



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**PANORAMA ACTUAL DE LA NUTRIGENÓMICA Y NUTRIGENÉTICA
Y SU IMPORTANCIA EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA DE ALIMENTOS**

PRESENTA

BLANCA STEPHANY JUÁREZ SUÁREZ



2017

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: M. en C. Lucia Cornejo Barrera
VOCAL: Profesor: M. en C. Argelia Sánchez Chinchillas
SECRETARIO: Profesor: M. en C. Jeanette Adriana Aguilar Navarro
1er. SUPLENTE: Profesor: M. en C. Tania Gómez Sierra
2° SUPLENTE: Profesor: Q.A. Sandra Teresita Ríos Díaz

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Lucia Cornejo Barrera

SUSTENTANTE:

Blanca Stephany Juárez Suárez

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. OBJETIVO GENERAL.....	2
CAPITULO 1. GENÉTICA Y NUTRICIÓN.....	3
1.1. Definición de Nutrigenómica y Nutrigenética.....	3
1.2. La estructura del ADN.....	4
1.3. Fenotipo y genotipo.....	5
1.4. Polimorfismos (SNPs) y mutaciones.....	6
1.5. Polimorfismos y nutrigenética.....	8
1.6. El Epigenoma.....	11
1.7. El Metagenoma.....	14
1.8. Impacto de la dieta en la salud.....	17
1.9. Variabilidad genética e impacto a la salud.....	18
1.10. De los nutrientes a los genes.....	21
1.11. Nutrientes, genes y enfermedades.....	22
1.12. Genética de las enfermedades complejas.....	23
1.12.1. Enfermedades cardiovasculares.....	24
1.12.2. Obesidad.....	25
CAPÍTULO 2. NUTRIGENÓMICA.....	28
2.1. Aspectos básicos.....	28
2.2. Valoración dietética del paciente.....	30
2.3. Genotipado y medidas de control de calidad.....	33
2.4. Perspectivas de la Nutrigenómica.....	36
2.5. Perspectivas éticas.....	38
2.6. Nutrigenómica aplicada a las enfermedades complejas.....	39

2.7. Nutrigenómica aplicada: estudios in vivo en humanos.....	42
CAPÍTULO 3. NUTRIGENÉTICA	59
3.1. Aspectos básicos	59
3.2. Nutrigenética y obesidad.....	60
3.3. Dieta y modulación genética individual	62
3.4. Aportación de los test de asociación a la nutrigenética.....	63
3.5. Centros de investigación, desarrollo e innovación	67
CAPÍTULO 4. FUTURO DE LA NUTRIGENÓMICA Y NUTRIGENÉTICA	69
4.1. Papel del especialista en el siglo XXI.....	71
4.2. Aplicaciones actuales y futuras	72
III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	74
IV. CONCLUSIONES.....	77
V. GLOSARIO	79
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	86

ABREVIATURAS

ACE. Angiotensin-converting enzyme.

ACOX1. Acyl-coenzyme A oxidase 1.

ADIPOQ. Adiponectin.

ADN. Ácido Desoxirribonucleico.

ADP. Adenosin Difosfato.

ADRB2. adrenergic receptor β 2.

APO. Apoloproteína.

ARN. Ácido ribonucleico.

ATF6. Activating transcription factor 6.

ATP. Adenosin trifosfato.

CAT. Catalase.

CAV1. Caveolin.

CB1 Y CB2. Cannabinoid receptors.

CCL18. Chemokine (C-C motif) ligand 18.

CCL2. Monocyte chemoattractant protein-1.

CES1. Carboxylesterase.

CFD. Cuestionarios de frecuencia dietética.

CFos. Proto-oncogene c-Fos.

cJun. Proto-oncogene c-Jun.

COX2 y COX5b. Cytochrome c oxidases.

CPT1. Carnitine palmitoyltransferase I.

C-X-C motif. Chemokine.

DAGL. Diacylglycerol lipase.

DNMT. DNA Metiltransferasa.

ECE2. Endothelinconverting enzyme 2.

ECNT. Enfermedades Crónicas no Transmisibles.

ECV. Enfermedades Cardiovasculares.

EMR1. Egf-like module containing Mucin-like hormone receptor-like 1.

ERp57. Protein disulfide isomerase family.

FAAH. Fatty acid amide hydrolase

FABP4. Fatty acid binding protein 4.

FADS1. Fatty acid desaturase 1.

GLUT4. Glucose transporter type 4.

GPX3. glutathione peroxidase 3.

GRP78 y GRP94. Heat shock proteins.

GWAS. Estudio de asociación del genoma completo.

HDAC. Histonas Deacetilasas.

HDL. Lipoproteína de alta densidad.

HIF1 α . Hipoxia inducible factor 1 alpha subunit.

HUGO. Organización del Genoma Humano.

IL1B, IL6, IL8, IL10, IL18. Interleukins.

IL8RA. Receptor 2.

IMC. Índice de masa corporal.

LDL. Lipoproteína de baja densidad.

LEP. Leptin.

LPL. Lipoprotein lipase.

MGL. Monoacylglycerol lipase.

miRNA. Micro ARN.

MPO. Myeloperoxidase.

mRNA. ARN mensajero.

MTHFR. Metilen tetrahidrofolato reductasa.

NAPE-PLD. Arachidonoyl-phosphatidyl-ethanolamine phospholipase D.

NLRP3. Nucleotide oligomerization domain (Nod)-like receptor protein.

NR1H2. Nuclear receptor subfamily 1 group H member 2.

NUGO. Organización de Genómica Nutritional

OLR1. Oxidized low-density lipoprotein [lectin-like] receptor 1.

P4HB. Prolyl 4-hydroxylase subunit beta.

PAI1. Plasminogen activator inhibitor-1.

PFK. Phospho- fructokinase.

PGC1 α y **PGC1 β** . Peroxisome proliferator-activated receptor-coactivators.

PLIN. Perilipin.

PPAR α , **PPAR δ** y **PPAR γ** . Peroxisome proliferator-activated receptors.

PTGDS. Prostaglandin D2 synthase.

PUFA. Ácidos grasos poliinsaturados.

RBP4. Retinol binding protein-4.

RETN. Resistin.

RGS2. Regulator of G-protein signaling 2.

rRNA. ARN ribosómico.

SERPINA1. Serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 anti- proteinase, antitrypsin), member 1.

SERPINE1. Serpin peptidase inhibitor, clade E, nexin, plasminogen activator inhibitor type 1.

SIRT1. Sirtuin 1.

SNP. Polimorfismos de un solo nucleótido.

SOD. Superoxide dismutase.

SREBP1. Sterol regulatory element-binding protein 1.

sXbp-1. Spliced X-box-binding protein-1.

TNF. Tumor necrosis factor.

tRNA. ARN de transferencia

UCP2. Energy dissipation uncoupling protein 2.

VIM. Vimentin.

I. INTRODUCCIÓN

La nutriología ha ido evolucionando, hoy en día es de gran importancia para evaluar el estado nutricional de una población, los avances tecnológicos, en conjunto con el esfuerzo de investigadores y académicos expertos en la materia, permiten analizar una nueva mirada a la nutriología y a la importancia de ésta a nivel molecular. La nutrigenómica se encarga de estudiar los mecanismos de acción de los nutrientes a nivel molecular, desarrollar intervenciones dietarias basadas en evidencias científicas con el objetivo de restablecer la salud y el peso adecuado, la prevención de enfermedades relacionadas con la alimentación e incrementar la efectividad de una terapia sobre una enfermedad ya existente. La nutrigenética, estudia el efecto de las variaciones en el DNA de una población o individuo, sobre la absorción, utilización o tolerancia a un alimento o nutriente específico. Actualmente ambas se utilizan como herramientas para el control de enfermedades relacionadas con la alimentación.

Los efectos de un nutriente repercuten en toda la vía de expresión génica: DNA (variantes genéticas), RNA (transcriptómica, efecto en la expresión de ciertos genes), en la producción de diferentes proteínas (proteómica), e inclusive en la formación de metabolitos (metabolómica). Los nutrientes actúan como señales que interactúan con factores de transcripción en el interior de la célula, y que a su vez se unirá a regiones específicas del DNA, e inducir genes específicos para la producción de una proteína (receptores, lipoproteínas o enzimas). Cada individuo tiene los mismos genes con variantes genéticas. Estas variaciones son las que distinguen a una persona de otra, y se denominan polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs, los cuales modifican la absorción, el metabolismo a la utilización e inclusive la tolerancia a los alimentos. Es por ello que no se ve la misma respuesta en todos los individuos después de un tratamiento dietario. En este trabajo se muestra la importancia que tiene la nutrigenómica y nutrigenética en la prevención y tratamiento de enfermedades que tiene que ver con los alimentos y por consecuencia con los nutrientes y los genes.

II. OBJETIVO GENERAL

Mostrar las bases y las aplicaciones de la nutrigenómica y nutrigenética para la prevención y tratamiento de enfermedades, conociendo las interacciones entre el genoma y los nutrimentos a nivel molecular para identificar las diferentes respuestas a un nutrimento o una dieta.

CAPITULO 1. GENÉTICA Y NUTRICIÓN

1.1. Definición de Nutrigenómica y Nutrigenética

La alimentación es, de todos los factores ambientales, el más importante a la hora de sufrir enfermedades. Así, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, el cáncer y la diabetes son responsables de 35 millones de muertes al año en todo el mundo. Una elevada proporción de las patologías podrían ser evitadas con una dieta adecuada y un aumento del consumo de alimentos beneficiosos para la salud, como las frutas y las verduras. En años recientes, a partir de excelentes modelos experimentales, se ha observado que existe una maquinaria compleja que controla de manera estrecha la regulación de la expresión génica y la función de los genes y sus productos. De hecho, los datos experimentales muestran a qué grado esta maquinaria es influenciada por factores endógenos y exógenos (De Lorenzo y col., 2012).

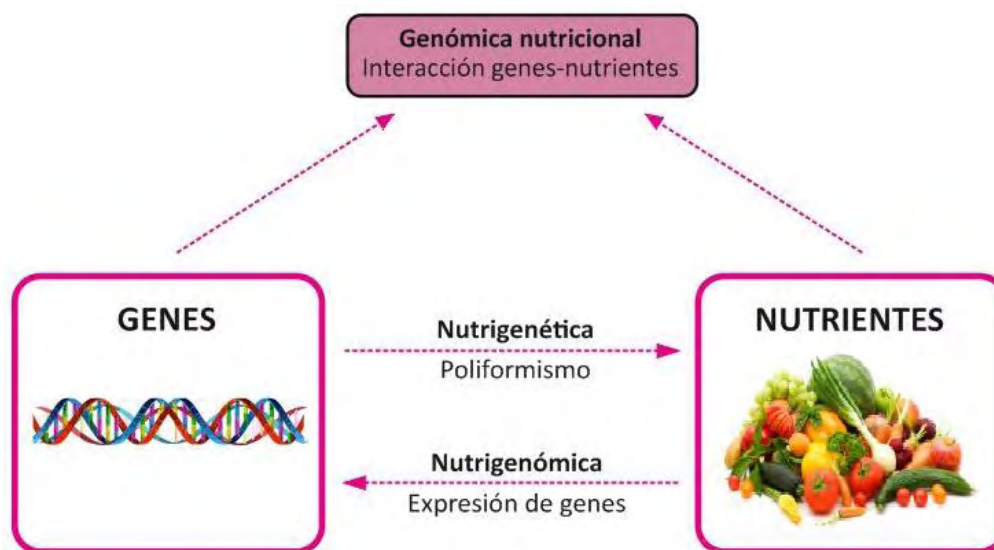


Figura 1. La Nutrigenómica se divide en Nutrigenómica y Nutrigenética (De Lorenzo, 2012).

La interacción entre nutrición y genes puede separarse en dos dimensiones: el impacto de los factores nutrimentales en la regulación y expresión de los genes, que se resume por el término "nutrigenómica", y el hecho de que las variantes genéticas predefinen los requerimientos y tolerancia nutrimentales bajo situaciones

fisiológicas y fisiopatológicas particulares, esta intervención ahora se denomina “nutrigenética” (Ruemmele, 2012).

Actualmente, la Genómica Nutrimental puede subdividirse en dos partes (Figura 1), definidas por objetivos de conocimiento claramente distintos:

- La Nutrigenómica, que estudia cómo los nutrientes de la dieta influyen en la homeostasis celular, alterando la expresión génica y la producción de proteínas o metabolitos.
- La Nutrigenética, que analiza cómo las distintas variantes del genoma humano influyen en la respuesta del organismo a los nutrientes, y cómo aumentan o disminuyen el riesgo a padecer enfermedades relacionadas con la nutrición.

1.2. La estructura del ADN

La mayor parte del ADN se encuentra en el interior del núcleo de una célula, donde forma los cromosomas. Los cromosomas contienen proteínas llamadas histonas que se unen al ADN. El ADN se compone de cuatro componentes básicos que se llaman nucleótidos: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). Los nucleótidos se unen entre sí (A con T y G con C) para formar enlaces químicos llamados pares de bases, que conectan las dos cadenas de ADN (Oliva y col., 2008). La unidad básica de información es el gen, este se define como una región del DNA cuya secuencia de bases contiene información para dar lugar a una unidad transcripcional con sus diversas secuencias reguladoras asociadas (James y col., 2008). (Figura 2).

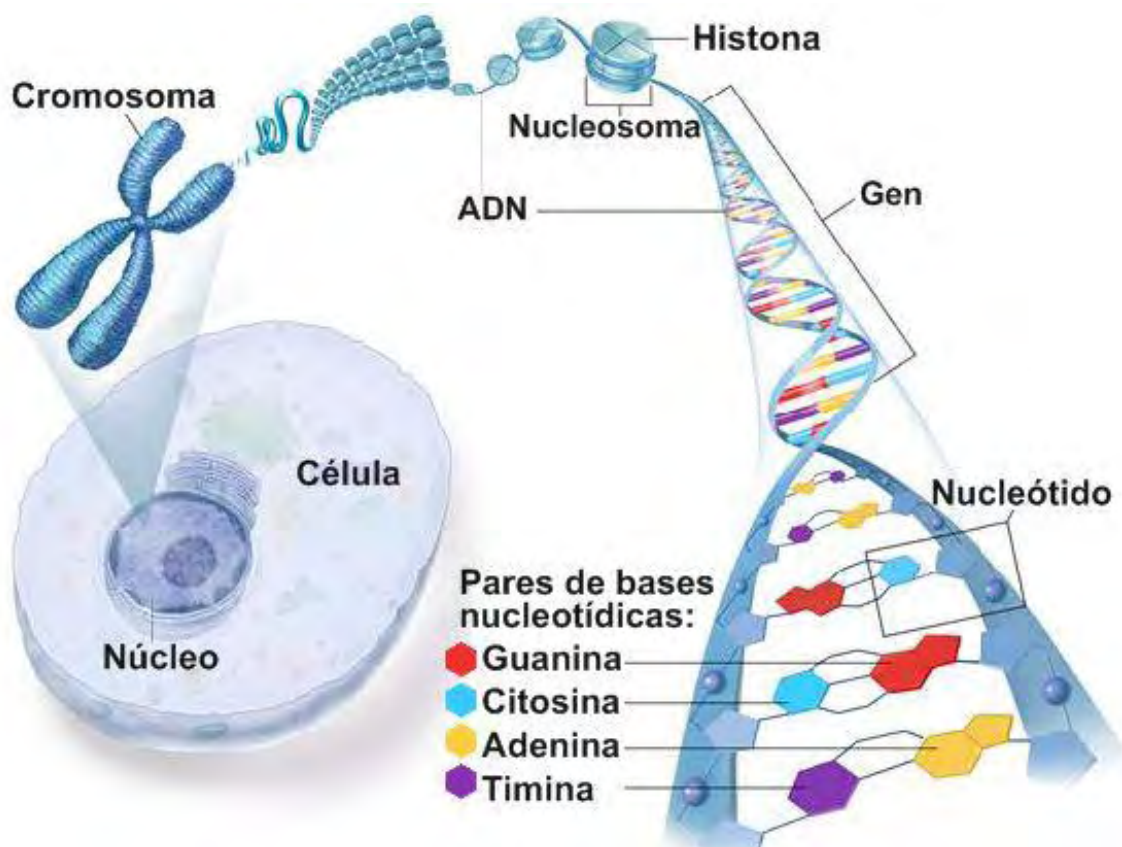


Figura 2. Estructura del ADN (James y col., 2008).

La genética es la ciencia que se ocupa del estudio de la variación y de la herencia de todos los organismos vivos (Oliva y col., 2008).

Mientras que la genómica es el campo de la ciencia que estudia todos los aspectos estructurales y funcionales de los genomas de diferentes especies, Su objetivo principal es determinar las secuencias nucleotídicas completas del DNA (Passarge, 2010).

1.3. Fenotipo y genotipo

El fenotipo es lo que se observa en los individuos. El genotipo es lo que un individuo hereda. El fenotipo depende de qué se hereda (genotipo) y de la influencia del ambiente (en sentido amplio incluyendo dieta, tóxicos, fármacos, elementos físicos y entorno social). En el caso de características patológicas o de enfermedad, el fenotipo es el conjunto de síntomas y signos característicos (Oliva y col., 2008).

La aparición de algunas enfermedades depende exclusivamente del genotipo, de tal forma que el ambiente no interviene en su aparición. Un rasgo observado se denomina fenotipo, éste puede ser una enfermedad, un grupo sanguíneo, una variante proteínica o cualquier atributo determinado por observación. El fenotipo depende en gran medida del método y la precisión de las observaciones. El genotipo se refiere a la información genética en la que se basa el fenotipo (Passarge, 2010).

1.4. Polimorfismos (SNPs) y mutaciones

De los 3 mil millones de pares de bases del ADN humano, el 99.9% de las secuencias de ADN son idénticas, sin embargo esas diferencias entre los distintos individuos tienen una elevada significación biológica y son las que determinan las diferencias fenotípicas (Muñoz, 2012).

La forma más común de variabilidad genética son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés “Single Nucleotide Polymorphism”) que hacen referencia a la variación que afecta a un solo nucleótido en la secuencia de ADN entre los individuos de una población. Este tipo de variaciones debe ocurrir en al menos un 1% de la población para considerarse como un SNP (Figura 3), Sin embargo, generalmente también se consideran SNP los cambios en unos cuantos nucleótidos, además de pequeñas inserciones y expansiones, que incluyen pequeñas secuencias de nucleótidos que se repiten, pérdidas de bases o cambios de posición (Fernandez, 2008).

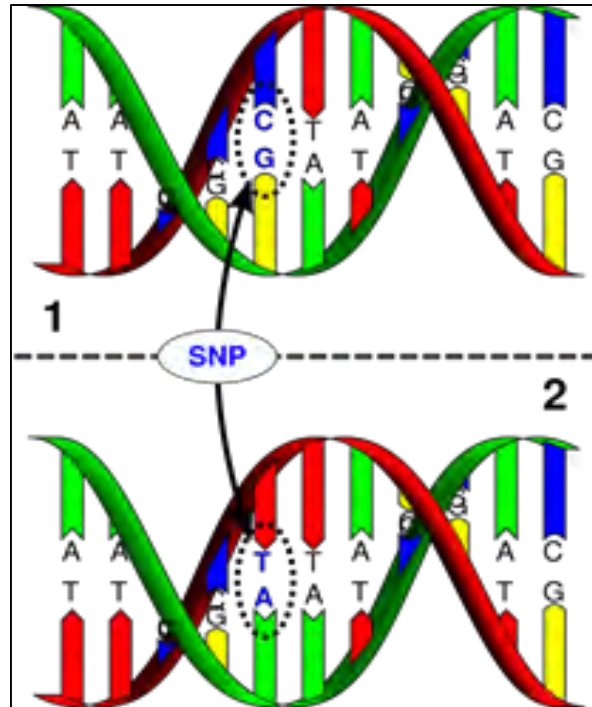


Figura 3. Polimorfismos de un Solo Nucleótido (SNP) (Fernández, 2008).

Existe una confusión al caracterizar las distintas variantes genéticas identificadas en diversos estudios como SNPs o mutaciones. Las mutaciones implican algún cambio en el material genético, que puede ir desde un simple nucleótido a una pérdida importante del material genético, por tanto engloban también a los SNPs. Las mutaciones son consideradas patológicas o anormales, mientras que los SNP se pueden considerar variaciones normales en la secuencia del ADN entre unos individuos y otros. Se podría decir que la mayoría de los SNP proceden de mutaciones silentes, representando más del 90% de todas las variaciones genómicas humanas. Éstos aparecen cada 100 a 300 bases de promedio, estimándose que el genoma humano contiene alrededor de 10 millones de SNPs (Muñoz, 2012).

Para evitar este tipo de confusiones, algunos autores utilizan el término “variante alélica” para referirse a la alteración de la secuencia normal de un gen sin tener en cuenta el número de nucleótidos alterados, su frecuencia ni su asociación fenotípica, refiriéndose a las variantes alélicas patológicas como mutaciones. El desafío de la investigación actual parece encaminado a detectar esas variantes

alélicas clave que pueden ser sensibles al efecto de un componente dietético determinado, alterando la respuesta metabólica de un individuo para determinar el impacto de su variación sobre salud y enfermedad. Una parte importante del conocimiento actual que relaciona la ingesta dietética con el fenotipo y el riesgo de sufrir enfermedades deriva de estudios poblacionales basados en la detección de un gen o variantes alélicas y su interrelación con otros genes, nutrientes y la aparición de la enfermedad (Oliva y col, 2008).

