

## Revisión

# Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética

A. Marti, M.<sup>a</sup> J. Moreno-Aliaga, M.<sup>a</sup> A. Zulet y J. A. Martínez

*Dpto. de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.*

### Resumen

La aplicación de las técnicas de la biología molecular y el éxito del Proyecto Genoma Humano ha abierto una nueva era tanto en Medicina como en Nutrición. Hasta la fecha, al menos, 1.000 genes humanos causantes de enfermedades han sido identificados y parcialmente caracterizados, el 97% de los cuales sabemos ahora que son causantes de enfermedades monogénicas. Sin embargo, otras patologías como la obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer se deben a complejas interacciones entre diversos genes y factores ambientales. A pesar de los numerosos estudios de asociación, más de 600 publicados desde 2002, la base molecular de las enfermedades crónicas es todavía incierta. La información sobre polimorfismos de nucleótidos y mapas de haplotipos son recursos adicionales para identificar genes involucrados en enfermedades. El desarrollo genómico se aproxima, sin embargo, no se conocen con precisión algunos componentes de la dieta y sus mecanismos, que influyen de forma importante en la expresión de la información genética y en las alteraciones patológicas. La industria alimentaria tiene la oportunidad de utilizar los componentes bioactivos de los alimentos para mejorar la salud y evitar las enfermedades teniendo en cuenta la constitución genética de los consumidores. Esta nueva era de la nutrición molecular —interacciones genes-nutrientes— puede crecer en diversas direcciones, aunque hay dos esenciales. De una parte, el estudio de la influencia de los nutrientes sobre la expresión de genes (nutrigenómica) y de otra conocer la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética).

*(Nutr Hosp 2005, 20:157-164)*

Palabras clave: *Polimorfismo o SNP. Nutrición. Expresión génica. Enfermedad.*

**Correspondencia:** Dra. Amelia Marti del Moral  
Dpto. de Fisiología y Nutrición  
Universidad de Navarra  
Irunlarrea, s/n.  
31080 Pamplona (Navarra)  
E-mail: amarti@unav.es

Recibido: 20-IX-2004.  
Aceptado: 10-XII-2004.

### ADVANCES IN MOLECULAR NUTRITION: NUTRIGENOMICS AND/OR NUTRIGENETICS

#### Abstract

The application of molecular biology techniques and the success of the Human Genome Project have opened a new era for both Medicine and Nutrition. To date, at least 1,000 human genes causing disease have been identified and partially characterized, 97% of which we now know that are the cause of monogenic diseases. However, other diseases such as obesity, cardiovascular disease, diabetes, and cancer are due to complex interactions between several genes and environmental factors. In spite of the many association studies, over 600 published since 2002, the molecular base of chronic diseases is still uncertain. Information about nucleotide polymorphisms and haplotypes maps is an additional resource for identifying genes implicated in diseases. Genomic development gets close, however we frequently do not accurately know the dietary components and their mechanisms that importantly influence on genetic information expression and its pathologic impairments. The food industry has the opportunity for utilizing the bioactive components of foods to improve health and prevent diseases while considering the consumers' genetic constitution. This new era of molecular nutrition —gene-nutrient interactions— may evolve in several ways, although two of them are essential. On the one hand, the study of the influence of nutrients on gene expression (nutrigenomics) and, on the other hand, to know the influence of genetic variations in the organism response to nutrients (nutrigenetics).

*(Nutr Hosp 2005, 20:157-164)*

Key words: *Polymorphisms or SNP. Nutrition. Genetic expression. Disease.*

## Introducción

Un gran número de genes del genoma humano codifican las proteínas que median y/o controlan los procesos nutricionales. Aunque parte de la información sobre los genes, su localización cromosómica, la estructura y función ha sido recopilada, estamos lejos de comprender la forma orquestada en que tiene lugar el metabolismo. Los adelantos tecnológicos recientes han permitido analizar simultáneamente una amplia serie de mRNA y/o proteínas expresadas en una muestra biológica o de definir la heterogeneidad genética en la respuesta individual del organismo a los nutrientes<sup>1</sup>. El uso de las nuevas técnicas del análisis del genoma será crucial para el desarrollo de las ciencias de la alimentación y nutrición en las próximas décadas y su integración en la era de los genomas funcionales.

La nutrigenómica pretende proporcionar un conocimiento molecular (genético) sobre los componentes de la dieta que contribuyen a la salud mediante la alteración de la expresión y/o estructuras según la constitución genética individual<sup>2</sup>. Un concepto básico es que la progresión desde un fenotipo sano a un fenotipo de disfunción crónica puede explicarse por cambios en la expresión genética o por diferencias en las actividades de proteínas y enzimas, y que los componentes de la dieta directa o indirectamente regulan la expresión de la información genética. Algunos principios de la genómica nutricional son: 1) hay acciones de los componentes de la dieta sobre el genoma humano, que directa o indirectamente, pueden alterar la expresión o estructura de los genes; 2) en algunos individuos y bajo ciertas circunstancias, la dieta puede ser un factor de riesgo de una enfermedad; 3) algunos genes regulados por la dieta (y sus variantes comunes) pueden jugar un papel en el inicio, incidencia, progresión, y/o severidad de las enfermedades crónicas; 4) el grado en el cual la dieta influye sobre el binomio salud-enfer-

medad puede depender de la constitución genética individual, y 5) cualquier intervención dietética basada en el conocimiento de las necesidades nutricionales, el estado nutricional, y el genotipo (p.e. «la nutrición individualizada») será útil para prevenir, mitigar, o curar las enfermedades crónicas.

