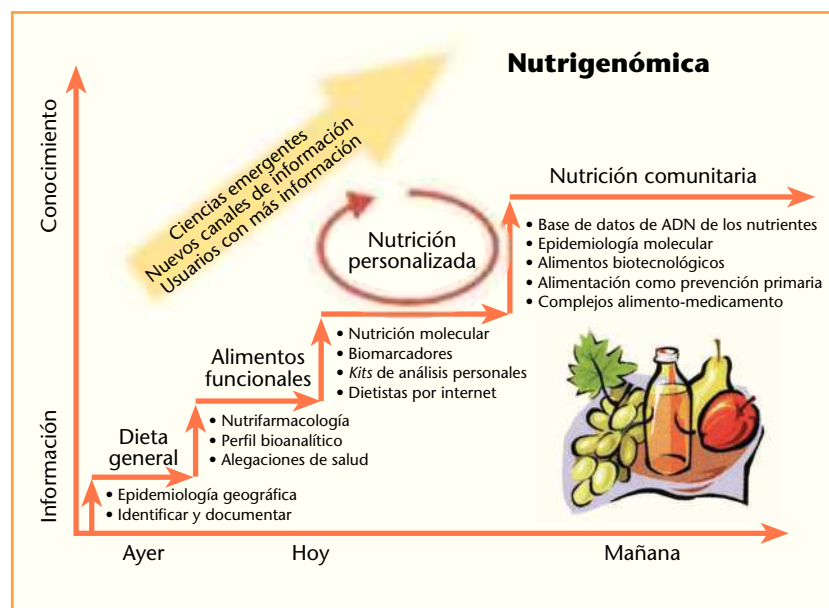


Fig. 3. Evolución de las ciencias nutricionales.

específica en las diferentes enfermedades. En la figura 3 se muestra un esquema de la evolución de las ciencias nutricionales hasta desembocar en la nutrigenómica.

Las interacciones del nutriente con el gen pueden variar dependiendo de la etapa vital del organismo, por



La nutrigenómica es una rama de la genómica que quiere proporcionar un conocimiento molecular sobre los componentes de la dieta que contribuyen a la salud, mediante la alteración de la expresión y/o las estructuras, según la constitución genética individual

lo que es indispensable considerar su naturaleza dinámica. Más aún, tenemos constancia de que el ambiente prenatal puede influir en la fisiología posnatal. En este sentido, estudios experimentales en varias especies de mamíferos demuestran que la manipulación del ambiente periconcepcional, embriológico, fetal o neonatal puede alterar las funciones cardiovasculares y metabólicas posteriores. El desarrollo de «plasticidad» provee a los organismos de la habilidad para cambiar su estructura y función en respuesta indirecta al ambiente, lo que permite un rango de fenotipos a desarrollar a partir de un solo genotipo. Esto ha llevado a la necesidad de promover la salud y la nutrición en mujeres en edad reproductora como un elemento importante para la prevención de enfermedades crónicas. La epigenética analiza la disponibilidad de nutrientes para el producto, que, aunque en períodos cortos, pero críticos, como en el desarrollo intrauterino, programa el metabolismo del individuo haciéndolo susceptible de tener enfermedades comunes en el futuro. Esta información sustenta un nuevo concepto, el denominado «rescate embrionario», que emerge como criterio para establecer los límites superiores de consumo durante los períodos reproductivos. Algunos nutrientes, cuando se administran en ventanas temporales de susceptibilidad, pueden rescatar a embriones de defectos genéticos.

Para las ingestas recomendadas hay que considerar, como se acaba de mencionar, en qué etapa del ciclo de vida se encuentra el individuo, ya que las variaciones en los requerimientos no sólo dependen de factores genéticos, sino que también están ligados a otros factores, como el sexo, las condiciones prenatales, el crecimiento, el embarazo y la vejez. Otras variaciones que desempeñan un papel importante son la composición corporal y la capacidad aeróbica.

Expectativas para el futuro

En el futuro, la información genética podrá utilizarse en el tamizaje de poblaciones o grupos de riesgo para determinar la susceptibilidad individual a desórdenes

de alta prevalencia, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer, para así permitir aplicar medidas de prevención primaria y secundaria.

En los próximos años, tendrá lugar el descubrimiento de más polimorfismos de un solo nucleótido y la identificación de muchos genes susceptibles para desórdenes complejos, con la consiguiente implantación de regímenes dietéticos personalizados.

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

En definitiva, los avances tecnológicos que ocurren de manera paralela en nutrición y genética han dado origen a una nueva rama científica, la genómica nutricional, encargada de las interacciones dinámicas entre los nutrientes y los genes, ya sea en su expresión o en su modulación. Estos nuevos conceptos, sin duda alguna, romperán paradigmas de dieta y morbilidad y darán lugar a nuevas evidencias respecto a la influencia de unos sobre otros, para producir estados de salud o de enfermedad. Pero, más interesante aún es que está cambiando la perspectiva de alimentación ideal para la población, ya que se ha definido con mayor claridad que los requerimientos poblacionales pueden no ser los óptimos para mantener un estado de homeostasis en el ciclo de vida de una persona, que cada individuo puede beneficiarse mejor de requerimientos individuales o «a la medida genética», y que para otros podrían resultar deletéreos.

Aunque se requiere de un grado mayor de evidencia de causalidad para generar resultados de estudios epidemiológicos que posteriormente puedan trasladarse a recomendaciones públicas, en los próximos años, la genómica nutricional incrementará este grado de evidencia y la nutrición personalizada será posible y exitosa. ■

Bibliografía general

- Bourges RH. La nutriología a partir de la «doble hélice». *Rev Invest Clin.* 2003;55:220-6.
- Fraguas A. El paradigma emergente de la nueva biología. *Boletín SEBBM.* 2005;143:27-30.
- García-Vallejo F. La genómica nutricional: un nuevo paradigma de la investigación de la nutrición humana. *Coloma Med.* 2004;35:150-60.
- Martí A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet MA, Martínez JA. Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética. *Nutr Hosp.* 2005;20:157-64.
- Palou A, Bonet ML, Picó C, Rodríguez AM. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra.* 2004;48:36-48.
- Pérez Bravo F. Genómica nutricional. La era molecular de la nutrición. *Nutrición* 21. 2006;15:14-5.
- Pérez Cruz E, Meléndez G, Zúñiga A. Genómica nutricional: perspectiva para el futuro. *Rev Endocrinol Nutr.* 2005;13:190-6.
- Pisabarro R. Nutrigenética y nutrigenómica: la revolución sanitaria del nuevo milenio. Implicaciones clínicas en síndrome metabólico y diabetes tipo 2. *Rev Med Urug.* 2006;22:100-7.
- Rivero M. La nueva esperanza de vida es un reto para la nutrición. *Farmacéuticos.* 2005;302:50-4.