Esto ha llevado a la clasificación de las enfermedades, desde este punto de vista, como enfermedades monogénicas, cuando están determinadas por un solo gen (fenilcetonuria, intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca, hipercolesterolemia, entre otras), o como multifactoriales, cuando su expresión está determinada por una combinación de varios genes y otros factores ambientales (enfermedades cardiovasculares, cáncer, osteoporosis, enfermedades neuronales, entre otras). Las pruebas sobre las interacciones gen-dieta para enfermedades multifactoriales como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son abundantes y muy prometedoras. Los investigadores creen que a lo largo de esta década se conseguirá un alto grado de comprensión de estas interrelaciones, aunque parece indiscutible que para obtener datos aplicables a la población, éstos deben ser aún validados por más datos científicos sólidos (Sanhueza y col., 2012).

1.5. Polimorfismos y nutrigenética

El estudio de las variaciones genéticas entre individuos y su respuesta a nutrientes particulares, aunque consuman la misma dieta, ha sido motivo de análisis en tanto ocurre por efecto de los polimorfismos. Éstos implican la diferencia en la secuencia de bases del DNA (variación presente en por lo menos 1% de la población). El más común es el de un sólo nucleótido (SNPs) (Pérez y col., 2005). Los polimorfismos pueden surgir por una mutación que involucra el cambio en la base de un nucleótido hasta variantes que involucran centenares de bases, sea por pérdida o inserción. Este fenómeno ocurre con bastante frecuencia en rangos que se observan en uno de cada 1000, a uno en cada 100 a 300 bases. Por lo anterior se plantea que el genoma humano contiene alrededor de diez millones de SNPs (Corella y col., 2005).

Cabe advertir, que las mutaciones en general se perciben como anormales o patológicas, sin embargo, los SNPs se consideran normales entre los individuos y se podría apuntar que son fenómenos silentes. Es importante advertir que la detección o el análisis de todos los SNPs de un sujeto, es una tarea difícil, pero la naturaleza aporta una ventaja, por ello se ha podido observar que los polimorfismos cercanos en la secuencia del DNA de un gen, se heredan juntos (haplotipo) y que la mayor parte de las regiones cromosómicas sólo contiene algunos de estos haplotipos comunes, lo cual facilita su estudio (Martí y col., 2005). Como ejemplo de los polimorfismos más estudiados, se puede mencionar el ácido fólico, este nutrimento tiene una amplia campaña para su consumo, en particular para las mujeres embarazadas. Se ha estudiado (Gibney y col., 2004), esta relación en la región sub-sahariana de África en donde se ha detectado una baja presencia del polimorfismo asociado, en tanto aumenta en sujetos caucásicos y presenta alta frecuencia en italianos e hispanos, como se ha observado en México. El polimorfismo asociado es el C677T que presenta un cambio en las bases moleculares de citosina a timina, lo cual genera otro cambio pero en la estructura enzimática, particularmente de alanina por valina (A222V). Lo anterior da lugar a que la enzima participante, MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) sea una enzima más termolábil y con una disminución (50%) en su actividad. Se ha observado que esta variante específica termolábil, propicia una deficiencia parcial en un 5 a 30% de la población normal. Se ha reconocido una forma homocigótica (TT) y otra heterocigótica (CT), lo cual implica susceptibilidad para los sujetos que portan estas formas génicas, las cuales se asocian con el consumo de algunos nutrimentos como folatos, vitaminas B12 (cianocobalamina), y B6 (piridoxina) (Pérez y col., 2005). El C677T propicia la reducción significativa de las concentraciones de folato en los glóbulos rojos y en el plasma de mujeres en general, y en mujeres embarazadas (TT homocigotos) se observa una disminución mayor de estos niveles de folato. El problema se asocia con una reducción en la actividad enzimática y el incremento del amino ácido homocisteína en uno de los pasos metabólicos, lo cual puede conducir a defectos de los tubos neurales y problemas cardiovasculares. Una alta concentración de la homocisteína tiene un

efecto tóxico sobre el endotelio de las arterias y puede causar lesión aterosclerótica (Estévez y col., 2007).

En un estudio con mujeres sanas, el 8.3% de embarazadas y el 12.9% de no embarazadas fueron positivas al C677T y presentaron niveles de folatos en eritrocitos, significativamente menores a los sujetos sin este polimorfismo. Un 5% a 15% de la población general son homocigotos para el polimorfismo, mencionado, por lo que se recomienda un aumento de folato en la dieta (Simopoulos, 2002).

Las enzimas involucradas son la metionina sintetasa que convierte la homocisteína a metionina y la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) mencionada antes, que propicia la conversión del 5,10 metilentetrahidrofolato a 5-metilentetrahidrofolato. En este proceso se requiere vitamina B12 que actuará en el paso de remetilación de homocisteína a metionina, como se observa en la figura 4.

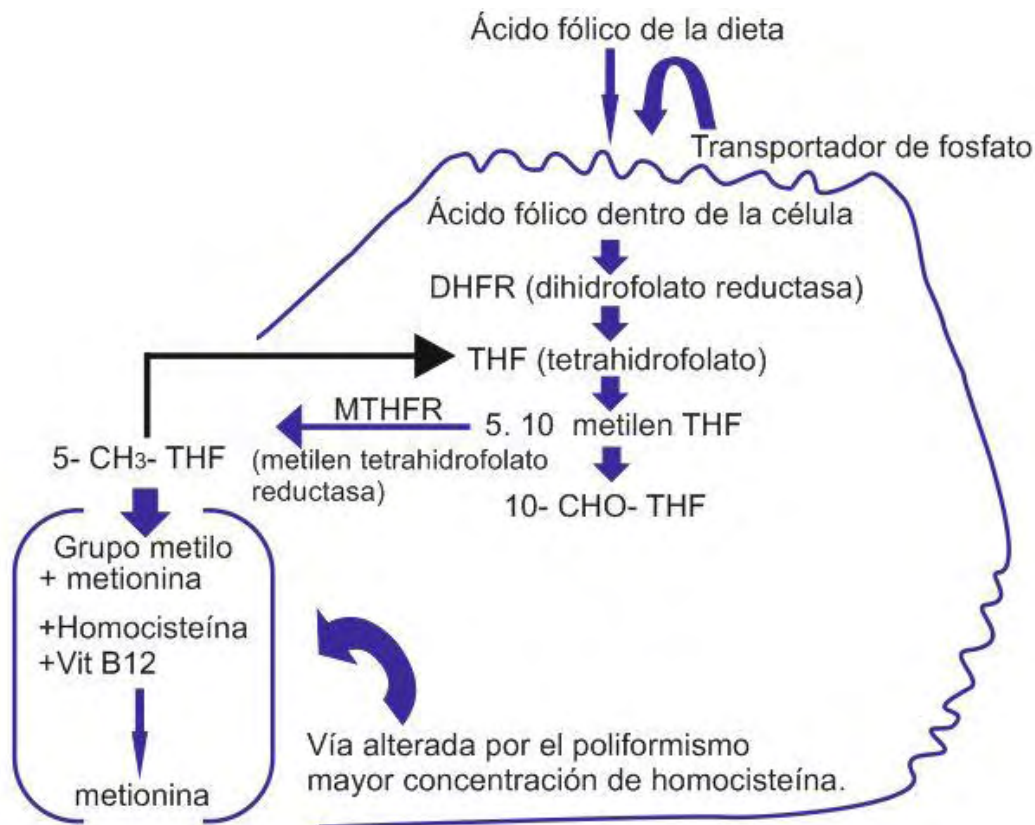


Figura 4. Efecto del polimorfismo C677T en la vía metabólica del ácido fólico (Martí y col., 2005).

1.6. El Epigenoma

La expresión de los genes sigue una secuencia conocida como el “dogma central de la biología molecular”. En ella se observa la relación de la expresión génica con las disciplinas “ómicas” generadas en el último tiempo. El medio ambiente puede actuar en tres niveles: sobre el DNA, sobre los RNAs y sobre las proteínas, con implicaciones en un rasgo genético visible. Estos eventos pueden modificar el fenotipo, con cambios a nivel de la cromatina que pueden implicar que se “remodele” o se “reprograme” la expresión de determinados genes y donde ciertas regiones de los cromosomas se comportan como silenciadoras o estimuladoras, las que pueden ser modificadas tempranamente en la vida (Nafee y col., 2008). Así, se ha demostrado que la ingestión de colina, metionina y de folatos, modifica la metilación de histonas del DNA y que puede influir en el peso de nacimiento (Killian y col., 2000). Estos cambios no genéticos, o epigenéticos, los experimentan especialmente la histona H3 y la cohesina, una proteína que mantiene la integridad del cromosoma. Esto contribuye a la diversidad de fenotipos observados en los diferentes tipos de células humanas. Se han descrito más de 100 distintas modificaciones de las histonas, lo que ha llevado a proponer la hipótesis sobre el “código de las histonas” (Blossey, 2006).

Las marcas epigenéticas que ocurren en forma individual tienen efectos aditivos y sus modificaciones contribuyen a la estabilidad del genoma. Un cambio epigenético común es la metilación de las citosinas del DNA, catalizada por las enzimas DNA metiltransferasas. Las metilaciones anormales del DNA producen numerosos trastornos, que van desde el lupus eritematoso sistémico a la esquizofrenia (Abraham y col., 2004). Otro cambio epigenético con remodelación de la cromatina, incluye la acetilación, fosforilación, ubiquitinización y ADP ribosilación de las histonas, lo que modifica el acceso a la maquinaria de transcripción (Nafee y col., 2008). Un ejemplo, es el efecto epigenético que el medio ambiente produce sobre la glándula mamaria de vacas productoras de leche y que aumenta su producción (Singh y col., 2010).

Otras modificaciones epigenéticas son realizadas por RNAs no codificantes (conocidos como microRNAs o miRNA) que se estima regulan el 30% del genoma humano. La dieta contiene componentes que modifican la formación de miRNAs específicos los que pueden bloquear o inducir un crecimiento canceroso. El fitoestrógeno genisteína, un polifenol abundante en la soya aumenta los niveles de miRNA y con ello un efecto anticarcinogénico en los tejidos (Banerjee y col., 2008). El ácido retinoico, presente en diferentes verduras, tiene efectos anticarcinogénicos al disminuir miRNAs que son inductores de procesos tumorales (Weiss y col., 2009). Ciertos miRNA disminuyen en presencia de folatos y se sobre expresan en ausencia de estos siendo responsables de producir células de la línea leucémica (Sainé y col., 2010).

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, los SNPs producirían 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. Sin embargo no ha sido así, y eso es debido a que no sólo los cambios en la secuencia de ADN influyen en el fenotipo (Oliva y col., 2008).

También las modificaciones epigenéticas pueden afectar al fenotipo, pero no lo hacen a través de cambios en la proteína derivada de una secuencia de ADN, como lo hacen los SNPs sino a través de alteraciones del ADN que no implican la modificación de su secuencia de bases nucleotídicas. Los cambios epigenéticos se definen como 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).

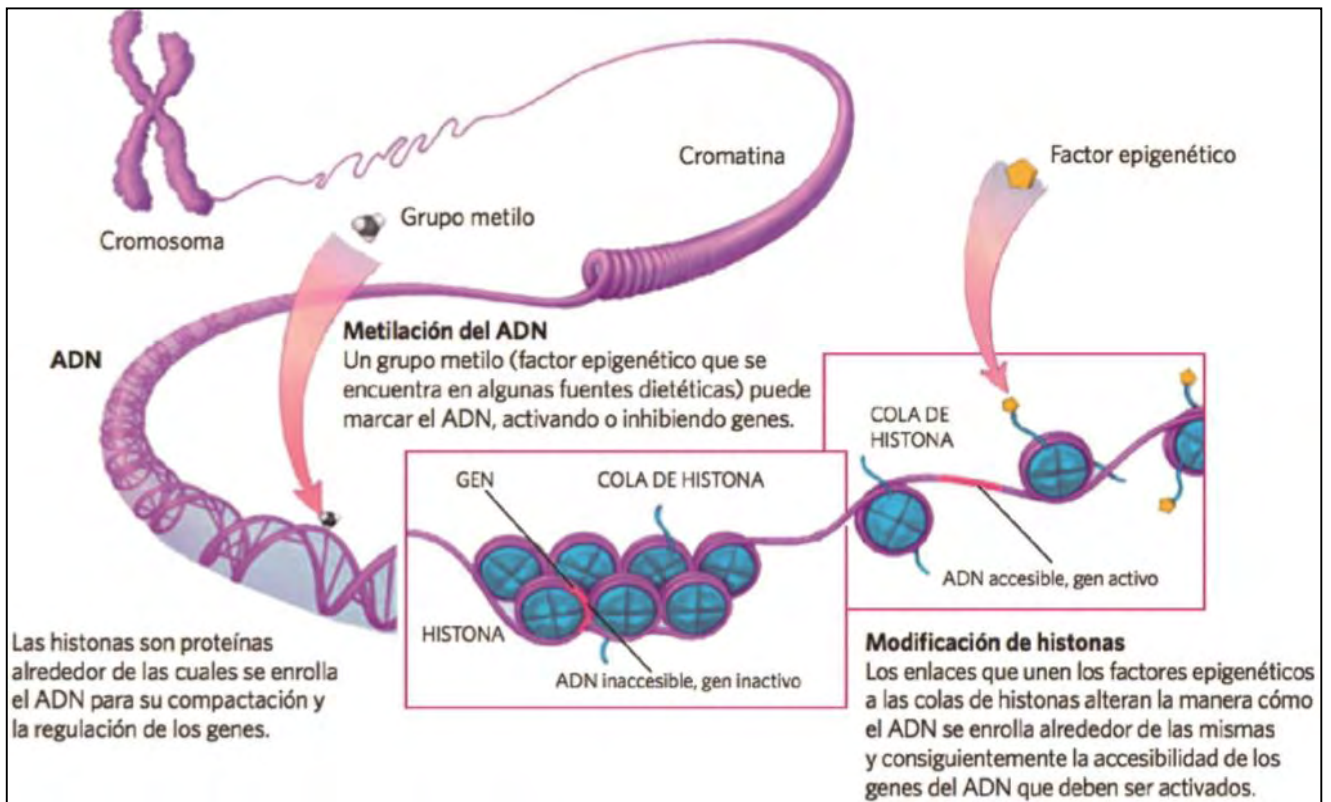


Figura 5. Mecanismos epigenéticos: A- Metilación del ADN, B- Modificación de histonas (De Lorenzo, 2012).

Otros mecanismos descritos son los complejos de remodelación de la cromatina dependientes de ATP, los complejos de proteínas tipo Polycomb/Trithorax y la silenciamiento génica mediada por ARN no codificante (microARN) (Feito, 1999). 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 se debe hacer sería no sólo qué variantes genéticas de riesgo tiene una persona, sino

también qué genes o qué variantes se encuentran activados o silenciados por cambios epigenéticos, los cuales son potencialmente reversibles, al contrario de las mutaciones sobre el ADN (Ley, 2006).

El objetivo en los próximos años es por lo tanto identificar los factores ambientales (entre ellos los factores nutrimentales) que modifican las marcas epigenéticas, así como las dosis necesarias en las diferentes etapas de la vida, con el fin de personalizar la nutrición y reducir así la probabilidad de padecer enfermedades a través del cambio de las marcas epigenéticas. Algunos ejemplos de compuestos epigenéticamente activos son aquellos que afectan a las enzimas implicadas en la creación y borrado de marcas epigenéticas. Por ejemplo, algunos polifenoles como la genisteína de la soya y la epigallocatequina 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 deacetilasas (HDAC, modificadores de histonas) (Nafee y col., 2008).

Los efectos de estos componentes bioactivos en frutas y verduras, a nivel de la maquinaria de programación epigenética, explica la asociación observada entre su consumo y la disminución del riesgo de padecer varios tipos de cáncer. Probablemente reducen la hipermetilación y la consiguiente inactivación que se observa en genes supresores de tumores (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 (Arumugam y col., 2011).

1.7. El Metagenóma

El microbiota humano puede llegar a constituir del 40 al 50% del volumen de la materia presente en el tracto digestivo, con importantes efectos a nivel nutrimentales, fisiológico e inmunomodulador. Sin embargo, todavía es muy básica la información metabólica disponible en relación al tipo de microbiota, y no se

conocen todas las especies y cepas bacterianas presentes en el intestino humano. En un importante estudio en 2006, el grupo liderado por Jeffrey Gordon encontró una asociación significativa entre la composición del microbiota y la obesidad en humanos. El descubrimiento de que la obesidad podría tener un componente microbiano tuvo un gran impacto por sus claras implicaciones terapéuticas. En 2004 se encontró que al trasplantar la microbiota de ratones normales a ratones mantenidos en un ambiente estéril, éstos últimos incrementaban su grasa corporal sin un aumento de su ingesta energética. La explicación se apoya en que la microbiota ayuda digerir nutrimentos que el organismo no es capaz de hacerlo. Por lo tanto, la presencia de una nueva microbiota desarrollada 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. Las diferencias en la microbiota de ratones genéticamente obesos frente a los no obesos se centraban en los dos géneros principales de bacterias de la microbiota: las *Firmicutes* y las *Bacteroidetes*. Así, los ratones obesos tenían hasta un 50% menos de *Bacteroidetes*, 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* que las no obesas (Ley, 2006).

Aunque las diferencias interindividuales en la microbiota intestinal pueden proceder de seguir durante años diferentes tipos de dietas (especialmente en relación con fibra, polisacáridos y grasas), la respuesta de la microbiota a los cambios en la dieta también varía entre los diferentes individuos. Por ello, diversos estudios abordan la optimización del enterotipo individual a través de la ingesta de pre y probióticos según los requerimientos nutrimentales individuales determinados por el genoma y el epigenoma (Flint, 2012).

Con la aparición de las nuevas técnicas de secuenciación de ADN, han caracterizado y estudiado las diferentes especies presentes, así como su efecto en nuestra salud. Uno de los primeros estudios realizados con este tipo de aproximación (Arumugam y col., 2011) reveló que, a pesar de la gran diversidad existente en las especies de microorganismos que pueden estar presentes en el

microbiota, y por tanto la gran diversidad potencial de microbiotas posibles, existen sólo tres grandes grupos de microbiotas (denominados enterotipos) determinados por un conjunto de géneros que caracterizan cada uno de estos enterotipos: los *Firmicutes* (40%), *Bacteroidetes* (20%) y *Actinobacterias* (5%). 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. Así, cada enterotipo puede caracterizarse no sólo por sus requerimientos nutrimentales óptimos, sino también por los subproductos que sintetiza y que son utilizables por humano (Beaglehole y col., 2010).

Las bacterias del enterotipo 1, caracterizado por la presencia de *Bacteroides*, obtienen su energía principalmente de la fermentación de hidratos de carbono y proteínas, sobre todo polisacáridos de origen vegetal. En relación a la síntesis de vitaminas, son más efectivas comparadas con los otros enterotipos al sintetizar biotina (vitamina B₇), riboflavina (vitamina B₂), pantotenato (vitamina B₅) y ácido ascórbico (vitamina C).

El enterotipo 2, rico en *Prevotella*, degrada mucinas, glicoproteínas constituyentes de la biopelícula mucosa que rodea la pared del tracto digestivo, y sintetizan vitamina B₁ y ácido fólico (vitamina B₉).

Finalmente, el enterotipo 3, el más frecuente, caracterizado por el género *Ruminococcus*, además de 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 diferencias metabólicas entre enterotipos, 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 microbiota personal. Un siguiente paso sería la optimización del enterotipo individual a través de la ingesta de pre y probióticos, según los

requerimientos nutrimentales individuales, determinados por el genoma y el epigenoma (Jenuwein, 2001).

1.8. Impacto de la dieta en la salud

Existe una fuerte interacción entre los nutrimentos, la expresión de genes, la variabilidad génica y la salud, por esto es de gran importancia tomar en cuenta que nuestra variabilidad genética tiene un efecto sobre como el organismo responde ante el consumo de distintos grupos de alimentos. A pesar de la dificultad del estudio del genoma y la dieta, cada día se va avanzando en estos descubrimientos, no solo desde la disciplina denominada genómica, sino desde todas las demás ómicas (Sanhueza y col., 2012).

Numerosos estudios demuestran que la dieta es un factor ambiental clave que está afectando la incidencia de diversas enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Entre las principales enfermedades crónicas degenerativas que afectan a la población mexicana se encuentran la obesidad, la enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes y cáncer, entre otras. Las ECNT son consideradas enfermedades complejas, es decir, existe la participación de factores genéticos y ambientales que interactúan a través de la vida, desde la etapa fetal hasta la edad adulta (Beaglehole y col., 2010).

Por lo tanto, en este contexto el ambiente incluye factores de protección y de riesgo asociados al desarrollo de enfermedades. Dentro de estos factores ambientales, tales como la alimentación, el tabaco, la contaminación ambiental y el sedentarismo juegan un papel central. La pérdida de la biodiversidad en los organismos causa deficiencia en micronutrimentos y vitaminas; esto se relaciona con el desarrollo de ECNT (Narayan y col., 2010).