El término genómica nutricional o nutrigenómica procede de la biología vegetal, nace en referencia a la bioquímica o metabolismo vegetal<sup>2</sup>. Más recientemente, este término se utiliza en el contexto de la biología humana, sobre todo en relación con la integración entre la genómica funcional, la nutrición y la salud. Otro término relacionado con el de nutrigenómica es el de nutrigenética (fig. 1). Por analogía con la farmacogenómica, la nutrigenómica hace referencia al análisis prospectivo de las diferencias entre los nutrientes con respecto a la regulación de la expresión de genes. Es una ciencia enraizada en la biología molecular, cuyas herramientas son la tecnología *microarray* y la ingeniería informática. Por otro lado, la nutrigenética engloba el análisis retrospectivo de las variantes genéticas de los individuos que condicionan la respuesta clínica a los nutrientes. La nutrigenética es una ciencia aplicada marcada por los paradigmas de la farmacología nutricional en relación con los polimorfismos y la experiencia clínica. Así como la farmacogenética busca mejorar el diseño de fármacos según la influencia de las variaciones genéticas sobre el metabolismo de los xenobióticos y sobre las dianas de fármacos en el paciente, la nutrigenética ofrece la posibilidad de personalizar la nutrición de acuerdo con la constitución genética de los consumidores, teniendo en cuenta el conocimiento de las variantes genéticas que afectan al metabolismo de los nutrientes y a las dianas de los nutrientes. Ambas ciencias se integran en la nutrición molecular y se hallan en los primeros estadios de su desarrollo. Hay algunas investigaciones sobre nutrientes que parecen validar los razonamientos anterior-

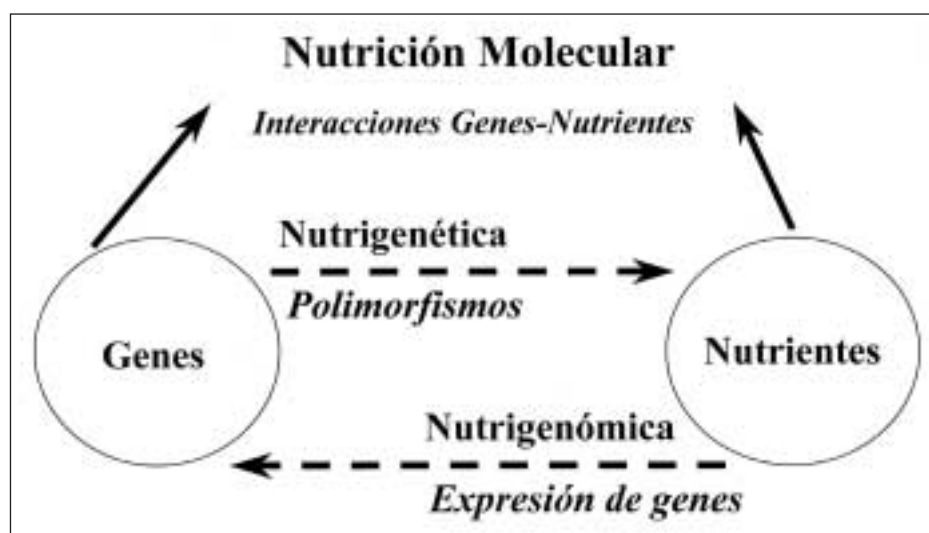


Fig. 1.—Esquema descriptivo de las interacciones gen-nutriente en nutrición molecular. Modificado de Guillies y cols.<sup>2</sup>

mente expuestos. Así, suplementos dietéticos ricos en tirosina y bajos en fenilalanina o dietas libres de galactosa se emplean con éxito en el tratamiento de la fenilcetonuria tipo 1 y la galactosemia, respectivamente<sup>2</sup>. Sin embargo, no todos los genes que afectan a variables con relevancia clínica están implicados en la patogénesis de la enfermedad o son responsables del aspecto nutricional beneficioso. Por ejemplo, los polimorfismos de la apolipoproteína E parecen modificar los efectos beneficiosos de la vitamina E sobre la enfermedad de Alzheimer<sup>2</sup>.

Los polimorfismos o SNPs para que sean importantes en nutrigenómica deben presentarse con elevada frecuencia en la población general, deben modificar o regular proteínas que ocupen posiciones relevantes en rutas metabólicas (pasos limitantes, etc.) además de poseer marcadores cercanos con efecto clínico. Todavía, se han identificado pocos SNPs que cumplan estos criterios. Por ejemplo, en el caso de las enzimas la presencia de SNPs puede aumentar la  $k_m$  para el sustrato o cofactores. La constante de Michaelis-Menten,  $k_m$ , es una medida de la afinidad de unión del ligando (sustrato o coenzima) con la enzima y se define como la concentración de un ligando requerida para ocupar la mitad de los lugares de unión. Así, en la región codificante de la enzima metilcotetrahidrofolato reductasa el cambio 677C > T supone el reemplazo de una valina por una alanina en la posición 222<sup>3</sup>. Esta mutación conlleva un aumento de la  $k_m$  para el sustrato, FAD y una reducción de la actividad enzimática, lo que puede suplirse con la administración de dietas ricas en folato. Otro ejemplo es el polimorfismo -31 en

la región promotora del gen de la IL1beta que favorece en los sujetos el desarrollo de un estado proinflamatorio<sup>4</sup>.