Los resultados del proyecto del genoma humano fueron el punto de partida de grandes avances técnicos, metodológicos y conceptuales en la ciencia de la genética. El DNA es una molécula compleja que presenta diversas interacciones dinámicas consigo misma y con otros componentes del entorno celular. Asimismo,

se sabe que el RNA es una molécula fundamental para el entendimiento de las características del organismo y de la respuesta de este a los estímulos del medioambiente. Además, los mecanismos epigenéticos conjugan todos los eventos moleculares que determinan cuáles serán los rasgos anatómicos, fisiológicos, metabólicos, particulares de una entidad biológica definida. Todos los aspectos mencionados antes ofrecen la oportunidad de estudiar el conjunto de interacciones existentes entre el genoma y la dieta, lo cual es muy relevante dado que la ingesta de alimentos o de los componentes contenidos o derivados de los mismos es uno de los factores del entorno más importante a los que está expuesto un individuo a lo largo de su vida, puesto que es capaz de condicionar positiva o negativamente el estado de salud (Vargas, 2016).

1.9. Variabilidad genética e impacto a la salud

Aunque las recomendaciones nutrimentales son generales, se sabe desde hace décadas que la respuesta a cambios en los hábitos nutrimentales es muy variable entre personas; hiporespondedores, hiperrespondedores y esto da por último diferentes fenotipos. Por ejemplo, frente a una intervención nutrimental para, reducir los niveles de colesterol en suero, existen individuos hiporespondedores, normorespondedores e hiperrespondedores, según su respuesta a los cambios en la dieta (Martijn y col., 1986).

En la Figura 6 se representa una simulación (basada en datos reales) de los cambios en el colesterol total que experimentarían 40 personas tras una intervención nutrimental, suponiendo una distribución normal (con una media de -10 mg/dl y una desviación típica de 20 mg/dl) de los valores obtenidos. 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 (De Lorenzo, 2012).

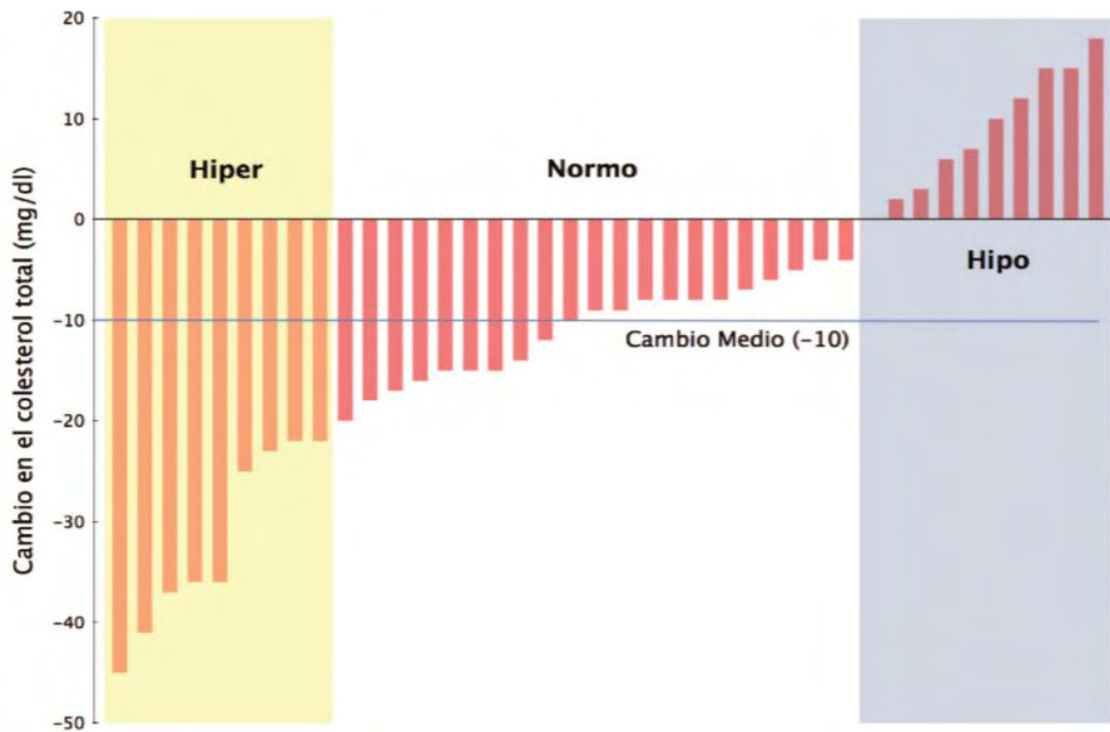


Figura 6. Simulación de los valores de cambio en los niveles de colesterol tras una intervención nutrimental (De Lorenzo, 2012).

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 normorrespondedores), mientras que existe un porcentaje no despreciable de individuos que presentan una disminución muy elevada en los niveles de colesterol (individuos hiperrespondedores, 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 nutrimental.

En este ejemplo se presenta una gran variación en la respuesta, y se clasifican en: hiperrespondedores, hiporrespondedores y normorrespondedores. Aunque desde un punto de vista social se podría considerar como buena la intervención nutrimental (que como media reduce en -10 mg/dl los niveles de colesterol en sangre), sin embargo, 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 (hiperrespondedores y normorrespondedores, con reducciones que oscilan entre los -4/-45 mg/dl). Pero en el 25% restante (hiporrespondedores), los niveles de colesterol total no sólo no han bajado, sino que incluso han aumentado.

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). 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. Éstas y otras diferencias, como por ejemplo las estructurales o las epigenéticas, son las que en parte explican la heterogeneidad en la respuesta humana a la dieta (Lander y col., 2001).

Otro ejemplo de la interacción entre la diversidad del genoma y los nutrientes es el descrito por Mattei y col., 2009, 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 para la sistólica y 60/80 para la diastólica (Jenuwein, 2001). 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. Se habla de hipertensión cuando se detectan valores de presión arterial por encima de 140/90.

Mattei y col., 2009, 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. De hecho, la estrategia más habitual hasta ahora para personas hipertensas es una dieta equilibrada y moderada. Normalmente se recomienda que la grasa de la dieta no supere el 30% del total de nutrientes.

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

- Las recomendaciones nutrimentales 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 la variación genética es una de las principales fuentes de diferencias entre los individuos de una misma población, que comparten un mismo ambiente.
- Las recomendaciones nutrimentales dirigidas al individuo deberán tener en cuenta su perfil genético y ser por tanto personalizadas, para detectar aquellas excepciones a las recomendaciones generales que, de otra manera, podrían haber favorecido un estado patológico.

Los alimentos contienen diversos compuestos biológicamente activos muchos de los cuales pueden tener un potencial benéfico para la salud y, en algunos casos especiales, incluso pueden ser letales. 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. Los componentes de la dieta pueden alterar la expresión genómica de manera directa o indirecta. Así, celularmente hablando, los nutrimentos pueden actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorezcan la síntesis de receptores, metabolizarse por rutas metabólicas primarias o secundarias, y de ese modo alterar la concentración de substratos o intermediarios, influir de modo positivo o negativo en las rutas de señalización (Bourges, 2003).

1.10. De los nutrimentos a los genes

Los nutrimentos pueden regular la expresión génica a través de proteínas específicas que interactúan con el DNA o a través de modificaciones post-

transcripciones o post-tradicionales. La regulación se puede producir a nivel de los RNAm durante el procesamiento que extrae los intrones y empalma los exones (Goffeau y col., 1996). Estos efectos regulatorios resultarían de la interacción de estas moléculas con diferentes nutrientes, cuya acción final podría ser potencialmente preventiva o terapéutica. La modificación experimentada en la transcripción y que puede ser mediada por los alimentos constituye la transcriptómica, definida como la disciplina que se ocupa de detectar el patrón de expresión de los diversos RNAm que conforman la información del genoma (Mizoguchi y col., 2008).

1.11. Nutrientes, genes y enfermedades

Muchas enfermedades tienen relación con la respuesta de los genes al exceso o a la falta de uno o varios determinados nutrientes. Así, las malformaciones del tubo neural se deben a una dieta materna deficiente en ácido fólico, vitamina B₁₂, Zn, también a hipervitaminosis A, abusos con drogas como cocaína, anfetamina y a polimorfismos génicos como el que ocurre en el MTHFR C677T, gen de la enzima metilen-tetrahidrofolato reductasa (Godbole, 2009). En los aspectos dietéticos también se han observado roles paradójicos. Altos niveles dietarios de folatos pueden asociarse a defectos neurológicos estructurales cuando la dieta es baja en vitamina B₁₂, dado que en estas condiciones se producen elevados niveles de homocisteína (Godbole, 2009). Respecto a la obesidad, se sabe que el gen FTO (un gen asociado a la masa grasa y a la obesidad, ubicado en el cromosoma 16 en la población caucásica) afecta la masa corporal y la ingesta de alimentos tanto en niños como en adultos. Se ha demostrado polimorfismo de un sólo nucleótido del gen FTO, que se ubica preferentemente en el primer exón del RNAm.

Otro ejemplo es el de la variedad rs9939609, la más estudiada en humanos, la cual determina que los individuos homocigotos tienen menos saciedad y mayor acumulación de grasa adiposa (Rendo, 2009).

1.12. Genética de las enfermedades complejas

La base genética de la mayor parte de las enfermedades complejas humanas incluye un número relativamente elevado de genes. La mayoría de los SNPs involucrados tienen un efecto bajo sobre la enfermedad que determinan, aunque tomados en su conjunto pueden llegar a aumentar el riesgo de padecerla en un 10% hasta un 50% (siendo el efecto similar al de las variables ambientales). Muchos de los genes identificados a través de los estudios de asociación ya se conocían, pero muchos otros son nuevos y han ayudado a entender las bases metabólicas de dichas enfermedades (Tabla 1).

Tabla 1. Genética de algunas enfermedades complejas relacionadas con la nutrición (De Lorenzo, 2012).

Enfermedad	Número Marcadores	Genes y mecanismo	Referencia
Diabetes tipo 2	39 SNVs	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 y col., 2010).
Síndrome de Crohn	71 SNVs	Situados en genes relacionados con la inmunidad, autofagia y señalización celular por interleucinas.	(Franke y col., 2010).
Genética de los lípidos (LDL, HDL y triglicéridos)	95 SNVs	59 de estas 95 regiones genómicas nunca habían sido anteriormente asociadas con el metabolismo lipídico. Algunos de estos nuevos genes encontrados tienen un efecto directo en los niveles lipídicos en plasma, lo	(Teslovich y col., 2010).

		cual ha permitido identificar nuevas vías metabólicas que podrían ser diana de nuevos fármacos.	
Obesidad	7 SNVs	7 variantes asociadas al peso corporal, IMC y circunferencia de la cintura. La mayoría de ellos tienen que ver con la regulación del apetito.	(Bauer y col., 2009).

1.12.1. Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares, tienen un componente multifactorial marcado que tiende a limitar la eficacia de los tratamientos empleados actualmente. Desde un punto de vista clínico, el tratamiento actual de la enfermedad está limitado a la identificación y actuación sobre los síntomas clínicos clásicos descritos en el estudio de Framingham sobre los marcadores de riesgo cardiovascular (hipertensión, niveles elevados de lípidos sanguíneos, hábitos de tabaquismo, entre otros). Aunque existe suficiente información sobre los posibles tratamientos nutrimentales a utilizar con el fin de reducir estos marcadores de riesgo, no existe un consenso sobre las recomendaciones en las que se debería basar una dieta óptima, principalmente debido a que los efectos observados en diferentes poblaciones tienden a ser contradictorios, evidenciando la necesidad de determinar las variables individuales que predisponen a la diversidad observada en la respuesta (Ley, 2006).

De entre todas las variables que influyen en la respuesta al tratamiento nutrimental (como edad, sexo, uso de fármacos, niveles iniciales de colesterol en sangre o a la misma fase de la enfermedad), la variación genética parece ser el factor estático que mejor podría explicar las diferencias observadas en los tratamientos. Se han realizado alrededor de 74 estudios sobre el efecto de diferentes intervenciones nutrimentales en los niveles de lípidos plasmáticos y en la respuesta de las lipoproteínas a la dieta, en grupos con diferentes variantes genéticas. Como

conclusión de estos estudios, las variaciones genéticas en APOA1, APOA4, APOB y APOE parecen contribuir a la heterogeneidad en la respuesta lipídica a las intervenciones dietéticas. Todos estos genes son regulados directa o indirectamente por PPAR α y otros receptores nucleares (Martínez y col., 2003).

1.12.2. Obesidad

Se conocen muchos SNPs que parecen aumentar la probabilidad de desarrollar obesidad en determinados grupos de población. Sin embargo, se conoce menos acerca de las interacciones de algunas de esas variantes genéticas con la dieta y de las variantes entre sí.

Por ejemplo, en un estudio de Martínez y col. (2003) se observó que la variante rs1042714 del gen ADRB2 (receptor adrenérgico b2) puede ser C o G. Los individuos mutados (GG) tienden a tener mayor IMC que los no mutados aunque, eso ocurre solo si el porcentaje de energía de la dieta procedente de los hidratos de carbono es superior al 49% (De Lorenzo, 2012).

En otro estudio de 2006, se observó que todos los participantes de un estudio para combatir la obesidad disminuyeron su peso corporal una media de 9 kg tras 70 días de dieta hipoenergética (Goyenechea y col., 2006).

Se estudiaron dos SNPs en esta población: uno en el promotor del gen de la interleucina 6 (IL-6), que puede ser G o C (-174 G/C), y otro en el gen PPARG (rs1801282), que puede provocar una sustitución de una prolina por una alanina. Un año después, la mayoría de los participantes mantenía el peso perdido excepto un grupo de ellos que se caracterizaba por ser GG para el SNP de IL-6 y tener prolina en el gen PPARG. Este resultado indica que la recuperación del peso perdido no estaba ligada a una única variante genética sino que estaba asociada a la interacción entre dos SNPs (Martínez y col., 2003).

Lo anterior nos muestra que existen múltiples interacciones entre la secuencia genética y la dieta, y también entre las diversas variantes genéticas del ADN, que

influyen en el fenotipo y el desarrollo de enfermedad. La complejidad de tales interacciones requiere modernas herramientas bioinformáticas que solo ahora están empezando a ser utilizadas.

Un estudio realizado por Li y col. (2007), de un paciente que tiene dificultades para controlar sus niveles de LDL, a pesar de hacer ejercicio y haber probado varios fármacos sin éxito, tras una evaluación nutricional, se observa que su ingesta de grasas es correcta, según las recomendaciones generales. Las grasas representan el 30% del total de energía que ingiere, y se reparten entre un 5% de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), un 17% de ácidos grasos monoinsaturados y un 7% de ácidos grasos saturados. Aparentemente, no hay razones para una intervención nutricional. Sin embargo, un análisis del genoma de dicho paciente muestra que presenta una variante de la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa que le hace muy poco sensible a las estatinas, lo cual explica el reducido éxito de la intervención farmacológica. Por tanto, su opción principal para mejorar los niveles de ácidos grasos es a través de cambios en la dieta y el estilo de vida. Si se continúa el análisis de otras variantes genéticas asociadas con el metabolismo lipídico, observamos que presenta un polimorfismo en el gen APOA1, asociado a una correlación positiva entre los niveles de HDL y la ingesta de PUFA.

A partir de este ejemplo se observa lo siguiente: aumentando los niveles de PUFA en su dieta, aumentará los niveles de HDL protectores. Una tercera variante en su genoma, localizada en el gen de la lipasa hepática, ha sido asociada a un aumento de HDL si la ingesta de grasas supone menos del 30% del total de energía. Esta información proporciona una segunda recomendación sobre la cantidad de grasa total a ingerir. Con el ejemplo anterior, se observa que la Nutrigenómica permite, a través del conocimiento del genoma individual, realizar recomendaciones nutricionales no sólo cuantitativas (en el ejemplo anterior, la ingesta de energía proveniente de grasas debe representar menos del 30% de la energía total ingerida), sino también cualitativas (recomendación de aumentar la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta, frente a otros tipos de grasas). Sin embargo, y aunque es notable el avance en la investigación del diagnóstico genético

y en la prevención de las enfermedades cardiovasculares a través de la Nutrigenómica, en casos de información contradictoria no existe un acuerdo sobre el tratamiento individualizado que debe recibir el paciente.

Por ejemplo, un individuo puede presentar una variante en APOE que responda mejor a la suplementación con ácidos grasos omega-3, pero también una variante en el gen 5-LO que con dosis elevadas de ácidos grasos omega-3 le induzca un mayor grado de inflamación. Desde el punto de vista clínico resultaría difícil realizar una recomendación acertada, y en estos casos se tiende a dar prioridad a aquellas variantes sobre las que existe una mayor evidencia epidemiológica. Sin embargo, la aplicación de la Nutrigenómica basada en unos pocos y relevantes polimorfismos es ciertamente limitada. La facilidad de acceso a estudios de genoma completo (GWAS) obligará a la integración de la información proveniente de múltiples variantes. Aunque actualmente no disponemos de esta capacidad integrativa, es desde luego la aproximación más lógica, ya que nos permitiría desarrollar tratamientos nutrimentales realmente individualizados (Li y col., 2007).

CAPÍTULO 2. NUTRIGENÓMICA

2.1. Aspectos básicos

El término nutrigenómica hace referencia al campo de la ciencia que se ocupa de indagar acerca de los efectos de los nutrientes sobre la expresión génica; sin embargo, este es un concepto en constante evolución que está ampliando sus alcances. Con el fin de comprender el término, es necesario tener presente, algunos aspectos clave del proceso de expresión génica, el cual tiene como propósito la producción de moléculas de ácido ribonucleico (RNA) y péptidos/proteínas a través de los mecanismos de transcripción y traducción, respectivamente (Milke, 2012).

La transcripción parte de la molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA), cuya fuente principal en el organismo humano es el núcleo de cada una de las células, pues este almacena la información biológica primordial de la especie; sin embargo, otra fuente importante es el DNA contenido en las mitocondrias y en el microbioma de los distintos órganos corporales (Farrell, 2010).

Durante la transcripción, diversas regiones del cromosoma se descondensan (se vuelven a cromatina) simultáneamente debido a una separación temporal del DNA y las histonas, permitiendo que proteínas denominadas factores de transcripción se unan a la doble hélice del DNA, promuevan el desacoplamiento transitorio de las dos cadenas nucleotídicas y, a partir de una de ellas, estimulen la síntesis de moléculas de RNA por acción de la enzima RNA polimerasa (Li y col., 2007).

Las moléculas de RNA generadas se clasifican en ribosomal (rRNA), de transferencia (tRNA), mensajero (mRNA), los pequeños no codificantes (por ejemplo miRNAs), entre otros; estas moléculas son exportadas al citoplasma donde participan activamente en la síntesis de péptidos y/o proteínas, proceso denominado traducción. La traducción inicia con el acoplamiento de un complejo proteína-rRNA, conocido como ribosoma, a una molécula de mRNA. Una vez fijado en el mRNA, el ribosoma se mueve en tripletas de nucleótidos (codones) hasta hallar una que tenga la secuencia AUG (adenina, uracilo y citosina); a esta última

se ensambla una tripleta complementaria (anticodon) que hace parte de un tRNA específico que transporta el aminoácido metionina en uno de sus extremos. La metionina se acopla al ribosoma constituyendo el primer aminoácido de la molécula de péptido y/o proteína, a partir de esto el ribosoma se desplaza por codones sobre el mRNA, en estos se fija un número igual de anticodones, y por tanto de tRNAs; cada uno transporta uno de los 20 aminoácidos posibles que se enlazan, sucesiva y ordenadamente, a la metionina de acuerdo a la información codificada en la secuencia del mRNA (Bhagavan, 2011).

El mRNA es una versión madura de una molécula precursora denominada pre-mRNA, caracterizada por contener regiones codificantes (exones) separadas por grandes regiones no codificantes (intrones). El pre-mRNA es sometido en el núcleo celular a una serie de mecanismos complejos, principalmente la edición de bases y el corte-empalme (splicing), que tienen como fin unir los exones en una única molécula codificante, el mRNA. La importancia de este último hecho radica en que los exones de un pre-mRNA pueden ser combinados de distintas maneras para dar origen a dos o más mRNAs, cada uno de los cuales será traducido en un péptido y/o proteína determinado (Vogel y col., 2012).

El conjunto de RNAs, péptidos/proteínas y metabolitos producidos en una muestra biológica, pueden ser determinados por medio de técnicas moleculares altamente robustas tales como los microarreglos, la secuenciación de última generación, la espectrometría de masas, entre otras. La información obtenida es analizada por medio de herramientas bioinformáticas que permiten generar perfiles de expresión, identificar vías metabólicas y construir redes de interacción que establecen la identidad de las moléculas sintetizadas, el nivel de producción de cada una de ellas y las posibles relaciones funcionales entre las mismas, aspectos variables dependiendo del tipo de muestra y de los factores, intrínsecos y/o extrínsecos, a los que dicha muestra está expuesta en un momento específico del tiempo (Ritchie y col., 2015).

La definición de nutrigenómica tiene a los nutrientes como la segunda variable de interés; sin embargo, vale la pena cuestionar si es adecuado que el concepto se

restringa a estos componentes y no valore el papel de los denominados compuestos bioactivos, de los alimentos en sí mismos e incluso de los patrones alimentarios, ya que las características propias de los alimentos, así como los procesos de selección, consumo e incorporación de los mismos (o de sus componentes) en el organismo, constituyen aspectos primordiales que no deben ser ignorados (Mazzio y col., 2012).