### Dieta y expresión génica

Numerosos estudios epidemiológicos confirman la existencia de cierta asociación entre la dieta ingerida y la incidencia y severidad de las enfermedades crónicas<sup>5</sup>, pero no resulta fácil distinguir cuales son las moléculas bioactivas de los alimentos que ejercen determinadas acciones beneficiosas. Como ejemplo de la complejidad de una comida “simple”, están los cientos de compuestos del aceite de oliva. La variedad y concentración de sus ácidos grasos, triacilglicéridos, esteroides, ésteres de esteroles, y tocoferoles garantiza una amplia diversidad de funciones, ya que estos componentes tienen destinos celulares diferentes (fig. 2).

Los componentes de la dieta pueden alterar la expresión genómica directa o indirectamente. A nivel celular, los nutrientes pueden: 1) actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorezcan la síntesis de receptores; 2) ser metabolizados por rutas metabólicas primarias o secundarias, alterando de ese modo las concentraciones de sustratos o intermediarios; o 3) influir positiva o negativamente sobre las rutas de señalización<sup>6</sup>. Los ácidos grasos, por ejemplo, son metabolizados mediante la ruta de la  $\beta$ -oxidación para producir energía celular. La alteración del balance energético intracelular puede alterar indirectamente la expresión genética a través de cambios en la homeostasis de NAD celular<sup>7</sup>. La reoxidación de

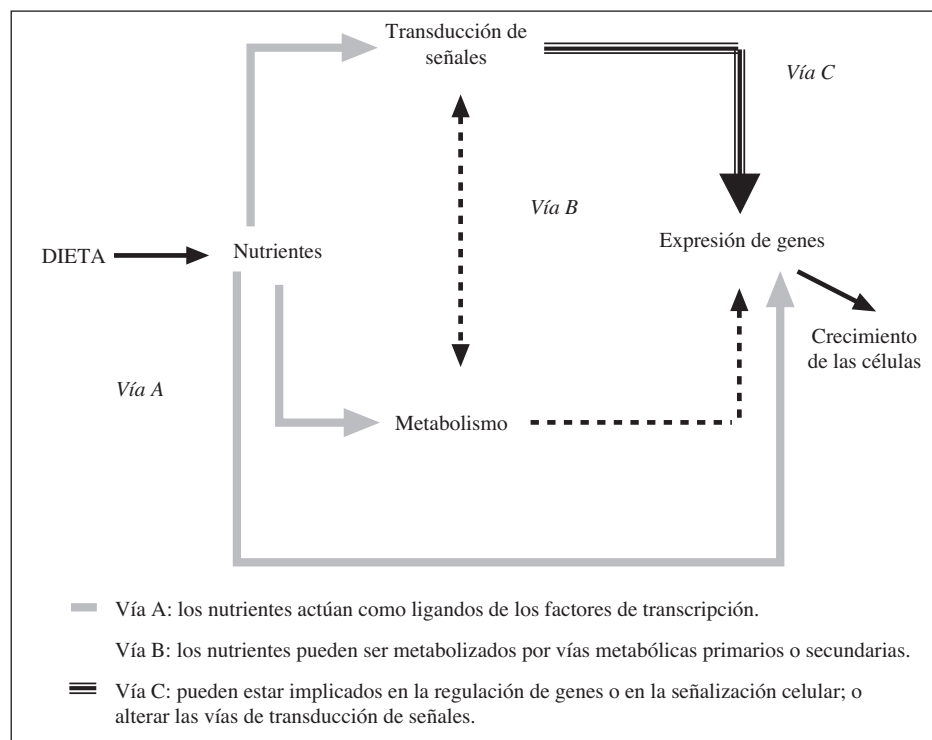


Fig. 2.—Destino y papel de los nutrientes en las células. Modificado de Kaput y cols.<sup>6</sup>

NAD está asociada con la actividad de la cadena de transporte de electrones mitocondrial y es un cofactor para proteínas involucradas en la remodelación cromosómica<sup>7</sup>. Por otro lado, el proceso de remodelación cromosómica tiene consecuencias a corto y largo plazo para la regulación genética mediante reacciones como la acetilación de las histonas o la metilación del DNA que altera su acceso, y por tanto su regulación, en eucariotas<sup>6</sup>.

Algunas moléculas de la dieta pueden ser ligandos para receptores nucleares. Muchos, pero no todos los genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos, están regulados por uno de los tres miembros de la familia de receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PPAR $\gamma$ )<sup>6</sup>. Un hallazgo sorprendente fue que los ácidos grasos, palmítico (16:0), oleico (18:1 n6), y araquidónico (20:4 n6) y los eicoesanoídeos, 15-desoxi- $\Delta$ <sup>12,14</sup> prostaglandina J<sub>2</sub> y ácido 8-(S)hidroxieicosatetraenoico, eran ligandos para los PPARs<sup>8</sup>. Es decir, estos receptores nucleares actúan como sensores para los ácidos grasos. Los sensores de lípidos a menudo heterodimerizan con un receptor X retinoide (RXR), cuyo ligando se deriva de otro agente químico de la dieta, el retinol (vitamina A). Otros componentes de la dieta, tales como la genisteína, vitamina A, o la hiperforina, se unen directamente a los receptores nucleares y alteran la expresión genética. Algunos factores de transcripción son indirectamente regulados por los componentes de la dieta. Así, las proteínas de unión al elemento regulador del colesterol (SREBPs) son activadas por proteasas de segmentación, un suceso regulado por los niveles bajos de oxisteroles, la relación insulina/glucosa y los niveles de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)<sup>6</sup>.

La conversión metabólica de los diversos componentes de la dieta colabora como un mecanismo de control de la expresión génica<sup>9</sup>. El nivel de hormonas esteroideas, que derivan en último término del colesterol, es regulado por unos 10 pasos intermedios de la ruta biosintética de esteroides. Las rutas catabólicas influyen también en las concentraciones intracelulares de intermediarios y productos finales<sup>9</sup>. Así pues, la concentración de cualquier ligando dependerá de combinaciones específicas de alelos en genes que codifiquen proteínas de las rutas enzimáticas. El número de individuos heterocigóticos puede variar de una subpoblación respecto de otra lo que constituye un principio básico en la nutrigenómica.

Los componentes de la dieta pueden también afectar directamente a las rutas de transducción de señales. El té verde contiene polifenoles, como el 11-epigallocatequina-3-galato (EGCG), el cual inhibe la fosforilación de la tirosina del receptor Her-2/neu y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), por lo que se inhibe la vía de señalización del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI-3)  $\rightarrow$  Akt quinasa  $\rightarrow$  ruta NF- $\kappa$ B<sup>6,10</sup>. La activación de la ruta NF- $\kappa$ B está asociada con algunas formas de cáncer de mama. La fosforilación del receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) está también inhibida por EGCG y sus deri-

vados. Algunos cereales como el arroz contienen inositol hexafosfato, capaz de inhibir la transformación celular inducida por el factor de crecimiento celular por sus acciones sobre la PI-3 quinasa<sup>10</sup>. El resveratrol, fenetil isotiocianato, genisteína, o los retinoides (vitamina A y sus metabolitos) también afectan a las rutas de señalización celular<sup>10</sup>.

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

### *Variantes genéticas y enfermedad*

La progresión desde un fenotipo sano a un fenotipo con una enfermedad crónica debe producirse por cambios en la expresión o por diferentes actividades de proteína y enzimas. Dado que los componentes de la dieta son regularmente ingeridos y participan directa e indirectamente en la regulación de la expresión génica, un grupo de genes regulados por la dieta pueden estar involucrados en el inicio, progresión y severidad de la enfermedad<sup>1,6,11</sup>. El ejemplo más claro de las interacciones entre genotipo y dieta en enfermedades crónicas es la diabetes tipo 2, una condición que frecuentemente ocurre en individuos obesos y sedentarios y en algunas minorías<sup>12</sup>. Una vez diagnosticados de diabetes tipo 2, algunos individuos pueden controlar los síntomas incrementando la actividad física y reduciendo el consumo de calorías<sup>13</sup>, p. e., la expresión de la información genómica se modifica por el cambio de las variables del estilo de vida (p.e., la dieta). Otros individuos son difíciles de tratar mediante intervenciones y requieren tratamientos con fármacos. Muchas enfermedades crónicas no muestran la plasticidad del fenotipo vista en algunos casos de diabetes tipo 2; es decir, los síntomas no son reversibles después de algún evento iniciador. La remodelación de la cromatina y los cambios en la metilación del DNA inducidos por dietas desequilibradas con posibles mecanismos que contribuyen a la irreversibilidad de los cambios en la expresión génica. Sin embargo, las interacciones del genotipo con la dieta contribuyen a la incidencia y severidad de la obesidad, aterosclerosis, muchos tipos de cánceres, asma y otras enfermedades crónicas<sup>14</sup>.

Una aproximación al conocimiento de los mecanismos moleculares por los que la dieta altera la salud consiste en la identificación de genes regulados por la dieta y que causan o participan en el desarrollo de las enfermedades<sup>15,16</sup>. Se trata de examinar la expresión de genes candidatos o grupos de genes que se modifican por la dieta, como hicieron de forma pionera Goodridge y cols.<sup>17</sup>. Muchos laboratorios caracterizan la expresión de genes candidatos en los diversos tejidos de animales de laboratorio sometidos a dietas variables y/o restricción calórica<sup>18</sup>. Las tecnologías del DNA y de los oligoarray han extendido esta aproximación a múltiples genes cuyos productos participan en las ru-

tas metabólicas<sup>19,20</sup>. Los cambios en la expresión de genes están por tanto asociados con fenotipos y pueden ser explicados por variaciones genéticas en receptores nucleares, elementos *cis*-activos en promotores, o diferencias en el metabolismo que producen alteraciones en las concentraciones de ligandos transcripcionales. Así, López y cols. (2004) compararon el patrón de expresión de genes en el tejido adiposo de animales sometidos a una dieta estándar o rica en grasa mediante *differential display* y *microarrays*<sup>20</sup>.

El estudio de la regulación de genes únicos o múltiples por la dieta requiere: 1) determinar las causas del cambio de expresión de cada gen; ¿cuál es o cuáles son los subgrupos de genes responsables de un fenotipo concreto? y 2) ¿es el patrón de expresión de genes único para ese genotipo? Las investigaciones sugieren que los sujetos tienen patrones de expresión de genes únicos en función de la dieta y del genotipo. Las diferencias individuales —cualitativas y cuantitativas— complican los intentos de encontrar patrones en la expresión de genes modificados por la dieta. Además, conocer la dieta de los sujetos es difícil, ya que ha de ser recordada y con frecuencia el recuerdo puede ser impreciso. Por otro lado, es poco factible poder controlar la dieta en estudios poblacionales de gran tamaño, por lo que la identificación de las interacciones entre la dieta y la expresión de genes es todo un reto. Una estrategia consiste en separar los factores de confusión en el análisis de los cambios inducidos por la dieta sobre los patrones de expresión génica en animales de laboratorio o humanos. También la presencia de una enfermedad puede considerarse una influencia ambiental que afecta al patrón de expresión de genes. Por ejemplo, la presencia de obesidad enmascara un *loci* adicional de diabetes tipo 2 en ratones C57BL/6 y BTBR<sup>12</sup>. En concreto, la expresión del fenotipo de dos *loci* en interacción que modifican los niveles de glucosa e insulina de los ratones obesos. Así pues, se podrían predecir los cambios en la expresión génica debidos a la presencia o ausencia de enfermedad y los causados por diferencias en la dieta.