Los aspectos anteriores dependen, por un lado, de las características y las interacciones entre los componentes que constituyen la matriz del alimento e incluso de las posibles relaciones entre las matrices de los distintos alimentos que forman parte de un tipo de alimentación. A su vez, depende también de la eficiencia de la actividad enzimática (ya sea propia o derivada de los microorganismos huésped), de los sistemas de internalización de moléculas en los enterocitos o colonocitos, de los sistemas de transporte de moléculas a nivel sanguíneo y linfático, de los sistemas de captación y señalización intracelular de las células periféricas y de la acción de las enzimas contenidas en cada una de dichas células, por mencionar algunos (McGuire y col., 2013).

Por lo tanto, se puede entender que la nutrigenómica es un campo altamente complejo, en el que mapear las respuestas de las células o tejidos que conforman el organismo a las distintas propiedades de la dieta requiere de una comprensión profunda de diversos aspectos de distintas ciencias, así como de los desarrollos tecnológicos en cada una de ellas.

2.2. Valoración dietética del paciente

La evaluación dietética desempeña un papel crucial, para detectar relaciones entre la exposición dietética y la causa de la enfermedad. La mejor estrategia que se puede adoptar para determinar la ingesta dietética se halla en el contexto de los estudios de tratamiento dietético prospectivos, llevados a cabo en condiciones altamente controladas. Sin embargo, estos estudios dietéticos bien controlados se han encontrado con limitaciones logísticas (Mosty col., 2003), entre ellas su costo, el pequeño número de participantes y la breve duración de los tratamientos.

Por ello, una parte considerable de los conocimientos que relacionan la ingesta dietética con los fenotipos y el riesgo de enfermedad deriva de estudios poblacionales que utilizan, en su mayor parte, cuestionarios dietéticos autoinformados. Los registros dietéticos, los cuestionarios relacionados con la historia dietética, los registros de 24 horas, o los cuestionarios de frecuencia dietética (CFD) son los métodos más habituales para determinar la ingesta dietética individual. Cada método tiene sus puntos fuertes y débiles (Willett, 2002).

Por ejemplo, debido a la gran cantidad de variaciones de la ingesta dietética que se dan para cada persona o en el día a día, un registro de 24 horas o un registro dietético no se consideran una estimación válida de la ingesta habitual de un individuo, esto tiene validez aunque tiene limitaciones. Hasta la fecha, el CFD es el método de evaluación dietética más utilizado en los estudios a gran escala, principalmente porque es fácil de aplicar y menos costoso que otros métodos de evaluación dietética, y porque proporciona una estimación rápida de la ingesta habitual. En cualquier caso, estudios recientes destacan la baja correlación de este método con otros que utilizan medidas de la ingesta más directas, tales como biomarcadores relevantes, estudios metabólicos, y registros dietéticos (Schaefer y col., 2000).

Esta información sugiere que el impacto del error en la medición que presentan algunos instrumentos de evaluación dietética sobre la interpretación de los estudios nutrimentales podría ser mayor de lo que previamente se había estimado. Pero la influencia de estos errores depende del diseño epidemiológico específico y de su correspondiente hipótesis. Por esto, es fundamental demostrar la reproducibilidad y la validez de cualquier cuestionario antes de que se aplique a un nuevo estudio. Recientemente, algunos estudios han empezado a poner en práctica el procedimiento de calibración. La calibración regresiva es una nueva técnica que utiliza un subestudio de calibración para proporcionar información sobre los errores y corregir los resultados del estudio principal. Corrige los sesgos de dilución de la atenuación y la regresión en estimaciones de riesgo relativo, dependiendo de la

correlación del CFD con diferentes métodos complementarios para medir la verdadera ingesta dietética (Fraser, 2003).

Otro aspecto a considerar en los estudios epidemiológicos es determinar cuál es la información dietética relevante, o bien, si deben seguirse pautas dietéticas. La composición de los alimentos es determinada a partir de datos alimenticios. Por ello, se necesitan bases de datos de composición alimenticia adecuadas, con datos nutritivos válidos, para convertir la información sobre la ingesta dietética en datos sobre la ingesta nutrimental. Además, es conveniente considerar los métodos de preparación de los alimentos y la forma de cocinarlos ya que pueden afectar el contenido nutrimental final de los platillos (Jacobs y col., 2003).

Jacobs y col. (2003) propusieron la metodología de investigación complementaria, en la que el estudio de los alimentos, de las pautas alimentarias y de los nutrimentos individuales son considerados de manera conjunta. Esta metodología podría ser de utilidad en genómica nutrimental, actualmente está siendo usada en estudios que todavía no han concluido, entre ellos el Framingham Heart Study, en el que la ingesta dietética se mide en términos de alimentos, nutrimentos y pautas dietéticas, para explorar la influencia de la dieta y la posible modulación genética en el síndrome metabólico y en la ECV. Este enfoque integrador de la evaluación dietética se enriquece con la información proporcionada por indicadores bioquímicos. Dichos biomarcadores de la ingesta dietética consisten en determinaciones bioquímicas en sangre, orina, grasa u otros tejidos de compuestos que están relacionados con la ingesta de determinados componentes alimenticios. Sin embargo, no se cuentan con biomarcadores para todos los nutrimentos. Las actuales limitaciones podrían resolverse de manera satisfactoria con la incorporación de nuevas técnicas analíticas y bioinformáticas (Prentice y col., 2002).

Uno de los objetivos de la genómica nutrimental es identificar los marcadores que proporcionarán una mejor orientación en el estudio de la relación entre la nutriología y la salud. Por este motivo, la aplicación de la biología de sistemas a la genómica nutrimental facilitará el diálogo transversal entre diferentes disciplinas y tipos de experiencia en orden a crear modelos que integrarán la información sobre la ingesta,

los polimorfismos génicos, la expresión génica, los fenotipos, las enfermedades, los biomarcadores de efecto y los biomarcadores de susceptibilidad (Slimani y col., 2002).

2.3. Genotipado y medidas de control de calidad

Los estudios de genómica nutrimental deben contar con adecuadas mediciones de la dieta lo mismo que con un buen control de calidad de las determinaciones genéticas. Little y col. (2002) propusieron un listado de control para los estudios de comunicación y obtención de datos sobre la prevalencia genotípica y sobre las asociaciones gen-enfermedad, enfocándose en la selección de los participantes en el estudio y las características de estos sujetos (área geográfica, género, edad, exposiciones ambientales, momento de inclusión, validez analítica del genotipado, estratificación de la población, entre otros). Little y colaboradores destacan que es necesario establecer estándares universales de control de calidad, ya que, si se realiza una mala clasificación del genotipo (por ejemplo, que un conjunto de datos sea reproducible en menos de un 95%) puede sesgar la medida de asociación entre el genotipo y la enfermedad y afectar ampliamente a las interacciones gen-nutrimiento. Las medidas de control de calidad, entre ellas la validación interna, el método a ciegas, los duplicados, la tasa de error de los exámenes, la inspección de si las frecuencias genotípicas están conformes al equilibrio de Hardy-Weinberg, y la entrada de datos ciegos, deben ser referidas en la sección metodológica.

Otro avance es el uso de haplotipos (Daly y col., 2001), en lugar de polimorfismos individuales, para el análisis genómico. Se han desarrollado varios algoritmos estadísticos para estimar los haplotipos de los datos genotípicos. A causa de que estos métodos estadísticos se utilizan generalmente con individuos no relacionados, tales datos consisten en genotipos no fásicos que dan como resultado ambigüedad haplotípica y contienen diferentes resultados. Por todo ello, se necesitará una estandarización adecuada para llevar a cabo comparaciones válidas a través de diferentes estudios que impliquen el análisis haplotípico y la genómica nutrimental. Una preocupación similar tiene que ver con el uso de microsecuencias en nutrigenómica. En cualquier caso, ponemos de relieve la necesidad de

estandarización, de control de la calidad de los datos, y del análisis de los datos para generar información válida y comparable (Stram y col., 2003).

Page y col. (2003) y Potter (2003) revisaron los aspectos de la experimentación con microsecuencias en nutrigenómica, que debe ser considerada antes y en el transcurso de la investigación, incluyendo el diseño experimental, el tamaño de la muestra, el análisis estadístico, la verificación de datos, el manejo de los datos y la interpretación experimental. La creciente disponibilidad de las técnicas genómicas, transcriptómicas, proteómicas y metabolómicas promoverá su aplicación en la genómica nutrimental, pero la complejidad y cantidad de la información generada, y la necesidad de compartir bases de datos entre investigadores, requerirá la implementación de medidas de control de la calidad y de validación mucho más complejas que las utilizadas actualmente en la investigación nutrimental convencional.

El futuro de la nutrición y la salud humana pasa por la comprensión de las interacciones entre tres conjuntos de genomas:

- El Genoma Humano, en su versión más amplia, que incluye genoma, epigenoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma.
- El genoma de nuestros alimentos, ya que poseen un genoma que sintetiza moléculas bioactivas que pueden llegar a interferir con nuestro metabolismo. Un ejemplo son los fitoestrógenos de la soya (isoflavona genisteína), molécula sintetizada por la planta y que, por su similitud con el estrógeno humano, es capaz de unirse a los mismos receptores y competir con el estrógeno natural.
- Finalmente, el genoma de nuestra microbiota. El 90% de las células de nuestro cuerpo son bacterias, y 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.

Ante este complejo panorama de nutrimentos, ADN, ARN, proteínas y metabolitos, ¿qué puede hacer la Nutrigenómica? ¿Es quizás una utopía pensar que algún día será posible no sólo conocer todas las posibles interacciones entre nutrimentos y biomoléculas como el ADN, sino también las consecuencias en nuestra salud de dichas interacciones?.

En las sociedades desarrolladas, debido a los problemas de salud derivados de un estilo de vida y una alimentación inadecuados, se observa un gran interés por las dietas personalizadas y la Nutrigenómica. Debido a esta demanda, actualmente existen empresas que se dedican a proporcionar asesoramiento nutrimental basado en la información genética obtenida del paciente. Sin embargo, muchas de estas empresas proporcionan información que puede llevar a engaño si no es interpretada por un profesional, por lo tanto, la actividad de toda empresa que se dedique a la genómica nutrimental debería ser regulada por ley, o al menos por una asociación profesional que actualmente no existe pero que debería ser implementada. La genómica nutrimental tiene gran potencial de aportar resultados que podrían cambiar la manera en que se establecen y se lleven a cabo las orientaciones dietéticas y las recomendaciones personales en el futuro. La idea es que la nutrigenética proporcionará las bases para unas recomendaciones dietéticas personalizadas basadas en la composición genética de cada individuo y en la información derivada de otros factores ambientales (Ritchie y col., 2015).

Esto requerirá de asegurarse de manera individual de todos los SNP informativos o, la completa secuenciación del genoma. Los genetistas utilizarán estos datos para predecir la predisposición genética futura a la enfermedad, y esto guiará la implementación de las medidas preventivas adecuadas. A través de programas diseñados para detectar defectos metabólicos congénitos, millones de bebés han sido analizados para descartar la presencia de enfermedades monogénicas raras y, sobre la base de esos resultados, muchos de los afectados han sido liberados de las consecuencias a veces letales de su defecto genético. En muchos casos, la solución pasa por algo tan simple como proporcionarles la correcta combinación dietética. Desde un punto de vista genético, todavía queda mucho trabajo por hacer,

incluso para los casos de enfermedades relativamente simples, pero existen pruebas excelentes de que la idea funciona (Slimani y col., 2002).

El objetivo de la nutrigenética es el de detectar la predisposición a todas las enfermedades que tengan un componente genético, y proporcionar las herramientas para su prevención, décadas antes de que puedan manifestarse, en lugar de detectar y prevenir las enfermedades monogénicas con una prevalencia muy escasa.

2.4. Perspectivas de la Nutrigenómica

La Nutrigenómica se encuentra con diversos problemas, el más evidente es que nuestra dieta está compuesta de una mezcla heterogénea de moléculas químicas, algunas de ellas en concentraciones relativamente bajas, cuyo efecto en la salud debe ser considerado únicamente en el contexto de una exposición crónica a ellas. Un ejemplo es el resveratrol, un potente antioxidante presente en el vino tinto que parece ejercer efectos positivos únicamente en las personas que toman de manera habitual entre dos y tres copas de vino al día. Por este motivo, la identificación de los mecanismos moleculares a través de los cuales actúan estos nutrientes presentes a tan bajas concentraciones, es complicada (Potter, 2003).

Otro problema común a la genómica y la genética clínica: hacia finales del año 2010, se habían realizado un total de 700 estudios de asociación de genoma completo (GWAS), que ligaban unas 3.000 variantes genéticas a unas 150 enfermedades. Sin embargo, a pesar incluso de que este catálogo crece incesantemente, la mayor parte de las variantes encontradas hasta ahora explican sólo una parte muy pequeña de las diferencias interindividuales en la predisposición genética a la enfermedad. Es el denominado “problema de la heredabilidad perdida”. Las causas de esta “heredabilidad perdida” se han explicado de dos maneras (Maher, 2008):

- Existe un gran número de variantes comunes, de las cuales sólo unas pocas han sido identificadas hasta ahora, cuya contribución a la enfermedad es reducida.

- Las variantes que más contribuyen a la enfermedad no son comunes, sino raras (con una frecuencia menor de un 1%), y por tanto difíciles de detectar con el tipo de estudios utilizados hasta ahora.

Estudios con un mayor tamaño muestral han permitido encontrar nuevas variantes y aumentar el porcentaje de heredabilidad explicado en rasgos como el índice de masa corporal o IMC o los niveles de lípidos en sangre (Teslovich y col., 2010). A pesar de que la contribución de los marcadores genéticos conocidos es en la mayoría de las veces moderada, en algunos casos el efecto terapéutico tras la actuación farmacológica sobre algunos de los genes implicados es significativamente mayor.

Como ejemplo se tiene el caso de la enzima HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa), una de cuyas variantes genéticas determina un pequeño cambio en los niveles de LDL de sólo 2,8 mg/dl. Sin embargo, esta enzima es la señal de las estatinas, un fármaco que puede llegar a reducir significativamente los niveles de colesterol LDL.

La genómica nutrimental representa la aplicación de la biología de sistemas a la investigación nutrimental y promueve una mayor comprensión de: a) cómo la nutrición influye en las vías metabólicas y en el control homeostático, b) cómo esta regulación se ve alterada en la fase temprana de una enfermedad relacionada con la dieta, y c) hasta qué punto los genotipos individuales sensibilizadores contribuyen a tal enfermedad (Muller y col., 2003).

La principal limitación de la genómica nutrimental es la falta de estudios epidemiológicos bien diseñados y adecuadamente llevados a cabo, los más relevantes son aquellos en donde se aplican los principios epidemiológicos al estudio de la genómica nutrimental, no sólo para interpretar los resultados de los estudios publicados, sino también para proporcionar una guía para el diseño de nuevas investigaciones en esta área. Los objetivos a medio y largo plazo de la investigación en genómica nutrimental deben ser claros y limitados alrededor de los siguientes puntos clave:

- La identificación de los factores (factores de transcripción, moléculas transportadoras, entre otras) 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.

2.5. Perspectivas éticas

El hecho de que la Nutrigenómica, 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 pacientes. 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 nutrimental se desvía en cuanto a

perspectivas éticas 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 nutrimental (Muller y col., 2003).

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 Nutrimental (NUGO - Nutrigenomics Organisation). En la página web de esta última (<http://www.nugo.org>) hay disponible una guía bioética para los estudios de Nutrigenómica.

2.6. Nutrigenómica aplicada a las enfermedades complejas

A falta de un modelo teórico que permita registrar las interacciones existentes entre los nutrientes y el genoma humano, los estudios epidemiológicos y clínicos realizados hasta ahora se han limitado a analizar el efecto de diferentes componentes nutrimentales en la actividad de un único gen, así como el papel de variantes genéticas individuales en la aparición de enfermedades relacionadas con la dieta. Así, se han conseguido identificar relaciones, por ejemplo la de la ingesta de grasas y la aparición de enfermedades cardiovasculares, y se han establecido modelos simples de predicción de la enfermedad basados en biomarcadores intermedios (como puede ser la relación entre LDL y HDL en la predisposición a arteriosclerosis). También se han identificado variantes genéticas que pueden explicar la variabilidad interindividual observada en la respuesta a la dieta: por ejemplo en el gen de la Apolipoproteína E, determinadas variantes predisponen a una peor relación LDL/HDL, y por tanto a la formación de placas arterioscleróticas (Yang y col., 2011).

Los estudios clínicos y epidemiológicos realizados durante la última década han permitido un mayor conocimiento no sólo de los efectos que la dieta tiene en el metabolismo humano sino también de las variantes genéticas de riesgo para determinadas enfermedades asociadas con la nutrición. Esta información, disponible en bases de datos públicas (véase Tabla 2), ha permitido la aparición de servicios de asesoramiento nutrimental basados en la información genética individual. En muchos casos, estos servicios realizan su asesoramiento nutrimental sobre la base de alimentos ya existentes en el mercado. Sin embargo algunas de ellas han creado y patentado su propia línea de alimentos (denominados nutraceuticos o nutrifármacos) destinados, a optimizar la disminución del riesgo genético heredado (De Lorenzo, 2012).

Tabla 2. Bases de datos públicas con información relevante para la nutrigenómica práctica (De Lorenzo, 2012).

Banco de información	Contenido	Dirección web
EMBL	Información sobre genes, en forma de secuencias de ADN y ARN.	www.ebi.ac.uk/embl
dbSNP	Información sobre la variación genética humana en forma de SNP.	www.ncbi.nlm.nih.gov
HapMap	Catálogo de variantes genéticas en diferentes poblaciones humanas.	hapmap.ncbi.nlm.nih.gov
1000 genomes	Variación contenida en las secuencias completas de 1000 individuos humanos adultos (en construcción).	www.1000genomes.org
SNPedia	Página wiki con información sobre los efectos conocidos sobre el ser humano de	www.snpedia.com

	la variante genética de un solo nucleótido (SNP).	
Uni-Prot	Información sobre proteínas en forma de secuencias de aminoácidos e información funcional.	www.ebi.uk/uniprot
PIR	Herramientas para análisis de secuencias de proteínas.	pir.georgetown.edu
Brenda	Información sobre enzimas.	www.brenda-enzymes.org
TRANSFAC	Información sobre factores de transcripción y regulación génica.	www.gene-regulation.com
TRANSPATH	Información sobre vías de transducción de señal y las reacciones en las que están implicadas.	www.gene-regulation.com
GeneNet	Descripción y visualización de redes génicas.	www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/g
KEGG	Compendio de reacciones bioquímicas que relacionan genes y proteínas, así como las vías metabólicas que las contienen.	www.genome.jp/kegg/
PubMed	Biblioteca electrónica de publicaciones científicas.	www.gwnomw.jp/kegg

La combinación de la información de riesgo genético y la epidemiología de los nutrientes proporciona una información que permite comenzar a establecer recomendaciones nutrimentales individuales (Figura 7). Conforme se vaya avanzando en el conocimiento de la genética de las enfermedades complejas y su

interacción con los nutrientes, será necesario desarrollar sistemas especializados que sean capaces de considerar toda la información conjuntamente.

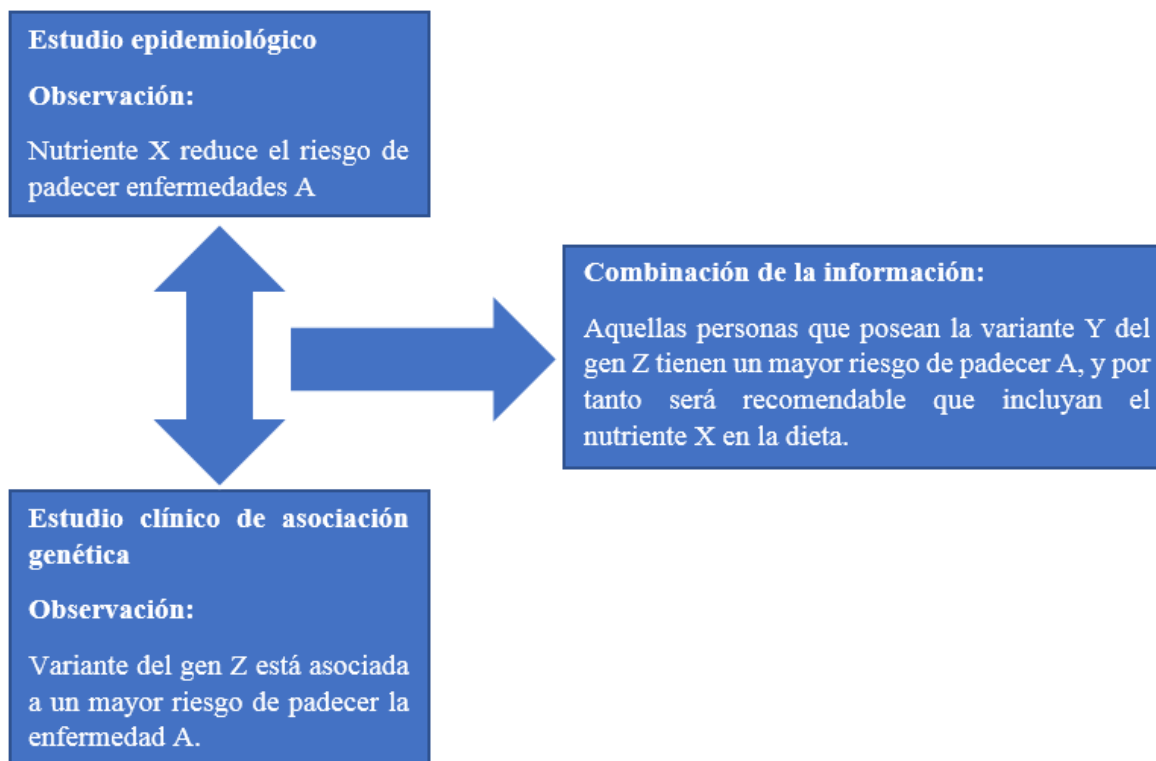


Figura 7. La Nutrigenómica aplicada combina información epidemiológica con información de riesgo genético, para producir recomendaciones nutricionales personalizadas (De Lorenzo y col., 2012).

2.7. Nutrigenómica aplicada: estudios in vivo en humanos

Si bien se dispone de un cuerpo robusto de evidencia derivada de modelos celulares, tisulares y animales que han dado cuenta de diversos hallazgos fascinantes, los individuos de la especie presentan una serie de características peculiares en términos de los alimentos o productos alimenticios de los que disponen y de la selección, combinación, ingesta e incorporación de los mismos en el organismo; estos elementos constituyen factores que solo pueden ser considerados si se contemplan in vivo (Vargas, 2016). De acuerdo con lo anterior, se tiene un importante número de investigaciones recientes enfocadas en estudiar

el papel del tipo y cantidad de grasas ingeridas sobre la producción de distintos RNAs en muestras de sangre periférica, tejido adiposo y tejido muscular, donde este nutrimento afecta la expresión de genes relacionados con el sistema endocannabinoide (está involucrado en una variedad de procesos fisiológicos, incluyendo el apetito, sensación al dolor, humor entre otros), el almacenamiento y procesamiento de lípidos, la captación de la glucosa, la biogénesis y función mitocondrial, la hipoxia, el estrés del retículo endoplasmático, la respuesta inflamatoria, inmune y antioxidante, la apoptosis y el ciclo celular (Tabla 3).

Tabla 3. Evidencia acerca del efecto de las grasas (Vargas, 2016).

Descripción del estudio	Sujetos de estudio	Muestras biológica y transcritos analizados	Resultados destacados
Suplementación con 50 ml/día de aceite de oliva extra virgen (EVOO) por 30 días	45 adultos sanos	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • CAT y SOD 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de SOD. • ↓ de la expresión de CAT con ↑ en su actividad enzimática.
Intervención de dos semanas consistentes en la ingesta de dos dietas isocalóricas: una baja (LFD) o una alta en grasa (HFD)	12 adultos obesos y 17 adultos sanos	<ul style="list-style-type: none"> • Tejido adiposo subcutáneo y tejido muscular • CB1, CB2, FAAH, MGL, NAPE-PLD y DAGL 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de DAGL con ↓ de la expresión de FAAH y MAGL en el tejido adiposo de los sujetos obesos. • ↓ de la expresión de CB1 y MAGL en las muestras de músculo esquelético de los sujetos obesos y delgados luego de la ingesta de la dieta HFD.

<p>Intervención de 12 semanas con cuatro dietas isoenergéticas: alta en grasa saturada (HSFA), alta en grasa monoinsaturada (HMUFA), baja en grasa y alta en hidratos de carbono complejos suplementada (LFHCC n-3) y no suplementada (LFHCC)</p>	<p>39 adultos con síndrome metabólico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tejido adiposo subcutáneo • LEP, CAV1, FABP4, LPL, ACOX1, CES1, ADIPOQ, RETN, RBP4, PAI1, PLIN, VIM y UCP2 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la expresión de ADIPOQ, RBP4 y CAV1 luego de todas las dietas. • ↓ de la expresión de PLIN1, excepto en la dieta HMUFA. • ↑ de la expresión de FABP4 en las dietas LFHCC. • ↑ de la expresión de CES1 en la dieta HMUFA con ↓ en su expresión en las dietas LFHCC
<p>Los voluntarios recibieron, en ocasiones distintas, uno de tres tipos de comidas isoenergéticas: mediterránea (MED), rica en grasa saturada (SAFA) y rica en grasa</p>	<p>10 adultos sanos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tejido muscular • PPARα, PPARδ, PPARγ, PGC1α, PGC1β, COX2, PFK, GLUT4, LPL, y CPT1 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de PGC-1β con ↓ de la expresión de PPARδ luego de la comida MUFA. • ↓ de la expresión de PPARα, COX2, COX5b, PFK, LPL y GLUT4 luego de la comida SAFA.

monoinsaturada (MUFA)			
Suplementación con 50 g de aceite de oliva (OL) o aceite de colza/canola (RA) en un periodo de cuatro semanas, más una comida de prueba (OL o RA) el día final de la intervención	18 hombres adultos obesos	<ul style="list-style-type: none"> • Tejido adiposo subcutáneo • TNF, SERPINE1, IL1B, IL6, IL8, IL10, CCL2 y EMR1 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la expresión de IL6 luego de la intervención RA comparado con la OL. • ↑ de la expresión de IL1B, IL6 y EMR1 en el grupo RA luego de comida de prueba. • ↑ de la expresión de CCL2 en ambos grupos luego de la comida de prueba.
Suplementación con 3 g/día de ácidos grasos poliinsaturados (n-3 PUFAs) en un periodo de 12 semanas	26 adolescentes obesos	<ul style="list-style-type: none"> • Tejido adiposo subcutáneo • PPARα, PPARγ, PGC1α, SREBP1, HIF1α, SOD2, CAT y GPX3 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de PPARα y SREBP1 luego de la intervención. • ↓ de la expresión de PPARγ, PGC-1α, SOD2, CAT y GPX3 luego de la intervención. • La expresión génica de HIF-1α no cambió significativamente luego del tratamiento, sin embargo sus niveles proteicos se redujeron de manera importante.
Intervención de dos meses consistente en el suministro de tres tratamientos	60 adultos con enfermedad de la arteria coronaria	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • SIRT1 y PGC-1α 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de SIRT1 y PGC-1α luego del tratamiento OE.

<p>posibles: omega 3 (4 g/d) + placebo de vitamina E (OP), omega 3 (4 g/d) + vitamina E (400 UI/d) (OE) y placebos de omega 3 y vitamina E (PP)</p>			
<p>Los sujetos de estudio ingirieron 25 ml/d de aceite de oliva alto (HPC) o bajo (LPC) en compuestos fenólicos en un periodo de tres semanas</p>	<p>18 adultos sanos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • ACE, NR1H2, ECE2, IL8RA, OLR1, PPARγ, MPO y ADRB2 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la expresión de ACE y NR1H2 luego de la intervención con aceite HPC. • ↓ de la expresión de IL8RA luego de la intervención HPC comparado con la LPC.
<p>Intervención consistente en la ingesta de una dieta baja en ácido palmítico y alta en ácido oleico (HOA) o de una dieta alta en ácido palmítico</p>	<p>11 adultos delgados y 5 obesos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tejido muscular • IL-1β, IL6, IL10, IL18, TNFα, NLRP3, cJun, cFos, sXbp-1, GRP78, GRP94, P4HB, ERp57 y ATF6 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de cJun y NLRP3 en las muestras de musculo esquelético luego de la dieta HPA.

(HPA) por tres semanas			
Los sujetos de estudio recibieron 3.6 g/d de un suplemento de ácidos grasos polinsaturados omega 3 (n-3 PUFAs) o de un placebo (aceite de maíz) en un periodo de seis semanas, tras lo cual se les administró una dosis de endotoxina (LPS)	16 adultos sanos	<ul style="list-style-type: none"> • Tejido adiposo subcutáneo de glúteo • Transcriptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • 419 genes en el grupo n-3 PUFA y 643 en el grupo placebo mostraron expresión diferencial luego de la administración de LPS. • ↑ de la expresión de PPARγ, FADS1 y de RNAs largos no codificantes (lincRNAs) con ↓ de la expresión de CCL18, SERPINA1 y RGS2 en el grupo placebo luego del tratamiento con LPS. • ↑ de la expresión de PTGDS, CCL18, SERPINA1 y RGS2 en el grupo n-3 PUFA luego del tratamiento con LPS.
<p>Abreviaturas: catalase (CAT); superoxide dismutase (SOD); cannabinoid receptors (CB1 y CB2); fatty acid amide hydrolase (FAAH); monoacylglycerol lipase (MGL); arachidonoyl-phosphatidyl-ethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD); diacylglycerol lipase (DAGL); leptin (LEP); caveolin (CAV1); fatty acid binding protein 4 (FABP4); lipoprotein lipase (LPL); acyl-coenzyme A oxidase 1 (ACOX1); carboxylesterase (CES1); adiponectin (ADIPOQ); resistin (RETN); retinol binding protein-4 (RBP4); plasminogen activator inhibitor-1 (PAI1); perilipin (PLIN); vimentin (VIM); energy dissipation uncoupling protein 2 (UCP2); peroxisome proliferator-activated receptors (PPARα, PPARδ y PPARγ); peroxisome proliferator-activated receptor-coactivators (PGC1α y PGC1β); cytochrome c oxidases (COX2 y COX5b); phospho- fructokinase (PFK); glucose transporter type 4 (GLUT4); carnitine palmitoyltransferase I (CPT1); tumor necrosis factor (TNF); serpin peptidase inhibitor, clade E, nexin, plasminogen activator inhibitor type 1, member 1 (SERPINE1); interleukins (IL1B, IL6, IL8, IL10, IL18); monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2); egf-like module containing Mucin-like hormone receptor-like 1 (EMR1); sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP1); hipoxia inducible factor 1, alpha subunit (HIF1α); glutathione peroxidase 3 (GPX3); sirtuin 1 (SIRT1); angiotensin-converting enzyme (ACE); nuclear receptor subfamily 1, group H, member 2 (NR1H2); endothelin- converting enzyme 2 (ECE2); chemokine (C-X-C motif) receptor 2 (IL8RA); oxidized low-density lipoprotein [lectin-like] receptor 1 (OLR1); myeloperoxidase (MPO); adrenergic receptor β2 (ADRB2); nucleotide oligomerization domain (Nod)-like receptor protein (NLRP3); proto-oncogene c-Jun (cJun); proto-oncogene c-Fos (cFos); spliced X-box-binding protein-1 (sXbp-1); heat shock proteins (GRP78 y GRP94); prolyl 4-hydroxylase subunit beta (P4HB); protein disulfide isomerase family (ERp57); activating transcription factor 6 (ATF6); fatty acid desaturase 1 (FADS1); chemokine (C-C motif) ligand 18 (CCL18); serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 anti- proteinase, antitrypsin, member 1 (SERPINA1); regulator of G-protein signaling 2 (RGS2); prostaglandin D2 synthase (PTGDS).</p> <p>Convenciones: ↑ Aumento; ↓ Disminución</p>			

La respuesta antioxidante es un proceso regulados por el consumo de grasas. Los ácidos grasos omega 3 reducen los niveles de mRNA de genes que codifican para las enzimas antioxidantes SOD (superóxido dismutasa), CAT (catalasa) y GPX

(glutación peroxidasa), lo que parece reflejar una reducción en la hipoxia del tejido adiposo subcutáneo. Además, la ingesta de este tipo de ácidos grasos, junto con la suplementación con vitamina E, induce la expresión de genes que codifican para las sirtuinas (SIRT) y los coactivadores de los receptores PPAR (PGC1 α) en muestras de sangre periférica, lo cual parece ser importante para la modulación de la expresión de los genes que codifican para las distintas enzimas antioxidantes (Mejía y col., 2014).

Las características de la matriz del alimento, así como la aplicación de procesos térmicos, son factores importantes a considerar también en el análisis de la expresión génica (Tabla 4).

Tabla 4. Evidencia acerca del efecto de los patrones alimentarios y las dietas modificadas (Vargas, 2016).

Descripción del estudio	Sujetos de estudio	Muestra biológica y transcritos analizados	Resultados destacados
<p>Los individuos consumieron en distintos momentos una de cuatro comidas/bebidas: vino rojo (FRW), mediterránea (MM), mediterránea + vino rojo (MMRW), McDonald's (McD) y McDonald's + vino rojo (McDRW).</p>	<p>24 adultos sanos</p>	<p>Sangre periférica</p> <ul style="list-style-type: none"> • SIRT2, CAT, GPX1, CCL5 y SOD2 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la expresión de CAT luego de la comida McD con ↑ luego de la bebida FRW. • ↑ de la expresión de GPX1 luego de las comidas/bebidas que contenían vino. • ↑ de la expresión de SIRT2 luego de la comida MMRW. • ↑ de la expresión de CCL5 luego de las comidas McD, McDRW y MM.

			<ul style="list-style-type: none"> • SIRT2 y CAT mostraron correlación positiva para las comidas McD y MMRW. • SIRT2 y CCL5 mostraron correlación negativa para las comidas MM y McD.
<p>Se compararon tres grupos de individuos según su régimen de alimentación: vegano, vegetariano y omnívoro.</p>	<p>24 sujetos adultos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica y heces • microRNAs: hsa-miR-21, hsa-miR-34, hsa-miR-16, hsa-miR-34, hsa-miR-92a, hsa-miR-106a, hsa-miR-146 y hsa-miR-222 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de hsa-miR-92a en las muestras de heces y plasma de los sujetos veganos y vegetarianos comparados con los omnívoros. • ↓ de la expresión de hsa-miR-92a en el plasma de los individuos consumidores de carne, productos cárnicos, pescados y lácteos y ↑ en las muestras de los sujetos consumidores de pan/pasta.
<p>La investigación estuvo constituida por dos partes: un estudio observacional y una intervención. En esta última, los participantes consumieron una</p>	<p>67 adultos mayores sanos (estudio observacional) y 18 adultos mayores sanos (intervención)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • AGER1, RAGE y SIRT1 	<ul style="list-style-type: none"> • SIRT1 mostró diferencias significativas según el género. • SIRT1 tuvo una fuerte correlación inversa con los AGEs de la dieta. • ↓ de la expresión de RAGE y AGER1 con ↑ en SIRT1 en

<p>dieta estándar o una dieta restringida en AGEs durante cuatro meses.</p>			<p>el grupo que consumió la dieta restringida en AGEs.</p>
<p>Los individuos consumieron dos dietas isocalóricas en un periodo de seis semanas cada una: alta en hidratos de carbono y baja en grasa (HC/LFD) y baja en hidratos de carbono y alta en grasa (LC/HFD).</p>	<p>29 adultos sanos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • Transcriptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de PER1-3, DBP, TEF y NR1D1 en horas de la mañana. • La dieta tiene efectos sobre la expresión de PER1-3 y TEF. • Luego de la dieta LC/HFD se observaron efectos tiempo-específicos en genes relacionados con el metabolismo energético, el metabolismo de la grasa y la respuesta a la endotoxina (LPS).
<p>Los sujetos de estudio consumieron una dieta rica en aceite de mantequilla (control) o una dieta rica en crema de leche (MFGM) por ocho semanas.</p>	<p>51 adultos sanos con sobrepeso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • Transcriptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • 19 genes presentaron cambios significativos entre los dos grupos con ↑ en la expresión luego del consumo la dieta control y ↓ en la expresión luego de la ingesta de la dieta MFGM. • Los genes diferencialmente expresados se relacionaron con el ciclo

			celular, la apoptosis y la regulación por ubiquitinas.
<p>El estudio consistió en una intervención de 10 semanas donde los participantes consumieron una dieta con restricción moderada de energía. Los individuos fueron clasificados en un grupo de alta (HR) o baja (LR) respuesta a la intervención.</p>	<p>12 niños obesos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • Transcriptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de 9 genes y ↓ de la expresión de 33 genes luego de la intervención dietética en el grupo HR. • En el grupo LR procesos asociados con la respuesta inmune e inflamatoria fueron regulados al alta luego de la intervención. • En el grupo HR el ritmo circadiano y las vías de señalización ErbB y MAPK fueron reguladas a la baja luego de la intervención.
<p>Los sujetos de estudio siguieron una dieta hipocalórica, basada en el patrón mediterráneo, en un periodo de ocho semanas.</p>	<p>40 adultos con síndrome metabólico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica <ul style="list-style-type: none"> • IL6, TNFα, ICAM1, IL18, SERPI- NE1, VCAM-1 y los microRNAs: let-7b, miR-125b, miR-130a, miR-132-3p, miR-146a, miR-155-3p, miR-223-5p, miR-422b y miR-4772-p 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ la expresión de let-7b con ↓ de los niveles de miR-155-3p luego de la intervención. • La ingesta de lípidos y ácidos grasos saturados se asoció negativamente con la expresión de let-7b. • miR-155-3p se asoció con la pérdida de peso corporal.

<p>Abreviaturas: sirtuins (SIRT1 y SIRT2); catalase (CAT), glutathione peroxidase 1 (GPX1); chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5); superoxide dismutase 2 (SOD2); interleukins (IL6 y IL18); tumor necrosis factor alpha (TNFα); advanced glycation end product (AGE) receptor 1 (AGER1); receptor for advanced glycation end products (RAGE); period circadian clock (PER); D site of albumin promoter (Albumine D-box) binding protein (DBP); thyrotrophic embryonic factor (TEF); nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 (NR1D1); intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1); Serpin Peptidase Inhibitor, Clade E (Nexin, Plasminogen Activator Inhibitor Type 1), Member 1 (SERPINE1); vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1).</p> <p>Convenciones: ↑ Aumento; ↓ Disminución</p>			

Se identificó que la presencia de MFGM (membrana de los glóbulos de grasa de la leche) en los productos lácteos puede generar cambios importantes en la expresión génica, ya que el consumo de crema de leche, rica en MFGMs, evidenció un perfil de expresión particular cuando se comparó con la ingesta de aceite de mantequilla, baja en MFGMs.

En una dieta restringida en AGEs (Productos finales de glicación avanzada), los cuales son generados luego de la aplicación de procesos térmicos a ciertos alimentos, mostró suprimir la expresión de los genes que codifican para los receptores AGEs (RAGA y AGER1) e indujo la expresión del gen que codifica para la sirtuina 1 (SIRT1), molécula clave en la inflamación y la regulación de la insulina (Mejía y col., 2014).

La expresión de RNAs pequeños no codificantes, tales como los microRNAs (miRNA), también es modulada por la dieta.

Por otro lado, se ha comprobado en diversos estudios que los compuestos bioactivos tienen una influencia importante sobre la expresión génica (Tabla 5).

Tabla 5. Evidencia acerca del efecto de los micronutrientes y los compuestos bioactivos (Vargas, 2016).