A partir de los estudios en animales de laboratorio se han identificado genes regulados de forma diferente según el tipo de dieta entre dos o más genotipos. Los genotipos de ratones son seleccionados basándose en su susceptibilidad a enfermedades causadas por la dieta. El criterio para identificar un gen candidato de enfermedad es: 1) los genes deben ser diferencialmente regulados por la dieta y/o 2) por el genotipo y 3) deben estar localizados en regiones cromosómicas [p.e., regiones del DNA (QTL)] asociadas a la enfermedad<sup>6</sup>. Las estrategias para la identificación de genes que causan enfermedades monogénicas<sup>21</sup>. Las estrategias para la identificación de genes que causan enfermedades crónicas en humanos han avanzado tras la identificación de genes que causan enfermedades monogénicas<sup>21</sup>. A la dificultad en la identificación de genes causantes de enfermedades crónicas se debe a diversos factores como el tamaño muestral (pequeño número de sujetos), bias en la selección del grupo control o en la estratificación de la población, datos sobreinter-

pretados, entre otros<sup>11,22</sup>. No obstante, se está tratando de eliminar tales errores.

Por otro lado, en la complejidad de la interacción gen-ambiente intervienen múltiples factores: interacciones epigenéticas entre genes, interacciones dieta-genes, y la “historia ambiental”; los períodos largos de exposición a cambios en la dieta pueden alterar la expresión de la información genética<sup>6</sup>. La alimentación materna durante el embarazo ha estado ligada a las alteraciones de los fenotipos en animales de laboratorio y de granja. Así, la exposición de la madre a los diferentes nutrientes influye sobre la salud de la descendencia ya que los componentes de la dieta y xenobióticos pueden actuar sobre el genoma y alterar la expresión de los genes<sup>23-25</sup>.

Todos los humanos son idénticos en un 99,9% en lo que se refiere a la secuencia genética, sin embargo variaciones del 0,1% en la secuencia, ocasionan las diferencias en los fenotipos (pelo y color de piel, altura, peso, etc.) y una susceptibilidad individual para la enfermedad o para la salud. Las alteraciones en el fenotipo son resultado de diferencias en la expresión genética o de procesos moleculares alterados. Un ejemplo sorprendente y simple de cómo puede alterarse la expresión génica es un polimorfismo (SNPs) que modifica la tolerancia a la lactosa de la dieta (leche). Los mamíferos adultos pueden ser intolerantes a la lactosa. Una mutación ocurrida hace unos ~9.000 años en la población del norte de Europa permitió la expresión del gen de la lactasa (*LCH locus*) hasta la edad adulta. En este gen se presentan 11 polimorfismos agrupados en 4 haplotipos prevalentes (A, B, C, U) (>0,05%), un SNP C13910T localizado 14kb por encima del de la *LCH* está asociado con la tolerancia a la lactosa<sup>26</sup>. Se piensa que este polimorfismo altera las interacciones de la proteína reguladora de DNA controlando la expresión del gen<sup>26</sup>. El haplotipo A que confiere tolerancia a la lactosa tiene una frecuencia del 86% en la población europea del norte, pero sólo 36% en la población del sur de Europa. La persistencia de esta variante en las poblaciones puede conferir una serie de ventajas entre las que se incluyen una mejor nutrición, prevención de la deshidratación y una mejor absorción del calcio. Otros SNPs reguladores (rSNPs) en promotores pueden jugar un papel en la regulación de la expresión de genes<sup>6</sup>.

### *Nutrición individual según el genotipo*

Una intervención dietética basada en un conocimiento de los requerimientos nutricionales, y en el genotipo (p. e., “una nutrición individualizada”) es la óptima para prevenir, mitigar, o curar las enfermedades crónicas (fig. 3). Esta afirmación es obvia para las deficiencias nutricionales tales como el escorbuto, el beriberi o el daño potencial de la fenilalanina de la dieta en la fenilcetonuria. Menos evidentes son los tratamientos para ~50 enfermedades genéticas en humanos causadas por variantes de enzimas<sup>27</sup>. Al menos un tercio cursan con un aumento de la  $k_m$  para una coenzima, lo que resulta en una menor tasa de reacción.