Descripción del estudio	Sujetos de estudio	Muestras biológica y transcritos analizados	Resultados destacados
<p>Suplementación con 200 mg de monómeros y oligómeros de flavonoides (MOF) durante ocho semanas.</p>	<p>13 hombres adultos fumadores</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • Transcriptoma y metiloma 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la expresión de 445 genes con ↑ en los niveles de 419 luego de la intervención con MOF. • 19 de las 59 vías reguladas se vincularon con la inflamación, la adhesión celular, el ciclo celular y la remodelación del citoesqueleto. • Los factores de transcripción SP1, p53, AP1 y NFκB fueron afectados por la suplementación con MOF. • Ningún cambio en la metilación del DNA pudo ser asociado con la suplementación con MOF.
<p>Los sujetos de estudio recibieron un suplemento de zinc (30 mg/d) o</p>	<p>35 mujeres obesas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • ZnT1, ZnT2, 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de ZnT1 y ZnT5 luego del consumo del suplemento de zinc

<p>un placebo en un periodo de ocho semanas</p>		<p>ZnT5, ZnT6 y ZnT9</p>	<p>comparado con la ingesta del placebo.</p>
<p>Se suministró un placebo o un suplemento de 150 mg/d de resveratrol a los participantes del estudio durante 30 días.</p>	<p>11 hombres adultos obesos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tejido adiposo subcutáneo • Transcriptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la expresión de 292 genes con ↑ en los niveles de 290 genes luego de la suplementación con resveratrol. • Los genes diferencialmente expresados se vincularon con la unión célula-célula, la señalización Wnt, la angiogénesis, los receptores acoplados a proteína G, la señalización Notch, la función del lisosoma y el fagosoma, la inflamación, el transporte de glucosa/hexosa y el ciclo celular. • La acción de los factores de transcripción Notch4, SMAD4, HIF1α, los involucrados en la señalización interferón y el complejo NFκB fueron modulados por el resveratrol.
<p>Los voluntarios recibieron un</p>	<p>5 adultos sanos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica 	<ul style="list-style-type: none"> • CANX fue el único gen diferencialmente expresado

<p>suplemento de 1 g/d de vitamina C por cinco días consecutivos. Adicionalmente, se realizó un ensayo ex vivo con las muestras biológicas utilizando endotoxina (LPS).</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Transcriptoma 	<p>luego de la suplementación con vitamina C, cuyo nivel fue incrementado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de CFLAR, MAP2K3, MAP3K8, MYD88, TICAM1, TNFα y TRADD luego del tratamiento con LPS en las muestras preintervención. • ↓ de la expresión de RELB, TNFRSF11A, MAP3K7IP1, MAPK14, PPP1R13L, TIRAP y ZAP70 luego del tratamiento con LPS en las muestras postintervención.
<p>Los participantes del estudio, luego de ingerir una dieta libre de ajo por 10 días, consumieron desayuno control o uno con un alto contenido de ajo (RCG).</p>	<p>17 adultos sanos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • Transcriptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la expresión de AHR, ARNT, HIF1A, JUN, NFAM1, OSM y REL luego de la ingesta del desayuno RCG. • NFAM1 y OSM exhibieron una significativa interacción tratamiento-género en la que su expresión se incrementó en mujeres pero no en hombres luego del consumo del desayuno RCG.
<p>Estudio descriptivo en el</p>	<p>96 hombres adultos sanos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica 	<ul style="list-style-type: none"> • SOD2 fue el gen con más alta expresión mientras que

<p>que se exploraron las asociaciones entre los niveles plasmáticos de selenio y la expresión de genes citoprotectores regulados por NRF2</p>		<ul style="list-style-type: none"> • NRF2, KEAP1, CAT, EPHX1, GCLC, CGLM, GPX2, GSR, GSTA1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, HMOX1, NQO1, PRDX1, SOD1, SOD2 y TXNRD1 	<p>GSTA1 mostró el nivel más bajo en las muestras de sangre de los sujetos de estudio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La expresión de GSTP1, PRDXR1 y SOD2 se asoció inversamente con los niveles plasmáticos de selenio. • El nivel de mRNA de NRF2 se correlacionó positivamente con la expresión de los demás genes estudiados, con excepción del gen KEAP1.
<p>Suplementación con 40 mg/d de zinc (Zn), 2 g/d de aceite de semilla de lino (FSO), 40 mg/d de zinc + 2 g/d de aceite de semilla de lino (Zn+FSO) o un placebo en un periodo de 12 semana</p>	<p>48 mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • IL1β, IL6, TNFα, ZnT1, ZnT5, ZnT6, ZnT7, ZnT8, Zip1, Zip3, Zip7, Zip10, MT1A y MT2A 	<ul style="list-style-type: none"> • \uparrow de la expresión de TNFα en las muestras de los sujetos que recibieron los suplementos que contenían zinc. • Se evidenciaron correlaciones positivas entre la expresión de TNFα y la de los genes ZnT5, ZnT6, ZnT7, Zip1, Zip3, Zip7, Zip10, MT1A y MT2A cuando se analizaron todos los sujetos de estudio como un grupo antes de la intervención.
<p>Abreviaturas: sirtuins (SIRT1 y SIRT2); catalase (CAT), glutathione peroxidase 1 (GPX1); chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5); superoxide dismutase 2 (SOD2); interleukins (IL6 y IL18); tumor necrosis factor alpha (TNFα); advanced glycation end product (AGE)</p>			

receptor 1 (AGER1); receptor for advanced glycation end products (RAGE); period circadian clock (PER); D site of albumin promoter (Albumine D-box) binding protein (DBP); thyrotrophic embryonic factor (TEF); nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 (NR1D1); intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1); Serpin Peptidase Inhibitor, Clade E (Nexin, Plasminogen Activator Inhibitor Type 1), Member 1 (SERPINE1); vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1).
Convenciones: ↑ Aumento; ↓ Disminución

Los flavonoides obtenidos de las semillas de las uvas generan cambios en la expresión de genes relacionados con la adhesión celular y la quimiotaxis, los cuales son favorables para el perfil cardiovascular.

El resveratrol induce la expresión de genes vinculados con la adipogénesis, el procesamiento autofágico de los lípidos y la inflamación, este último secundario a la reducción del tamaño de los adipocitos.

Los compuestos bioactivos del ajo parecen estimular la expresión de genes importantes para el metabolismo de los xenobióticos, la inflamación, el desarrollo de las células T y B, la apoptosis y la tumorigénesis (Bhagavan, 2011).

La suplementación con micronutrientes, tales como el zinc, influye en la expresión (en muestras de sangre periférica de mujeres obesas) de los genes que codifican para algunos de sus transportadores, sugiriendo que el suministro de este nutriente puede restaurar los cambios en sus niveles séricos generados por la condición de obesidad. Por otro lado, en muestras de sangre periférica de mujeres diabéticas, el zinc promueve un aumento en la expresión génica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), lo que se correlaciona positivamente con la expresión de sus transportadores; sin embargo, la naturaleza de estas interacciones aún no está clara. En cuanto al selenio, su deficiencia o exceso en plasma parece inducir un estado de estrés oxidativo que promueve la activación de las vías de señalización que favorecen la expresión génica del factor nuclear NRF2, el cual estimula la expresión de diversos genes blanco, entre ellos los que codifican para las enzimas antioxidantes (Kruse y col., 2015).

La estimulación del organismo con un promotor de estrés es capaz de revelar los efectos de los nutrientes (Tablas 3 y 5). Un estudio de Li y col. (2007) señaló no encontrar diferencias en la expresión génica de muestras de tejido adiposo luego de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) o un placebo; sin

embargo, cuando los individuos fueron sometidos a la acción de la endotoxina, se evidenció una atenuación en la expresión génica en el grupo que consumió los PUFAs. Por su parte, un segundo estudio mostró que no hubo diferencias en la expresión génica antes y después del consumo de un suplemento de vitamina C en las muestras de sangre periférica de los sujetos evaluados; no obstante, luego de estimular un cultivo de la células de dichas muestras con endotoxina, se notó una amortiguación en la expresión génica de aquellas obtenidas tras la suplementación.

Finalmente, se debe tener presente que los perfiles de expresión dependen de factores biológicos propios de los individuos, ya que uno de los estudios indica que la expresión génica, en muestras de sangre periférica de niños obesos sometidos a una dieta restringida en energía, estuvo condicionada por el hecho de si los niños respondieron o no a dicha intervención. Además, un factor adicional a considerar es el ciclo circadiano, ya que la expresión de algunos genes es tiempo-dependiente y la fluctuación en los niveles de ciertos genes vinculados con el metabolismo y la inflamación parecen estar subordinados a interacciones entre la composición de la dieta y la métrica circadiana (Kruse y col., 2015).

La genómica nutrimental puede cambiar el tratamiento de la enfermedad mediante la dieta y tener un enorme impacto sobre la salud pública. A pesar de las dificultades descritas, las pruebas preliminares apuntan claramente a que la idea funcionará y a que, utilizando herramientas del comportamiento basadas en la nutrición, seremos capaces de abordar la información contenida en nuestros genomas para conseguir un envejecimiento exitoso (Kruse y col., 2015).

CAPÍTULO 3. NUTRIGENÉTICA

3.1. Aspectos básicos

Esta rama del conocimiento científico que considera las variaciones genéticas individuales lleva a la siguiente propuesta: determinado nutrimento = determinado individuo. Se puede inferir que este principio sería la contraparte de la nutrición basada en recomendaciones poblacionales, que plantea una ingesta de nutrimentos a partir de estudios epidemiológicos y contenidos en las Recommended Dietary Allowances (RDAs por sus siglas en inglés). A partir de esas recomendaciones se sugiere un nivel medio diario de consumo de un nutrimento suficiente, para cubrir los requerimientos nutrimentales del 97% al 98% de una población sana de edad específica (Silveira y col., 2007).

Sin embargo, la nutrigenética podrá en un futuro, identificar subgrupos de población que sean menos eficientes en manejar la absorción de nutrimentos y las vías metabólicas específicas para éstos de tal forma que se puedan sugerir recomendaciones de nutrimentos acordes con su perfil genético (Pérez y col., 2005).

La figura 8 da cuenta de estas relaciones para lograr la aplicación de la nutrigenética a la salud de la población.

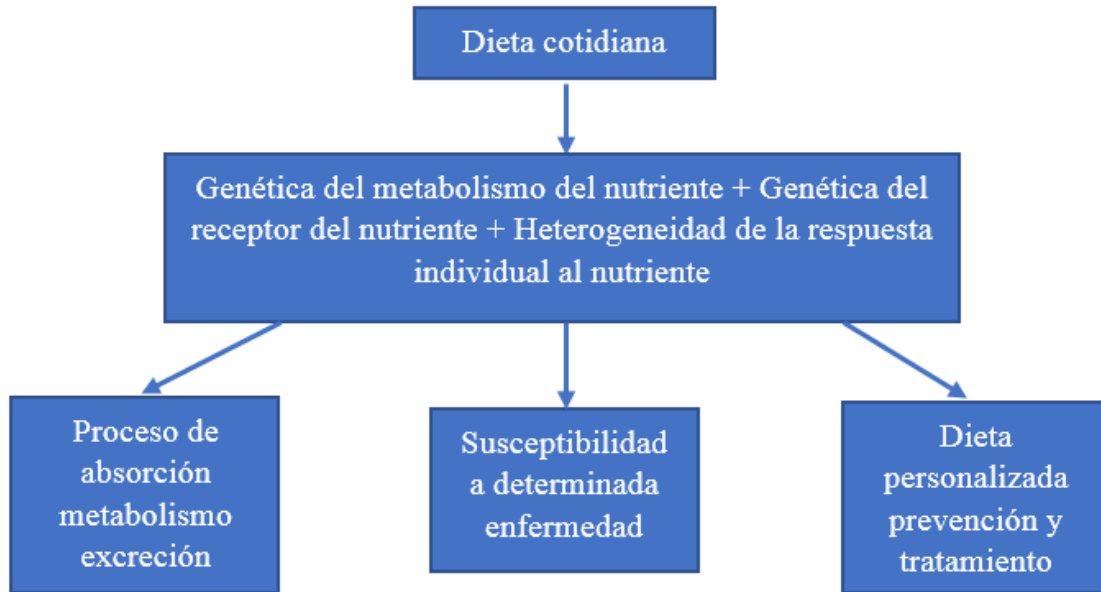


Figura 8. Nutrigenética para la salud de la población (Martí y col., 2005).

3.2. Nutrigenética y obesidad

A nivel mundial, el sobrepeso y la obesidad están vinculados con un mayor número de muertes que la insuficiencia ponderal. En general, hay más personas obesas que con peso inferior al normal. En los últimos años se han presentado datos objetivos y cuantitativos sobre los posibles genes involucrados en el control del peso y la composición corporal. La progresión científica empieza a ser abordada con éxito gracias a los avances metodológicos, en genómica nutrimental y otras tecnologías ómicas, incluyendo la aplicación de herramientas bioinformáticas (Kruse y col., 2015).

Hasta el momento se han descrito aproximadamente 600 genes o regiones cromosómicas asociadas con la regulación del metabolismo energético y el mantenimiento del peso corporal, donde todos los cromosomas del genoma humano contienen lo relacionados con el exceso de peso corporal, excepto el cromosoma Y. De ahí que se haya sugerido que entre el 40-70% de la variación en los fenotipos de la obesidad está mediada genéticamente, sin olvidarse de la importancia de los factores exógenos, como la dieta, el ambiente obesigénico o el estilo de vida. En efecto, diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia

de casos de obesidad monogénica en los que una mutación en un único gen puede ser responsable del exceso de peso, como sucede con los genes de la leptina y de su receptor, la proopiomelanocortina y el receptor de melanocortina 4. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la etiología de la obesidad es de origen poligénico o multifactorial, involucrando la participación/interacción de diversos genes con aspectos dietéticos o de actividad física (Rankinen et al, 2006).

Los avances en nutrigenética están permitiendo identificar subgrupos de riesgo en enfermedades poligénicas complejas, como el caso de la obesidad, así como en alteraciones asociadas como la insulinoresistencia, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. El riesgo de padecer comorbilidades puede disminuirse modificando la ingesta nutrimental basándose en el genotipo del individuo obeso. Se han descrito estudios longitudinales de intervención nutrimental en los que la respuesta a la regulación del peso corporal depende de la presencia de polimorfismos en distintos genes, como son el gen que codifica para la UCP3, perilipina (PLIN) y el gen asociado a la masa grasa y la obesidad (FTO), entre otros. La evolución de ciertas alteraciones y manifestaciones clínicas asociadas al exceso de peso corporal o procesos metabólicos implicados se ha visto igualmente condicionada por polimorfismos en distintos genes, como el gen de la leptina, adiponectina y coactivador 1 α del PPAR (PGC1 α), entre otros. Del mismo modo, varios polimorfismos de genes (FTO, receptor de la leptina, UCP, entre otros) han sido asociados con una respuesta diferenciada a la dieta, consecuencia del seguimiento de distintas intervenciones nutrimentales (Kruse y col., 2015).

El conocimiento de las variantes genéticas implicadas en el control del exceso de peso corporal, así como la descripción de sus interacciones con el medio podrá facilitar el desarrollo de tratamientos específicos a través de la prescripción de dietas personalizadas que logren prevenir, mitigar o revertir el desarrollo de obesidad y sus comorbilidades en función del componente genético del paciente y modulando procesos como el apetito, la adipogénesis, la lipólisis, entre otros. (Martí et al, 2010).

3.3. Dieta y modulación genética individual

Hay evidencia que ratas alimentadas con proteína de soya a corto y largo plazo disminuyen la expresión del factor de transcripción SREBP-1 y que después de una hora de consumo de dieta con caseína (como fuente de proteína), aumentó 3.5 veces la concentración de insulina sérica (respecto al nivel basal) en tanto la ingesta de proteína de soya sólo elevó estos niveles en un 50%. Por otra parte, la ingestión de una dieta con alto contenido de isoflavonas provenientes de proteína de soya, mejoran la insulinoresistencia en ratas Zucker obesas y que parte de estos efectos benéficos se asocian a otra familia de factores de transcripción, como son los PPARs (Ascencio y col., 2004).

Los resultados indican que la ingestión a corto o largo plazo de proteína de soya mantiene normal los niveles de insulina sérica comparados con animales alimentados con caseína. También se ha observado que en el hígado, se genera una baja expresión del RNAm de SREBP-1 y en consecuencia baja la biosíntesis de las enzimas lipogénicas, las sintetasas de ácidos grasos y la enzima málica, todas involucradas en el metabolismo lipogénico. Lo contrario se observó en dietas con caseína. El arroz por su contenido de inositol hexafosfato, puede inhibir la transformación celular inducida por el factor de crecimiento celular, al incidir en la enzima fosfatidilinositol 3-cinasa (enzima crucial en numerosos aspectos del crecimiento y la supervivencia celular). Otro compuesto presente en alimentos como uvas o el vino, es el resveratrol, puede afectar las rutas de señalización celular (Gómez, 2007).

El bajo consumo de frutas, hortalizas, vitamina C y alfa-tocoferol se ha relacionado con el riesgo del cáncer de mama en mujeres, si ellas son portadoras de un polimorfismo en la enzima superóxido dismutasa, dependiente de un micronutriente, el manganeso. La deficiencia de otras vitaminas como el ácido fólico, las vitaminas B12, B6, C y E, niacina, y nutrientes inorgánicos como el hierro y el zinc, pueden alterar el DNA con un efecto parecido al de las radiaciones, que causa roturas a la doble cadena, lesiones oxidativas o ambas. Lo anterior sugiere un riesgo para el desarrollo de cáncer humano (Gómez, 2007). En el caso de la

lactosa, se plantea que una mutación ocurrida hace unos 9,000 años, en la población del norte de Europa dio lugar a la expresión del gen de la lactasa (LCH locus). Al respecto se han detectado 11 polimorfismos en cuatro haploides (A, B, C, U) y se ha observado también que el polimorfismo C1391OT ubicado por encima del LCH se asocia con la tolerancia a la lactosa. En el caso del haplotipo A, que permite la tolerancia al nutrimento en cuestión, está presente en un 86% de la población europea del norte, pero disminuye a un 36% en la parte sur de la misma región, lo que implica variación en diversas regiones del mundo, como es el caso del continente americano, en particular México. Así, la variación genética CT se vincula con la persistencia o no de la lactasa, en tanto el genotipo CC se relaciona con la no persistencia de la enzima (Brown y col., 2004). Una de las soluciones proviene de la industria alimentaria con el desarrollo y venta de leches sin lactosa.

Otro alimento estudiado es el salvado de avena y su relación con el genotipo APOE3/3 que puede inducir una respuesta hipocolesterolémica a las cuatro semanas de ingesta del alimento. Sin embargo, los sujetos con APOE4/4 o APOE4/3 no presentan cambios (Simopoulos, 2002).

La complejidad de la dieta se puede ejemplificar con los alimentos que se ingieren en una comida sencilla. Por ejemplo al incluir el aceite de oliva, se generan cientos de componentes como son diferentes ácidos grasos, triacilglicéridos, esteroides, ésteres de esteroles y tocoferoles, los cuales van a regiones celulares diversas durante el metabolismo. Lo anterior es sólo un ejemplo simple de la relación entre la dieta ingerida y su participación en la salud del individuo a lo cual, en la actualidad, se agregarían las posibles alteraciones genéticas que los alimentos pueden producir de manera directa o indirecta.

3.4. Aportación de los test de asociación a la nutrigenética

Los test de asociación y los GWAS (Genome Wide Association Studies) han permitido conocer más sobre la causalidad de las enfermedades complejas más comunes, y específicamente han permitido conocer:

- La mayor parte de las enfermedades y características del ser humano tienen su base genética en un número relativamente elevado de genes.
- 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 desde un 10% hasta un 50%.
- 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.

Otra de las aportaciones más significativas de los test 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: por ejemplo, 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 (Griffiths, 2008).

El futuro de la nutrigenética pasa por generar sistemas de puntuación en los que se atribuya un valor diferente a cada SNP, según sea éste protector o inductor de enfermedad, y se sumen todos ellos (Cornelis, 2012).

La forma de aplicar la nutrigenética a las enfermedades más comunes debe contemplar siempre la explicación previa por parte de un profesional de la salud que, además, debe recopilar el máximo de información (no solo el test genético sino también el estado de salud y el nutrimental) mediante el uso de técnicas de antropometría y bioquímica, informe psicosocial e historia dietética. Este profesional (o equipo de profesionales) debe estar formado en genética, metabolismo y

nutrición, y se encargaría de dar a conocer los resultados, emitiendo un informe riguroso y comprensible para el cliente, con unas recomendaciones claras y en ningún caso contradictorias que no deben ser solo por escrito, se responsabilizaría también del seguimiento, durante las primeras semanas o meses, de los consejos acordados con el fin de aclarar las dudas que se presenten y de aportar la flexibilidad requerida por el tratamiento a fin de hacerlo lo más personalizado posible (Simopoulos, 2002).

La nutrigenética necesita avanzar para traducir los hallazgos observacionales en mecanismos moleculares. Para ello, será necesario adoptar estrategias que hagan uso de los hallazgos más sólidos, algunos de los cuales son:

- Los estudios observacionales y de intervención que tratan de estudiar las interacciones gen-dieta tienen que incluir un muestreo y una medición repetidos para proporcionar una medida precisa de los fenotipos. Se necesitan más biomarcadores informativos; algunos de ellos pueden derivarse de la investigación en desarrollo en campos como la metabolómica y la lipidómica.
- Además de los fenotipos, hay dos piezas clave de carácter informativo que hay que determinar cuándo se examinan las interacciones gen-dieta: la medida precisa de las variantes génicas y de la ingesta dietética. La primera es fácil, aunque históricamente no se haya prestado suficiente atención a los asuntos del control de la calidad en la investigación genética. La evaluación de la ingesta y/o de los hábitos dietéticos es más compleja. Se necesitan bases de datos más completas que reflejen la información actualizada sobre los nutrientes y los preparados alimenticios locales, así como instrumentos que capturen de manera eficiente los hábitos dietéticos a largo plazo.
- La mayor parte del esfuerzo está dedicada a identificar las variantes genéticas en el ADN nuclear, pero las mutaciones del ADN mitocondrial también pueden tener un impacto sobre las enfermedades relacionadas con la edad.

- En el pasado, el costo del genotipado suponía una fuerte limitación para la práctica de los estudios genéticos en poblaciones. Con la disponibilidad de técnicas de alto rendimiento y la reducción del costo del genotipado, las limitaciones han desaparecido y actualmente es posible fenotipar adecuadamente grandes muestras de población. Para elucidar las interacciones gen-ambiente, y específicamente gen-dieta, son necesarias muestras de población notablemente más grandes que las que se utilizan actualmente en el caso de las enfermedades multifactoriales comunes. Una mejor opción sería crear consorcios internacionales contruidos sobre los modelos de los estudios EPIC o del Proyecto del Genoma Humano. Esto no significa que los estudios de menor envergadura no tengan futuro en la genómica nutrimental; éstos podrían hacerse a medida para dar respuesta a cuestiones específicas o para generar hipótesis que deban ser examinadas con más detalle en otros estudios.
- Estos consorcios serán capaces de coordinar los estudios transculturales/étnicos y serán extremadamente útiles a la hora de describir las interacciones gen-ambiente. La hipótesis actual es que el enorme incremento de la morbilidad y de la mortalidad debidas a ECV y a otras enfermedades relacionadas con la edad, que la población mundial ha estado sufriendo durante los últimos años, se debe en parte a una mayor frecuencia de alelos deletéreos que predisponen a ciertos grupos étnicos a ser especialmente sensibles a la influencia de los factores de riesgo ambientales de ECV, como la dieta y el estilo de vida sedentario.
- Los hallazgos observacionales tendrán que ser sometidos a seguimiento a través de experimentos in vitro o in vivo, que conducirán hasta los mecanismos moleculares responsables de las interacciones observadas. Esto quedará dentro del ámbito de la nutrigenómica e implicará la experimentación in vitro e in vivo. Todo ello estará envuelto por la idea de la biología de sistemas o de la genómica funcional.

Las complejas interacciones fenotípicas y genotípicas requieren un análisis de sus efectos combinados. Las herramientas estadísticas actuales están limitadas en su capacidad para hacer frente a esta complejidad. Por ello, será indispensable desarrollar herramientas estadísticas adecuadas para analizar y comprender los efectos de las variaciones de múltiples genes, en combinación con la información ambiental y fenotípica. La información tendrá que incorporarse a los modelos predictivos que pueden ser utilizados clínicamente para mejorar la evaluación y la prevención de la enfermedad. Esto ocurrirá probablemente bajo la protección de la bioinformática o de la biología computacional (Cornelis, 2012).

3.5. Centros de investigación, desarrollo e innovación

México se unió a la comunidad científica mundial con las inversiones en estudios sobre la variación genética humana. Para estas tareas se creó el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). En la actualidad, el INMEGEN desarrolla diversas vías para construir espacios de Investigación y Desarrollo en medicina genómica, para ello ha establecido una incubadora de empresas y una unidad del Ethical Legal and Social Implications (ELSI por sus siglas en inglés) que regula el marco jurídico ético en Estados Unidos. Éste a su vez se asocia con el Sistema Nacional de Salud, para trabajar en particular con la salud pública, del país (Jiménez y col., 2008).

En México, la International Business Machines (IBM por sus siglas en inglés) es la empresa con la cual se ha asociado el INMEGEN para sus desarrollos. Incluso en IBM (Estados Unidos) se ha creado un área de Ciencias de la Vida (Mistretta, 2008).

También Brasil tiene su industria biotecnológica y de genómica. India cuenta también con el Centro Internacional para la Ingeniería Genética y Biotecnología, igual que China que también tiene desarrollos biotecnológicos. En España, David de Lorenzo, es un investigador y emprendedor en el campo de la Genómica Personal y la Nutrigenómica. Los líderes en el campo de la nutrigenética deben ser expertos para orientar un mercado sustentable. Las formas de medir la expresión genética deben ser productos controlados por estudios clínicos precisos y rigurosos.

Estas herramientas no sólo deben seguir los estándares de calidad de la industria que los fabriquen sino las regulaciones de la FDA. Además se debe reducir al mínimo la posible afectación o insatisfacción del consumidor (Kruse y col., 2015).

La nutrigenética busca personalizar el consumo de alimentos de acuerdo con el perfil genómico individual. Por ello algunos esfuerzos de Investigación y Desarrollo se encaminan al estudio de nuevos productos en bebidas y alimentos, lo cual llevará a prevenir o tratar problemas de salud en individuos, familias o subgrupos con riesgo de enfermedades.

CAPÍTULO 4. FUTURO DE LA NUTRIGENÓMICA Y NUTRIGENÉTICA

La principal contribución práctica a la salud pública de la investigación en torno a la nutrición está en definir las mejores recomendaciones dietéticas, destinadas a prevenir la enfermedad y a promover una salud óptima. A este efecto, y basadas en pruebas científicas disponibles actualmente, se han elaborado diferentes guías dietéticas que tienen como finalidad mejorar la salud de la población en general y la de personas con un alto riesgo de sufrir ciertas enfermedades como enfermedades cardiovasculares (ECV), cáncer, hipertensión y diabetes (Guttmacher y col., 2003).

Las orientaciones dietéticas pasadas y presentes han dejado de tener en cuenta las enormes diferencias que se dan en la respuesta de cada persona a la ingesta de nutrimentos. Esta variabilidad de la respuesta puede afectar enormemente a la eficacia de estas recomendaciones a escala individual. Aún no se comprende completamente los mecanismos responsables de las diferencias interpersonales en la respuesta dietética. No obstante, durante décadas se ha propuesto que existe un componente, aunque los investigadores no han empezado a analizar estas interacciones nutrimento-gen a nivel molecular hasta hace muy poco (Ordovás y col., 2008). Los resultados de los estudios orientados a aclarar las interacciones nutrimento-gen para las enfermedades comunes son controvertidos y no concluyentes. Aun así, estas enfermedades se potencian por las interacciones entre los genes específicos y los factores ambientales. Estas interacciones son dinámicas, de manera que empiezan en el momento de la concepción y continúan a lo largo de la vida adulta (Tiret, 2002).

Los beneficios potenciales de aprovechar el poder de la genómica para la prevención dietética de las enfermedades son enormes, y éste es el enfoque que se considera de futuro para la investigación nutrimental en la era posgenómica (Mensink y col., 2002). Actualmente, la modificación genética en los humanos ni es técnicamente posible ni está admitida desde el punto de vista ético, así que los genetistas utilizarán su conocimiento basado en la genómica para recomendar cambios del comportamiento personalizados, que deberían suponer una prevención y un tratamiento de la enfermedad más eficaces (Guttmacher y col., 2003).

La revolución genómica ha impulsado el desarrollo de diferentes nuevas tecnologías que pueden ser aplicadas a las ciencias nutrimentales. Las técnicas genómica, proteómica, metabolómica y bioinformática ya están comenzando a despuntar para facilitar el estudio de las interacciones gen-nutrimiento a nivel celular, personal y poblacional. En la era pos genómica, las tecnologías tradicionales de secuenciación del ADN y de genotipado serán sustituidas por nuevos enfoques que utilicen secuencias de ADN y otras técnicas de alto rendimiento (Mooser y col., 2003).

La transcriptómica actualmente es posible mediante la utilización de microsecuencias que pueden perfilar las pautas de expresión génica de miles de genes, o incluso del genoma entero en un solo experimento. La proteómica permite actualmente a los genetistas estudiar el cultivo completo de proteínas de una célula o tejido, en cualquier momento dado, y esto les permitirá determinar el papel de las proteínas dentro de las células, e incluso el papel de las moléculas con las que ellas interactúan. Por último, la metabolómica facilitará la investigación de las vías metabólicas, utilizando biomarcadores no invasivos. Todas estas técnicas pueden y deberían combinarse para llegar a comprender la influencia de los nutrientes específicos y de las pautas dietéticas completas sobre el comportamiento metabólico de las células, los órganos y el organismo entero (Roberts y col., 2001).

Este reto puede ser abordado utilizando la bioinformática y la quimiométrica, que proporcionan las herramientas para el manejo de las complejas estructuras de datos proporcionados por la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, y constituyen lo que conocemos como genómica funcional, también llamada biología de sistemas (van Ommen y col 2002).

El desarrollo de la biología de sistemas transformó el concepto de la interacción gen-nutrimiento, convirtiendo el enfoque que antes se basaba en el reduccionismo tradicional, para estudiar el efecto de un nutriente sobre un evento metabólico concreto, en un enfoque holístico, mediante el que una fracción significativa de todos los genes y metabolitos regulados puede cuantificarse de manera concurrente. Según Hoffmann (2003), estos objetivos pueden cumplirse si los científicos tienen: a) conocimiento de las partes (nutrientes, alimentos y pautas

dietéticas); b) información válida: un adecuado diseño experimental, evaluaciones dietéticas y métodos estadísticos; c) herramientas para estudiar y visualizar modelos e interacciones más complejos, y d) una gran potencia informática para integrar la información, y en caso de que se adopte un enfoque interdisciplinario, a través de la violación de los límites entre y más allá de las disciplinas y de las instituciones.

4.1. Papel del especialista en el siglo XXI

Una intervención dietética personalizada basada en el conocimiento de los requerimientos nutrimentales, y en el genotipo óptima para prevenir, mitigar, o curar muchas de las enfermedades crónicas. Esta afirmación es obvia para las deficiencias nutrimentales tales como el escorbuto y el beriberi; sin embargo también deben considerarse aquellas enfermedades por exceso de nutrimentos como la obesidad, donde el factor ambiental “dieta” es fundamental para su control (Mensink y col., 2002).

Por ello, el especialista debe ser un profesional de la salud experto en la ciencia de los alimentos y en la nutrición con la capacidad de reconocer, identificar y evaluar las interacciones alimentos-genes-enfermedad. Su tarea es influir sobre la elección de los alimentos y por ende, sobre el estado de salud de los individuos y de la población. En su campo de acción, el especialista clínico se enfrenta diariamente con trastornos que involucran alteraciones genéticas y alimenticias; por ello es indispensable conocer y manejar las herramientas de biología molecular y de nutrición que permitan detectar, evaluar para finalmente actuar en la prevención y control de los diferentes padecimientos, donde la interacción entre algunos genes con ciertas alimentos incrementan el riesgo. Así, es claro que el tratamiento de pacientes donde la dieta puede participar como un detonador de su enfermedad debe incluir la participación interdisciplinaria que incluya expertos en ciencias de la nutrición (Rosas, 2010).

Los especialistas deben ser capaces de entender y aplicar la genética y sus distintas áreas para definir y evaluar los mecanismos patofisiológicos por los cuales los

genes que se han estado identificando participan en cada una de las patologías. Lo anterior permitirá intervenir de manera más adecuada en la búsqueda de tratamientos y mejores pronósticos para el paciente.

Es importante mencionar y considerar que todavía no se conocen las múltiples variaciones que puede inducir una cierta dieta en individuos con un determinado genotipo, ya que existen otros factores que pueden participar en la expresión o no de tales genes. De tal manera que las investigaciones continúan con la finalidad de buscar las formas más adecuadas de intervención y procurar la salud del individuo. Afortunadamente, las nuevas herramientas y tecnologías actuales que tenemos disponibles ofrecen oportunidades excelentes para desarrollar esta área emergente: la nutrición personalizada.

4.2. Aplicaciones actuales y futuras

Con el proyecto Genoma Humano, la genética y la nutrición se integran en el cuidado de la salud, a lo que se le ha denominado la genética nutrimental. El desarrollo de la genómica nutrimental es prometedor para la prevención y el tratamiento de enfermedades donde la dieta juega un papel crucial. Actualmente, las investigaciones se están centrando en la identificación de más componentes bioactivos de la dieta, pues a medida que se incremente la información disponible, ésta podrá utilizarse para desarrollar alimentos funcionales con efectos a nivel genético que prevengan o intervengan de forma específica en las diferentes enfermedades. De esta manera, la industria alimentaría tiene la oportunidad de utilizar los componentes bioactivos de los alimentos para mejorar la salud, teniendo en cuenta la constitución genética de los consumidores (Jiménez y col., 2008).

Se acepta que los nutrientes e incluso los antinutrientes o factores antifisiológicos alteran los procesos moleculares tales como la estructura del DNA, la expresión genética, y el metabolismo, y cada uno a su vez puede alterar el inicio de la enfermedad, su desarrollo o progresión. Las variaciones genéticas individuales pueden alterar la forma en que los nutrientes son asimilados, metabolizados, almacenados, o excretados por parte del organismo. 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 (Rosas, 2010).

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La nutrigenómica es un concepto en constante evolución que involucra procesos y factores que presentan interacciones altamente complejas que requieren de aproximaciones cada vez más robustas para su comprensión. La evidencia más reciente, que involucra el estudio en humanos, arroja datos interesantes y fascinantes que tienen un enorme potencial, sin embargo es necesario que se lleven a cabo muchas más investigaciones.

Respecto de la evidencia, vale la pena destacar que los modelos de reto, como el desarrollado en los estudios que usaron la endotoxina, dan cuenta del estrecho y dinámico vínculo entre la dieta y los mecanismos homeostáticos, cuya alteración constante en el tiempo puede ser uno de los factores clave para entender porque ciertos patrones de alimentación favorecen o no el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles que más afectan a la población en la actualidad, por lo que es necesario que las nuevas investigaciones hagan un especial énfasis en este aspecto.

Además de lo anterior, también es vital que los nuevos estudios se ocupen de otros aspectos significativos como lo son el papel de las características de la matriz de alimento y el efecto de las interacciones entre distintas matrices, la cinética de la expresión luego de la ingesta de alimentos o de sus componentes, la influencia de la composición de la microbiota intestinal de los individuos, el establecimiento de biomarcadores nutrimentales y el problema de la correspondencia temporal entre las manifestaciones moleculares con aquellas a nivel de órganos, organismo e individuo.

En la actualidad se percibe un proceso de cambio respecto al concepto de alimentación ideal. Antes se sugerían recomendaciones nutrimentales para grandes grupos de población susceptibles o no a determinado padecimiento. Lo anterior plantea un nuevo paradigma para los programas nutrimentales de salud pública, porque se podrían continuar con aquellas recomendaciones de nutrimentos para toda la población o sugerir dietas personalizadas, como lo establece la nutrigenética. Sin embargo, la complejidad de este extenso ámbito de la

nutrigenética tomará tiempo entre ciencia básica y aplicaciones tecnológicas, por lo que la investigación, el desarrollo y la innovación requerirán una gama diversa de estudios experimentales y demoscópicos y avalar la calidad y validez clínica de los marcadores nutrigenéticos específicos.

La nutrición personalizada está próxima (unos 10 años) de considerarse como propuesta de salud, en diversas regiones del mundo, como lo plantea la mayor parte de la literatura. Desde la perspectiva científica se puede calificar esta disciplina como nutrigenética, o utilizar un término como nutrición o dieta personalizada, dieta individual o individualizada, de tal forma que sea comprensible para la población en general y se puedan apoyar acciones de salud pública. Un perfil génico que predisponga a una enfermedad requerirá de absoluta discreción para el interesado, por su repercusión inmediata o futura en su desempeño laboral o en la contratación de un seguro personal.

En el ámbito socioeconómico la relación tecnocientífica de la nutrigenética es innegable y de ella se derivarán diversos nichos de investigación, desarrollo e innovación tanto en empresas de insumos génicos, como en las de alimentos. La industria alimentaria tiene en la actualidad ofertas que están en el mercado, como avance a estos cambios dietarios (productos con ácidos grasos omega-3, 6 o 9, bajos en grasa o con sustitutos de azúcar, entre otros). Lo anterior es relevante porque podría a futuro aminorar el impacto de un cambio radical en la dieta. Sin embargo, hay que plantear un aviso de alerta porque algunas empresas ofertan dietas personalizadas con base en algunos genes asociados a enfermedades determinadas, pero se percibe que aún faltan estudios concluyentes y derivados de perfiles genéticos particulares, de aquellos sujetos que desean personalizar su alimentación en un binomio sano de dieta-gen.

Finalmente en el rubro educativo es pertinente plantear las siguientes interrogantes ¿quiénes serán los profesionales calificados para atender una consulta de nutrigenética? ¿Cuál será el diseño curricular universitario para cubrir los requisitos de un conocimiento sólido y actualizado sobre esta temática? Lo anterior exige

elaborar diseños curriculares para licenciatura, maestría y doctorado, además de abrir espacios para educación continua, es decir educación para toda la vida.

IV. CONCLUSIONES

La nutrigenómica estudia el efecto de los nutrientes de la dieta y analiza como estos nutrientes afectan la expresión de genes específicos o individuales. Realiza recomendaciones nutrimentales no solo cuantitativas sino también cualitativas.

La nutrigenética estudia las diferentes maneras que tienen los individuos de reponder a diferentes alimentos con base en su constitución genética, es decir, respecto a un genotipo específico o a la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido. Proporciona las herramientas para prevenir enfermedades.

Aplicar la nutrigenética a las enfermedades más comunes debe contemplar la explicación previa por parte de un profesional de la salud que además debe recopilar el máximo de información, no solo el test genético sino también el estado de salud y el nutrimental mediante el uso de técnicas de antropometría y bioquímica, informe psicosocial e historia dietética.

El especialista debe ser un profesional de la salud experto en la ciencia de los alimentos y la nutrición con la capacidad de reconocer, identificar y evaluar las interacciones entre alimentos, genes y enfermedad.

Es importante mencionar y considerar que todavía no se conocen las múltiples variaciones que puede inducir una cierta dieta en individuos con un determinado genotipo, ya que existen otros factores que pueden participar en la expresión o no de tales genes.

La nutrigenómica y nutrigenética muestran la importancia que tienen en la prevención y tratamiento de enfermedades que tiene que ver con los alimentos y por consecuencia con los nutrientes y los genes.

Existe una fuerte interacción entre los nutrientes, la expresión de genes, la variabilidad genética y la salud. Así mismo la variabilidad genética tienen un efecto sobre como el organismo responde ante el consumo de distintos grupos de alimentos.

Existen múltiples interacciones entre la secuencia genética y la dieta, también entre las diversas variantes genéticas del ADN que influyen en el fenotipo y el desarrollo de enfermedades.

La combinación de la información de riesgo genético y la epidemiología de los nutrientes proporciona herramientas que permiten comenzar a establecer recomendaciones nutrimentales individuales.

La genómica nutrimental puede cambiar el tratamiento de la enfermedad mediante la dieta y tener un enorme impacto sobre la salud pública. Utilizando herramientas del comportamiento basadas en la nutrición, seremos capaces de abordar la información contenidas en nuestros genomas para tener un envejecimiento exitoso.

V. GLOSARIO

ADN o DNA. Ácido desoxirribonucleico (ADN), material genético de todos los organismos celulares y casi todos los virus. El ADN lleva la información necesaria para dirigir la síntesis de proteínas y la replicación. Se llama síntesis de proteínas a la producción de las proteínas que necesita la célula o el virus para realizar sus actividades y desarrollarse.

Epigenética. Los cambios fenotípicos heredables que resultan de cambios en la cromatina sin alterar la secuencia del DNA.

Fenotipo. En biología y ciencias de la salud, se denomina fenotipo a la expresión del genotipo en función de un determinado ambiente.¹ Los rasgos fenotípicos cuentan con rasgos tanto físicos como conductuales. Es importante destacar que el fenotipo no puede definirse como la "manifestación visible" del genotipo, pues a veces las características que se estudian no son visibles en el individuo, como es el caso de la presencia de una enzima.

Un fenotipo es cualquier característica o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología y comportamiento. La diferencia entre genotipo y fenotipo es que el genotipo se puede distinguir observando el ADN y el fenotipo puede conocerse por medio de la observación de la apariencia externa de un organismo.

Gen. Un gen es una unidad de información dentro del genoma, que contiene todos los elementos necesarios para su expresión de manera regulada. También se conoce como una secuencia de nucleótidos en la molécula de ADN (o ARN, en el caso de algunos virus) que contiene la información necesaria para la síntesis de una macromolécula con función celular específica, habitualmente proteínas pero también ARNm, ARNr y ARNt.

Esta función puede estar vinculada con el desarrollo o funcionamiento de una función fisiológica. El gen es considerado la unidad de almacenamiento de información genética y unidad de la herencia, pues transmite esa información a la

descendencia. Los genes se disponen, pues, a lo largo de ambas cromátidas de los cromosomas y ocupan, en el cromosoma, una posición determinada llamada locus. El conjunto de genes de una especie se denomina genoma. Los genes están localizados en los cromosomas en el núcleo celular.

Genética. Es el campo de la biología que busca comprender la herencia biológica que se transmite de generación en generación.

El estudio de la genética permite comprender qué es lo que exactamente ocurre en el ciclo celular, (replicar nuestras células) y reproducción, (meiosis) de los seres vivos y cómo puede ser que, por ejemplo, entre seres humanos se transmiten características biológicas genotipo (contenido del genoma específico de un individuo en forma de ADN), características físicas fenotipo, de apariencia y hasta de personalidad.

El principal objeto de estudio la genética son los genes, formados por segmentos de ADN (doble hebra) y ARN (hebra simple), tras la transcripción de ARN mensajero, ARN ribosómico y ARN de transferencia, los cuales se sintetizan a partir de ADN. El ADN controla la estructura y el funcionamiento de cada célula, con la capacidad de crear copias exactas de sí mismo, tras un proceso llamado replicación, en el cual el ADN se replica.

Genoma. El genoma es el conjunto de genes contenidos en los cromosomas, lo que puede interpretarse como la totalidad de la información genética que posee un organismo o una especie en particular. El genoma en los seres eucarióticos comprende el ADN contenido en el núcleo, organizado en cromosomas, y el genoma de orgánulos celulares como las mitocondrias y los plastos; en los seres procarióticos comprende el ADN de su nucleóide. El término fue acuñado en 1920 por Hans Winkler, profesor de Botánica en la Universidad de Hamburgo, Alemania, como un acrónimo de las palabras 'gene' y 'cromosoma'.

Un genoma es todo el ADN de un organismo, incluyendo sus genes. Los genes contienen la información para la toma de todas las proteínas requeridas por todos

los organismos. Estas proteínas determinan, entre otras cosas, cómo se ve el organismo, lo bien que su cuerpo metaboliza los alimentos o combate las infecciones, e incluso a veces la forma en que se comporta.

Genómica. Se encarga de estudiar todas las secuencias de nucleótidos, incluyendo genes estructurales, secuencias reguladoras y secuencias de ácido desoxirribonucleico (DNA) no codificante en los cromosomas de un organismo.