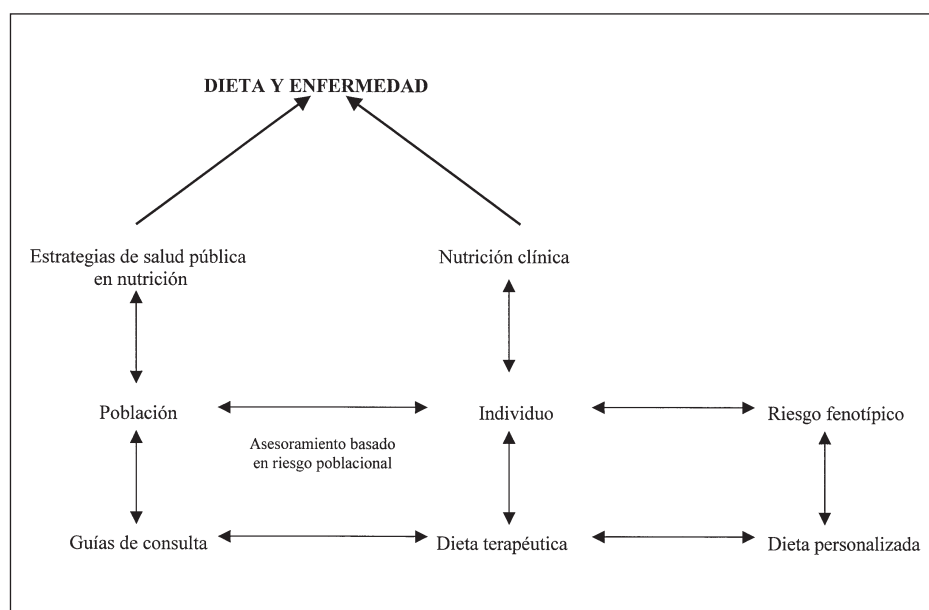


Fig. 3.—Relaciones entre dieta-enfermedad: hacia una dieta personalizada. Modificado de Gibney y cols.<sup>43</sup>

Ames y cols.,<sup>27</sup> propusieron la “hipótesis de la  $k_m$ ”, para describir los efectos de los polimorfismos en la actividad enzimática. Las concentraciones intracelulares de coenzimas deben incrementarse a través de dosis altas de las correspondientes vitaminas, que restaurarán parcialmente la actividad enzimática y mejorarán el fenotipo. Modificar las concentraciones de sustrato debe ser también una aproximación general para evitar un descenso en la unión del coenzima o menores actividades enzimáticas causadas por el SNP. Ames y cols.<sup>28</sup> han establecido una página web titulada “km Mutants” (<http://www.kmmutants.org/>), que resume la información nutricional para un gran número de enzimas que requieren coenzimas.

La intervención dietética directa para la prevención o el tratamiento de alguna enfermedad crónica es inherentemente más difícil, ya que múltiples genes interactúan entre sí y con las variables ambientales contribuyendo a la etiología de la enfermedad. Identificar los genes que contribuyen mayoritariamente al inicio o progresión de las enfermedades crónicas y entender su regulación a través de los componentes de la dieta es un paso necesario. Un número de estudios de asociación de la dieta con genes candidatos de enfermedad parece mostrar la idoneidad de este acercamiento con respecto a diversas enfermedades.

**Hipertensión.** La cantidad de angiotensina circulante (ANG) está asociada con incrementos en la presión sanguínea. Un SNP, llamado AA, en la posición del nucleótido -6 del gen de la AGN está relacionado con el nivel de AGN circulantes. Un gran porcentaje (~60%) de los americanos africanos tienen la variante AA, y el resto son heterocigóticos (AG) para esta posición<sup>29</sup>. Los individuos con el genotipo AA que siguen en su ingesta las pautas del programa “Aproximaciones Dietéticas para Detener la Hipertensión” (DASH)

muestran una reducción de la presión sanguínea, pero la misma dieta fue menos efectiva en la reducción de la presión sanguínea en individuos con el genotipo GG.

**Enfermedad cardiovascular.** La apolipoproteína A1 (ApoA1) juega un papel central en el metabolismo lipídico y en el desarrollo de enfermedad coronaria. El cambio de una guanina por una adenina (A-G) en el promotor del gen APOA1 está asociado con un incremento de las concentraciones del colesterol-HDL, mientras que el alelo A se relaciona con menores niveles de colesterol-HDL<sup>30</sup>. Por ejemplo, las mujeres que ingieren de forma preferente ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) sobre ácidos grasos saturados (SF) y monoinsaturados (MUFA) tienen mayores niveles de HDL. El efecto del tipo de grasa es muy significativo en hombres sobre todo cuando se considera también el consumo de alcohol y el tabaquismo. Los individuos con partículas de LDL densas y pequeñas (fenotipo B) tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades coronarias en aquellos individuos que muestran partículas de LDL mayores y menos densas (fenotipo A)<sup>31,32</sup>. En un estudio clásico del entrecruzamiento de genes, Krauss y cols.<sup>31,32</sup> muestran que los patrones de LDL están influenciados por las dietas bajas en grasas. Treinta y ocho hombres que mostraban el fenotipo A de LDL fueron asignados de una dieta de un 32% grasa a una dieta que contenía un 10% de grasa. Doce de estos 38 mostraron un fenotipo B de LDL después de 10 días en la dieta baja en grasa<sup>33</sup>, sugiriendo que para esos 12, la dieta baja en grasa no era beneficiosa. Los resultados sugieren la existencia de tres genotipos distintos. Dos genotipos dan lugar al fenotipo A o el B y un tercer genotipo que ocasiona el fenotipo A cuando los individuos siguen una dieta de contenido medio en grasa (32%), pero el fenotipo B cuando ingie-

ren menor cantidad de grasa (10%), un resultado que puede ser explicado por las interacciones entre el genotipo y la dieta.

**Obesidad.** Los estudios realizados en modelos animales han permitido identificar algunos genes relacionados con la obesidad basados en el genotipo de animales genéticamente obesos. Alternativamente, se han realizado estudios de barrido del genoma completo o de marcadores que flanquean genes candidatos, donde se han identificado regiones cromosómicas que contienen genes relacionados con la obesidad<sup>34-37</sup>. Hay casos de obesidad monogénica en los que una mutación en un único gen puede ser responsable de la obesidad del sujeto, como sucede con los genes de la leptina y de su receptor, la proopiomelanocortina (POMC) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R). Las mutaciones en el gen de la MC4R se presentan en un 2-4% de los casos de obesidad humana severa<sup>38</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la etiología de la obesidad es de origen poligénico o multifactorial. La herencia genética a través de genes específicos puede influir en la regulación del apetito (leptina, grelina, receptores de melanocortina, de NPY), la termogénesis y el metabolismo energético (ADRB2, ADRB3, UCP's,...), así como en diferentes procesos incluyendo la adipogénesis (PPAR, RXR, adiponectina...). Hay variantes genéticas que parecen interactuar con la dieta de los sujetos. Así, los individuos portadores de la mutación Gln27Glu del gen ADRB2 o del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 que presentan además una ingesta elevada de carbohidratos poseen mayor riesgo relativo de obesidad<sup>39,40</sup>.

**Cáncer.** La metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es un gen clave en las reacciones de metila-

ción. Varios laboratorios han publicado que el polimorfismo C667T (Ala a Val), causa una disminución de la actividad enzimática y está inversamente asociado con la presencia de cáncer colorrectal<sup>41</sup> y leucemia linfocitaria aguda. Una ingesta baja de folato, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina B<sub>6</sub> o metionina se asocia también con un mayor riesgo de cáncer entre aquellos con el genotipo MTHFR TT. Además, algunas mutaciones de MTHFR están implicadas en el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>42</sup>.

### Conclusión

Los recientes avances en el campo de la farmacogenómica subrayan la importancia de las interacciones genotipo X ambiente, mostrando que las variaciones genéticas individuales en las poblaciones humanas pueden afectar a la eficacia de los fármacos y a la severidad de los efectos indeseables<sup>43</sup>. Por esta razón, las compañías farmacéuticas están incorporando el genotipo como parte de su ruta clínica para diseñar fármacos seguros (toxicidad) y eficaces. Este concepto de la medicina "personalizada" se está ahora extendiendo al campo de la nutrición (fig. 4). Se acepta que los nutrientes (p.e., macronutrientes, micronutrientes) e incluso los antinutrientes 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 el modo en que los nutrientes son asimilados, metabolizados, almacenados, o excretados por parte del organismo. Las mismas herramientas y métodos usados en farmacogenómica (análisis de SNP, perfiles de expresión genética, proteómica, metabolómica, y bioinformática) están siendo

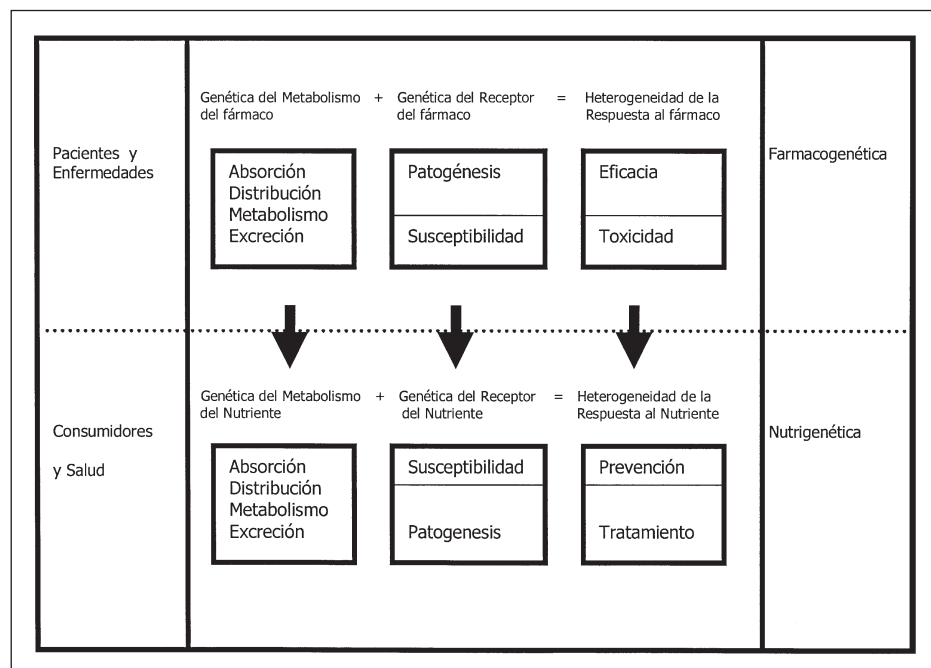


Fig. 4.—La nutrigenética espejo de la farmacogenética. Modificado de Gillies y cols.<sup>2</sup>

utilizados para examinar las respuestas individuales a la alimentación. El progreso de la nutrigenómica y nutrigénica estará ligado a la utilización de dietas personalizadas para retrasar el inicio de la enfermedad y optimizar el mantenimiento de la salud humana.