Genómica nutrimental. Es definida como el área de la nutrición que se encarga de identificar y estudiar la interacción existente entre los genes y los nutrimentos. Esto último, con la finalidad de dirigir a los nutriólogos para conocer y utilizar los componentes bioactivos de los alimentos con el propósito de diseñar dietas personalizadas y con el objetivo de prevenir y/o controlar enfermedades. La genómica nutrimental tiene un gran potencial debido a los cambios que contribuirán en el futuro a la mejora de las guías y recomendaciones dietéticas personalizadas, así como poder desarrollar tratamientos con potencial beneficio para la salud (alimentos funcionales). Se ha establecido que la genómica nutrimental se divide en dos áreas de estudio, las cuales se conocen como nutrigenómica y nutrigenética. La nutrigenómica estudia el efecto de los nutrimentos en la regulación de la expresión de los genes, así como el efecto que tienen estos nutrimentos a nivel molecular, celular y sistémico.¹⁰⁻¹² Por otra parte, la nutrigenética se encarga de estudiar las diferentes maneras de responder de los individuos a diferentes nutrimentos de acuerdo a su conformación genética, es decir, estudia la interacción nutrimento-genotipo; esto último es debido a la individualidad genética que tienen los humanos como lo representan las variaciones en la secuencia del DNA.

Genotipo. El genotipo se refiere a la información genética que posee un organismo en particular, en forma de ADN.¹ Normalmente el genoma de una especie incluye numerosas variaciones o polimorfismos en muchos de sus genes. El genotipado se usa para determinar qué variaciones específicas existen en el individuo. El genotipo, junto con factores ambientales que actúan sobre el ADN, determina las características del organismo, es decir, su fenotipo. De otro modo, el genotipo puede definirse como el conjunto de genes de un organismo y el fenotipo como el conjunto

de rasgos de un organismo. Por tanto, los científicos y los médicos hablan a veces por ejemplo del genotipo de un cáncer particular, separando así la enfermedad del enfermo. Aunque pueden cambiar los codones para distintos aminoácidos por una mutación aleatoria (cambiando la secuencia que codifica un gen, eso no altera necesariamente el fenotipo).

Haplotipos. Conjunto de polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs) en un cromosoma particular que están estadísticamente asociados.

Metaboloma. El metaboloma se compone de una amplia cantidad de metabolitos constituidos por pequeñas moléculas y productos de los procesos celulares, que exhiben una diversidad de propiedades físicas y químicas y que existen dentro de un intervalo dinámico muy amplio en muestras biológicas de células, tejidos, órganos y organismos. Esta novedosa técnica se fundamenta en el uso de la espectrometría de masas para investigar los mecanismos bioquímicos relacionados con procesos naturales en la salud y enfermedad. Sin embargo, las condiciones fisiológicas y patológicas no sólo se caracterizan por las identidades y concentraciones de metabolitos presentes, sino por la localización de éstos en un tejido gracias a la cromatografía de gases o la separación por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) acoplados a un espectrómetro de masas de velocidad y precisión⁴. Infortunadamente, la mayoría de las plataformas de espectrometría de masas sólo puede medir muestras en solución, por lo que se requiere extraer metabolitos de tejidos homogeneizados. Sin embargo, los más recientes desarrollos en tecnologías de espectrometría de masas-imagen permiten que ciertos metabolitos puedan reconocerse de manera espacial dentro de sus tejidos biológicos. A través de la caracterización de rutas metabólicas, la metabolómica puede ilustrar las actividades de una célula a nivel funcional. Sin embargo, el metaboloma es difícil de caracterizar y por ello la espectrometría de masas, acoplada a diferentes técnicas de separación, es tan útil.

Metabolómica. Es el conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio y comparación de los metabolomas, es decir, la colección de todos los metabolitos (moléculas de bajo peso molecular) presentes en una célula, tejido u organismo en

un momento dado. Estos metabolitos incluyen a intermediarios del metabolismo, hormonas y otras moléculas de señalización y a metabolitos secundarios.

Es el estudio sistemático de los procesos químicos en los que intervienen los metabolitos como señales inequívocas y específicas de los procesos celulares como perfiles de metabolitos de bajo peso molecular. Es un “retrato dinámico” del estado metabólico de los sistemas vivientes.

Microbiota. Se refiere a la comunidad de organismos residentes en el cuerpo humano sin causar daño, este microbiota juega un papel definido en el mantenimiento de la salud y el equilibrio homeostático.

Nutrición. La nutrición es la ingesta de alimentos en relación con las necesidades dietéticas del organismo. Una buena nutrición (una dieta suficiente y equilibrada combinada con el ejercicio físico regular) es un elemento fundamental de la buena salud.

Una mala nutrición puede reducir la inmunidad, aumentar la vulnerabilidad a las enfermedades, alterar el desarrollo físico y mental, y reducir la productividad.

Nutrimento. Es un producto químico procedente del exterior de la célula y que ésta necesita para realizar sus funciones vitales. Es tomado por la célula y transformado en constituyente celular a través de un proceso metabólico de biosíntesis llamado anabolismo o, bien, es degradado para la obtención de otras moléculas y de energía.

Nutrigenética. Estudia las diferentes maneras que tienen los individuos de responder a diferentes alimentos con base en su constitución genética, es decir, respecto a un genotipo específico y/o a la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido.

Nutrigenómica. Estudia el efecto de los nutrimentos de la dieta y analizar cómo estos nutrimentos afectan la expresión de genes específicos.

Polimorfismo. Un polimorfismo genético es la existencia en una población de múltiples alelos de un gen. Es decir, un polimorfismo es una variación en el DNA; estas variaciones se pueden dar como resultado de cambios en la secuencia del DNA o por cambios en el número de repeticiones del DNA.

Proteoma. El proteoma celular es la totalidad de proteínas expresadas en una célula particular bajo condiciones de medioambiente y etapa de desarrollo (o ciclo celular) específicas, como lo puede ser la exposición a estimulación hormonal. El término proteoma se utilizó por primera vez en 1995 y ha sido aplicado a diferentes escalas en los sistemas biológicos. También se puede hablar del proteoma completo de un organismo, que puede ser conceptualizado como las proteínas de todas las variedades de proteomas celulares. Es aproximadamente, el equivalente proteínico del genoma.

Proteómica. La proteómica es el estudio del proteoma, que se realizan tradicionalmente mediante la técnica de electroforesis en gel de dos dimensiones. En la primera dimensión las proteínas se separan por isoelectroenfoque, que separa las proteínas con base en su carga eléctrica. En la segunda dimensión, las proteínas se separan por peso molecular utilizando SDS-PAGE. El gel se tiñe con Azul de Coomassie o Nitrato de plata para visualizar las proteínas; las manchas en el gel son las proteínas que han migrado a una localización específica y permite de esta forma identificarlas. Se encarga de medir o cuantificar la expresión a nivel de proteínas en un contexto global.

Consiste en el análisis profundo de la estructura y funciones del complejo de proteínas en una célula, tejido o líquido biológico en un cierto momento de la expresión de proteínas, y es una plataforma central en la nutrigenómica que describe la expresión del genoma como respuesta a la dieta. La proteómica permite entender las funciones de organelos y sus alteraciones, entre otros muchos aspectos⁸. En particular, la disfunción y mutaciones del DNA explican un gran número de enfermedades, incluido el cáncer, y la proteómica es especialmente útil para identificar proteínas que participan en la señalización, diferenciación y muerte celulares.

Sistema endocannabinoide. Es un complejo sistema que involucra a diversos ligandos endógenos (endocannabinoides) y sus receptores específicos (CB1 y CB2). Y que modula diversas funciones fisiológicas de nuestro organismo, que incluyen la percepción del dolor, la inflamación, la toxicidad y el traumatismo neuronal, el aprendizaje y la memoria, el control de las emociones, el control del humor, gestión del estrés, el apetito, la ingesta de alimentos, la homeostasis energética, así como en la mediación de diferentes procesos a nivel neuronal, cardiovascular, digestivo, reproductivo e inmunológico. Es tal vez, uno de los sistemas más importante relacionado a la regulación y mantenimiento de la homeostasis de nuestro cuerpo, sosteniendo una condición interna estable a pesar de las fluctuaciones externas.

Transcriptoma. Determina el nivel de transcripción o subclases de los genes que se están expresando a partir de un genoma específico en un determinado momento en la célula. Sin embargo, el transcriptoma no da idea exacta del nivel de expresión de un conjunto de proteínas.

Transcriptómica. La transcriptómica estudia y compara transcriptomas, es decir, los conjuntos de ARN mensajeros o transcriptos presentes en una célula, tejido u organismo. Como los proteomas, los transcriptomas son muy variables, ya que muestran qué genes se están expresando en un momento dado. Son particularmente interesantes para los científicos los transcriptomas de las células cancerosas y de las células madre, ya que pueden ayudar a entender los complicados procesos de carcinogénesis y de desarrollo y diferenciación celular.

Como la genómica, la transcriptómica se vale de la bioinformática y las micromatrices. La idea básica de las micromatrices (o microarreglos) es construir, sobre una membrana o lámina de vidrio, arreglos de muestras que contienen fragmentos de ADN. Por otro lado se marca el ARN o el ADN copia (cDNA) de una población celular con fluorescencia o radioactividad, y se usa esta preparación para hibridar con el ADN de la micromatriz. Generalmente se hibrida simultáneamente la misma micromatriz con una muestra de ARN o ADN copia de referencia, para facilitar la comparación (ver un ejemplo de hibridación de micromatrices).

VI. BIBLIOGRAFÍA

Abraham, SC., Park, SJ., Cruz-Correa, M., Houlithan, PS., Half, EE., Lynch, PM., Wu, TT., (2004). Frequent CpG island methylation in sporadic and syndromic gastric fundic gland polyps. *American Journal of Clinical Pathology*. 122: 740-746.

Arumugam, M. y col., (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 473: 174-180.

Banerjee, S., Li, Y., Wang, Z., Sarkar, FH., (2008). Multitargeted therapy of cáncer by genistein. *Cancer Letters*. 269: 226-242.

Bauer, F., y col., (2009). Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient- specific food preference. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 90: 951-959.

Beaglehole, R, Horton R., (2010). Chronic diseases: global action must match global evidence. *The Lancet*; 376: 1619- 1621.

Bhagavan, NV, Ha C-E, (2011) *Essentials of Medical Biochemistry*. Amsterdam: Elsevier.

Blossey, R., (2006). Regulating chromatin: on code and dynamic models. *The European Physical Journal E*. 19: 371-373.

Bourges, RH., (2003). La nutriología a partir de la «doble hélice». *Rev Invest Clin.*; 55:220-6.

Brown, L., Van der Ourderaa, F., (2004). El impacto de la nutrigenómica en la industria alimentaria. *Monografías Humanitas*. 9: 121-137.

Corella, DO., (2005). Single nucleotide polymorphism that influence lipid metabolism: interaction with dietary factors, *Ann Rev Nutr*; 25:1- 7

Cornelis, MC., Hu, B., (2012). Gene-Environment Interactions in the Development of Type 2 Diabetes: Recent Progress and Continuing Challenges. *Annual Review of Nutrition*.32: 245-259.

Daly, MJ., Rioux, JD., Schaffner, SF., Hudson, TJ., Lander, ES., (2001). High-resolution haplotype structure in the human genome. *Nature Genetics*. 29: 229-232.

De Lorenzo, D., (2012). Perspectivas presentes y futuras de la Nutrigenómica y la Nutrigenética en la medicina preventiva. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 32(2): 92-105.

De Lorenzo, D., Serrano, J., Otín, M., Pamplona, R., (2011). Nutrigenómica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada. (1st ed.). Barcelona: Libbooks. 117-193.

De Lorenzo, D., Milagro, F., Martínez, J., (2012). Nutrigenómica y Nutrigenética en la farmacia. *Nutren-Nutrigenomics*. Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra. 61-72.

Farrell, RE, (2010). RNA and the Cellular Biochemistry Revisited. In: *RNA Methodologies*. 4th ed. San Diego: Elsevier. p. 45-80.

Feito, L., (1999). El sueño de lo posible. Bioética y terapia génica. (1st ed.). Madrid: Universidad Pontificia Comillas. 67-93.

Fernández, J. L., Benito J., (2008). Nutrición clínica y dietética hospitalaria. Panorama actual de la Nutrigenómica. *¿Esperanza o Realidad?*, 28(3):38-4.

Flint, HJ., (2012). The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutrition Reviews*. 70(1): S10-S13.

Franke, A., y col., (2010). Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature Genetics*. 42: 1118-1125.

Fraser, GE., (2003). A search for truth in dietary epidemiology. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 78: 521S-525S.

Godbole, K., Deshmukh, U., Yajnik, C., (2009). Nutri-genetic Determinants of Neural Tube Defects in India. *Indian Pediatrics*. 46: 467-475.

Goyenechea, E., y col., (2006). Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator α -activated-receptor- γ 2 gene polymorphisms. *British Journal of Nutrition*. 96(5): 965-972.

Griffiths, A., Wessler, S., Lewontin, R., Carroll, B., (2008). *Genética*. (9th ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana. 75-89.

Guttmacher, AE., Collins, FS., (2003) Welcome to the genomic era. *The New England Journal of Medicine*. 349: 996-998.

Hoffmann, I., (2003). Transcending reductionism in nutrition research. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 78: 514- 516.

James, WD., Baker, TA., Bell, SP., Gann A., Levine M., Losick R., (2008). *Biología Molecular del Gen* (5^a ed). España. Panamericana. 135.

Jenuwein, T., Allis, C.D., (2001). Translating the histone code. *Science*. 293: 1074-1080.

Jiménez, G., Silva-Solezzi, I., Hidalgo, I., March, S., (2008). La medicina genómica en México: los primeros pasos y el camino por recorrer. *Genoma Research*. 18(8): 1191-1198.

Killian, JK., Byrd, JC., Jirtle, JV., Munday, BL., Stoskopf, MK., MacDonald, RG., Jirtle, RL., (2000). M6P/IGF2R imprinting evolution in mammals. *Molecular Cell*. 5: 705-706.

Kruse, M., von Loeffelholz C, Hoffmann D, Pohlmann A, Seltmann AC, Osterhoff M, et al., (2015) Dietary rapeseed/canola oil supplementation reduces serum lipids and

liver enzymes and alters postprandial inflammatory responses in adipose tissue compared to olive oil supplementation in obese men . *Mol. Nutr. Food Res.*;59(3):507-19.

Lander, Linton, LM., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, MC., (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 409(6822): 860-921.

Ley, R.E., Tumbaugh, P.J., Klein, S., Gordon, J.I., (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 444: 1022-1023.

Li, B, Carey M, Workman JL, (2007) The Role of Chromatin during Transcription. *Cell.*;128(4):707-19.

Maher, B., (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*. 456(7218): 18-21.

Martijn, B., y col., (1986). Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *American Journal of Epidemiology*. 123(2): 221-234.

Martínez, JA., y col., (2003). Obesity Risk Is Associated with Carbohydrate Intake in Women Carrying the Gln27Glu β 2-Adrenoceptor Polymorphism. *Journal of Nutrition*. 133(8): 2549-2554.

Mattei, y col., (2009). Apolipoprotein A5 Polymorphisms interact with total dietary fat intake in association with markers of metabolic syndrome in puerto rican older adults. *Journal of Nutrition*.139: 2301-2308.

Mazzio, EA, Soliman KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics*. 2012;7(2):119-30.

McGuire, M, Beerman KA, (2013). *Nutritional Sciences: From fundamentals to food*. 3th ed. Belmont: Wadsworth

Mejía, BCM, Del-Río-Navarro BE, Domínguez-López A, Campos-Rodríguez R, Martínez-Godínez Md, Rojas- Hernández S, et al., (2014) The consumption of n-3

polyunsaturated fatty acids differentially modulates gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma and hypoxia-inducible factor 1 alpha in subcutaneous adipose tissue of obese adolescents. *Endocrine*;45(1):98-105.

Mensink, RP., Plat, J., (2002). Post-genomic opportunities for understanding nutrition: the nutritionist's perspective. *Proceedings of the Nutrition Society*. 61: 401-404.

Milke, M., (2012). Nutrigenómica, proteómica y metabolómica en la prevención y tratamiento de las enfermedades gastrointestinales. *Revista de Gastroenterología de México*. 77(1): 29-31.

Mizoguchi, T., Takehara, I., Masuzawa, T., Saito, T., Naoki, Y., (2008). Nutrigenomic studies of effects of Chlorelated disease. *Journal of Medicinal Food*. 11: 395- 404.

Mooser, V., Ordovás, JM., (2003). Editorial comment: 'Omic' approaches and lipid metabolism: Are these new technologies holding their promises? *Current Opinion in Lipidology*. 14: 115-119.

Mosty, MM., Ershow, AG., Clevidence, BA., (2003). An overview of methodologies, proficiencies, and training resources for controlled feeding studies. *American Dietetic Association*. 103: 729-735.

Muller, M., Kersten, S., (2003). Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Reviews Genetics*. 4: 315-322.

Muñoz, Ruiz E., (2012). Colección de Monografías Humanitas. Fundación Medicina y Humanidades Médicas. *Nutrigenética y Nutrigenómica* 9: 71-85.

Nafee, TM., Farrel, WE., Carroll, WD., Fryer, AA., Ismail, KM., (2008). Epigenetic control of fetal gene expression. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 115: 158-168.

Narayan, KM, Ali MK, Koplan JP., (2010). Global noncommunicable diseases-where worlds meet. *N Engl J Med*: 363: 1196-1198.

Oliva, R., Ballesta, F., Oriola, J., Calria, J., (2008). *Genética Médica*. (1ª ed.). Barcelona: Diaz de Santos. 34-73, 17, 37.

Ordovás, J., Corella, D., (2008). La revolución del genoma humano. ¿Qué significa genómica, epigenética, nutrigenética, nutrigenómica, metabolómica? *Genética, Nutrición y Enfermedad*. Madrid: EDIMSA. Editores Médicos S.A. 112-137.

Passarge, E., (2010). *Genética. Texto y Atlas*. (3ª ed.). España; Panamericana., 238.

Pérez, CE, Meléndez MG, Zúñiga RA., (2005) Genómica nutricional: perspectivas para el futuro. *Rev Endocrinol Nutr*; 13:190-6.

Rendo, T., Molerés, A., Martí Del Moral, A., (2009). Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children. *Obes Facts*. 2: 393-399.

Ritchie, MD, Holzinger ER, Li R, Pendergrass SA, Kim D. Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions. *Nat. Rev. Genet*. 2015;16(2):85-97.

Roberts, MA., Mutch, DM., German, JB., (2001). Genomics: food and nutrition. *Current Opinion in Biotechnology*. 12: 516-522.

Rosas, I.M., (2010). Nutrigenómica y nutrigenética: las herramientas actuales del nutriólogo. *Infármate*. 5(25): 30-31.

Ruemmele, F., Garnier-Lengliné, H., (2012). ¿Por qué la genética es importante para la nutrición? Lecciones de investigación epigenética. *Annales Nestlé*. 60(3): 38-43.

Sanhueza, J., Valenzuela, A., (2012). Nutrigenómica: revelando los aspectos moleculares de una nutrición personalizada. *Revista Chilena de Nutrición.* 39(1): 71-85.

Schaefer, EJ., Augustin, JL., Schaefer, MM., Rasmussen, H., Ordovás, JM., (2000). Lack of efficacy of a food-frequency questionnaire in assessing dietary macronutrient intakes in subjects consuming diets of known composition. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 71: 746-751.

Silveira, M. Martínez L. Carraro R., (2007). Nutrigenómica, obesidad y salud pública. *Rev Española Salud Pública;* 81:475-87

Simopoulos, A., (2002). Genetic variation and dietary response: nutrigenetics/nutrigenomics. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition.* 36(S6): S117-S128.

Slimani, N., Kaaks, R., Ferrari, P., Casagrande, C., Clavel-Chapelon, F., (2002). European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutrition.* 5: 1125-1145.

Teslovich, TM., Musunuru, K., Smith, AV., y col., (2010). Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 466: 707-713.

Tiret, L., (2002). Gene-environment interaction: a central concept in multifactorial diseases. *Proceedings of the Nutrition Society.* 61: 457-463.

Van Ommen, B., Stierum, R., (2002). Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Current Opinion in Biotechnology.* 13: 517-521.

Vargas, JE., (2016). Nutrigenómica humana: efectos de los alimentos o sus componentes sobre la expresión RNA. *Rev Fac Med.* Vol 64, No. 2, 339-349.

Vogel, C, Marcotte EM, (2012). Insights into the regulation of protein abundance from proteomic and transcriptomic analyses. *Nat. Rev. Genet.;*13(4):227-32

Voight, BF., y col., (2010). Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature Genetics*. 42: 579-589.

Weiss, FU., Marques, IJ., Woltering, JM., Vlecken, DH., Aghdassi, A., Partecke, LI., Heidecke, CD., Lerch, MM., Bagowski, CP., (2009). Retinoic acid receptor antagonist inhibit miR-10^a expression and block metastatic behavior of pancreatic cáncer. *Gastroenterol*. 137: 2136-2145.

Willett, W., (2002). Isocaloric diets are of primary interest in experimental and epidemiological studies. *The International Journal of Epidemiology*; 31: 694-6955.

Yang, J., y col., (2011). Genome partitioning of genetic variation for complex traits using common SNPs. *Nature Genetics*. 43: 519-525.