## Referencias

1. Daniel H: Genomics and proteomics: importance for the future of nutrition research. *Br J Nutr* 2002, 87 (Supl.2):S305-11. Review.
2. Gillies PJ: Nutigenomics: the rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc* 2003, 103 (12 Supl. 2):S50-5.
3. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG: Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:14853-8.
4. Troost E, Hold GL, Smith MG, Chow WH, Rabkin CS, McColl KE, El-Omar EM: The role of interleukin-1beta and other potential genetic markers as indicators of gastric cancer risk. *Can J Gastroenterol* 2003, 17(Supl. B):8B-12B.
5. Stover PJ: Nutritional genomics. *Physiol Genomics* 2004, 16:161-5.
6. Kaput J, Rodríguez RL: Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004, 15:16:166-77.
7. Lin SJ, Guarente L: Nicotinamide adenine dinucleotide, a metabolic regulator of transcription longevity and disease. *Curr Opin Cell Biol* 2003, 15:241-6.
8. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM: Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 2001, 56:239-63.
9. Nobel S, Abrahmsen L, Oppermann U: Metabolic conversion as a pre-receptor control mechanism for lipophilic hormones. *Eur J Biochem* 2001, 268(15):4113-25.
10. Dong Z: Effects of food factors on signal transduction pathways. *Biofactors*, 2000, 12:17-28.
11. Ordovas JM: The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. Chadwick R: Nutrigenomics, individualism and public health. *Proc Nutr Soc* 2004, 62:161-6.
12. Stoehr JP, Nadler ST, Schueler KL, Rabaglia ME, Yandell BS, Metz SA, Atie AD: Genetic obesity unmasks nonlinear interactions between murine type 2 diabetes susceptibility loci. *Diabetes* 2000, 49:1946-54.
13. Arab L: Individualized nutritional recommendations: do we have the measurements needed to assess risk and make dietary recommendations? *proc Nutr Soc* 2004, 63: 167-72.
14. Willett WC: Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002, 296:695-8.
15. McCarthy JJ, Hilfiker R: The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nat Biotechnol* 2000, 18(5):505-8.
16. Muller M, Kersten S: Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003, 4:315-22.
17. Morris SM Jr, Nilson JH, Jenkin Ra, Winberry LK, McDevitt MA, Goodridge AG: Molecular cloning of gene sequences for avian fatty acid synthase and evidence for nutritional regulation of fatty acid synthase mRNA concentration. *J Biol Chem* 1982, 257:3225-9.
18. Moreno-Aliaga MJ, Marti A, García-Foncillas J, Martínez A: DNA hybridization arrays: a powerful technology for nutritional and obesity research. *Br J Nutr* 2001, 86:119-22.
19. López IP, Milagro FI, Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA, De Miguel C: Gene expression changes in rat white adipose tissue after a high-fat diet determined by differential display. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 21:318(1):234-9.
20. López IP, Marti A, Milagro FI, Zulet MdMde L, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA, De Miguel C: DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res* 2003, 11(2):188-94.
21. Farooqui IS, O'Rahilly S: Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog Horm Res* 2004, 59:409-424.
22. Laktionov A: Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (review). *J Nutr Biochem* 2003, 14:426-51.
23. Sing CF, Stengard JH, Kardia SL: Genes, environment, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23(7):1190-6.
24. Verdich C, Sorensen TIA: Nutrient-gene interactions in the control of obesity? in Functional foods, ageing and degenerative disease. Edited by C Remacle and B Reusens. CRC Boca Raton (2004).
25. Marti A, Martínez JA: Genetics of obesity: Gene x Nutrient Interactions in *J Vitami Nutr Res* 2004, In press.
26. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela L: Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002, 30(2):233-7.
27. Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA: High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased k(m)): relevance to genetic disease and polymorphisms *Am J Clin Nutr* 2002, 75:616-58.
28. Elson-Schwab I, Poedjosoedarmo K, Ames BN. KmMutants.org [Online]. Children's Hospital Oakland Research Institute. <http://www.kmmutants.org> (update 19 august 2002).
29. Svetkey LP, Moore TJ, Simons-Morton DG, Appel LJ, Bray GA, Sacks FM, Ard JD, Mortensen RM, Mitchell SR, Conlin PR, Kesari M: Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J Hypertens* 2001, 19(11):1949-56.
30. Ordovas JM: HDL genetics: candidate genes, genome wide scans and gene-environment interactions. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002, 16:273-81.
31. Krauss RM, Dreon DM: Low-density-lipoprotein subclasses and response to a low-fat diet in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1995, 62:478S-487S.
32. Krauss RM: Dietary and genetic effects of LDL heterogeneity. *World Rev Nutr Diet* 2001, 89:12-22.
33. Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM: A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1999, 69:411-8.
34. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Snyder EE, Bouchard C: The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005, 13:381-490.
35. Ochoa MC, Marti A, Martínez JA: Obesity studies in candidate genes. *Med Clin (Barc)* 2004, 122:542-551.
36. Hebebrand J, Friedel S, Shauble N, Geller F, Hinney A: Perspective: molecular genetic research in human obesity. *Obes Rev* 2003, 4:139-146.
37. Moreno-Aliaga MJ, Santos JL, Marti A, Martínez JA: Does weight loss prognosis depend on genetic make up? *Obes Rev* 2004, 6:155-168.
38. Marti A, Corbalan MC, Forga L, Martínez JA, Hinney A, Hebebrand J: Presence of new mutation in the melanocortin-4 receptor in a Spanish population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27:385-388.
39. Martínez JA, Corbalán MS, Sánchez-Villegas A, Forga L, Marti A, Martínez-González MA: Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism. *J Nutr* 2003, 133:2549-2554.
40. Marti A, Corbalán MS, Martínez-González MA, Forga L, Martínez JA: CHO intake alters obesity risk associated with Pro12Ala polymorphism of PPARgamma gene. *J Physiol Biochem* 2002, 58:219-220.
41. Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, Morgan G: Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:12810-5.
42. Kostulas K, Crisby M, Huang WX, Lannfelt L, Hagenfeldt L, Eggertsen G, Kostulas V, Hillert J: A methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis. *Eur J Clin Invest* 1998, 28:285-9.
43. Gibney MJ, Gibney ER: Diet, genes and disease: implications for nutrition policy. *Proc Nutr Soc* 2004, 63:491-500.
44. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J, Martínez JA: Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, 28(Supl. 3):S29-36.