

Título: Interacción entre genes y nutrientes: nutrigenómica y nutrigenética.

Conferencista: Noel Taboada Lugo

E-mail: [noeltl@infomed.sld.cu](mailto:noeltl@infomed.sld.cu)

Teléfono: 53124641

Institución: Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara

Sumario:

- Desarrollo de las ciencias ómicas: genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y epigenómica.
- Conceptos de la genómica nutricional: nutrigenómica y nutrigenética.
- Potencialidades de la nutrigenética y la nutrigenómica y su repercusión en la salud-enfermedad.
- Situación actual y perspectivas futuras de la nutrición personalizada.

Introducción

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.

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.

Se acepta que los nutrientes (tanto los macronutrientes como los micronutrientes) 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 farmagenómica (análisis de SNP, perfiles de expresión genética, proteómica, metabolómica, y bioinformática) están siendo utilizados para examinar las respuestas individuales a la alimentación.

El progreso de la nutrigenómica y de la nutrigenética estará ligado a la utilización de dietas personalizadas para retrasar el inicio de diferentes enfermedades y optimizar el mantenimiento de la salud humana.

El objetivo de la conferencia es abordar el desarrollo de las ciencias ómicas, exponer las diferencias entre los conceptos de nutrigenómica y nutrigenética y su relación con la concepción de una nutrición personalizada.

## Desarrollo

A partir de la secuenciación completa del genoma humano se han desarrollado nuevas áreas de investigación de los sistemas biológicos, las que ha sido agrupadas en las denominadas "ciencias ómicas", entre las que se encuentran la genómica, la proteómica, la transcriptómica y la metabolómica.

En los últimos años está cobrando un enorme protagonismo la denominada epigenómica o epigenética, término propuesto por Waddington para referirse a los cambios reversibles en el ADN que determinan la expresión o no de los genes, dependiendo de factores ambientales y particularmente los nutricionales.

La genómica estudia el genoma de los individuos, ello incluye la secuenciación y análisis del ADN, para identificar nuevos genes y variaciones de secuencias dentro de los mismos y su comparación con secuencias genómicas de otras poblaciones.

La proteómica estudia y compara tanto, cualitativamente como cuantitativamente, el perfil de proteínas (proteoma) presentes en un conjunto de células o tejidos en la presencia o ausencia de una enfermedad. No solo se limita a analizar el resultado de la expresión génica, sino que también estudia las modificaciones postraduccionales que pueden presentar las proteínas, así como la interacción entre ellas.

La transcriptómica estudia y compara los ARN y micro-ARN presentes en una célula, identificando los genes que se están expresando en un momento dado y el rol modulador que cumplen los micro ARN.

La metabolómica por su parte, identifica y cuantifica todos los metabolitos presentes en una célula o tejido u organismo en un momento determinado.

Como se puede apreciar, las "ómicas" son importantes como disciplinas en sí mismas, las cuales nos ayudaran a entender la homeostasis del ser humano en presencia o ausencia de enfermedad y han revolucionado la nutrición. Así, han aparecido múltiples áreas de investigación y aplicación de las que destacan la nutrigenómica y la nutrigenética.

Cuando se revisa la literatura científica que recoge las interacciones entre genes y nutrientes, es decir, entre la dieta o sus componentes y el genoma, lo primero que

llama la atención es la terminología utilizada. Los términos que aparecen en muchas publicaciones y sus definiciones llevan a veces a cierto tipo de confusión.

La ciencia de la nutrición, o mejor, las ciencias nutricionales, desde su aparición como disciplina científica en el siglo XVIII con la revolución química, e incluso si nos remontamos al conocimiento clásico, y hasta nuestros días, ha puesto de manifiesto la relación que existe entre alimentación-nutrición y salud.

La frase hipocrática: “La salud en sentido positivo requiere el conocimiento de la constitución primaria del individuo y el poder de los diferentes alimentos, tanto naturales como los que resultan de la habilidad humana” recoge, de manera clara, los conceptos actuales de genoma (“constitución primaria del individuo”) y la nutrición, refiriéndose, tanto a los alimentos naturales, como a los que sufren un tratamiento tecnológico.

Por tanto, la relación entre genes y nutrición y su conexión con el estado de salud positiva como concepto de salud integral (física, mental y social), no es nueva, aunque la información del proyecto genoma humano y el desarrollo de las "ciencias ómicas" han revolucionado en los últimos años la investigación en nutrición.

En este contexto de “revolución genómica”, ha nacido la genómica nutricional, una nueva aproximación a la investigación en epidemiología nutricional y nutrición clínica.

Dentro de la genómica nutricional existen áreas diferenciadas que se caracterizan por el uso de diferentes herramientas, disciplinas implicadas y objetivos que persiguen. Las dos actualmente más desarrolladas son la nutrigenómica y la nutrigenética, incluyendo en esta última la epigenómica o epigenética nutricional.

La nutrigenómica se ocupa de los efectos de los nutrientes sobre la transcripción del DNA, la traducción del mRNA hasta proteínas, su procesamiento postraduccional y la estabilidad de las proteínas codificadas, por último, también se ocupa de la síntesis de los diferentes metabolitos, dentro de las vías y rutas metabólicas celulares.

Los nutrientes pueden ser considerados como “firmas dietéticas” que afectan el metabolismo y la homeostasis celular durante las fases más tempranas de las enfermedades relacionadas con la dieta y determinan en qué medida las características genéticas del individuo contribuyen al inicio, incidencia, progresión y/o gravedad de las enfermedades crónicas relacionadas con la dieta.

Existen dos aproximaciones en la investigación en nutrigenómica, aquellas basadas y/o generadas a partir de hipótesis y las que se fundamentan en la biología de sistemas (genómica funcional).

En la primera se pretende, utilizando las herramientas genómicas actuales incluida la bio-computación (transcriptómica, proteómica, metabolómica), identificar genes, proteínas y metabolitos que se ven afectados por los componentes de la dieta (nutrientes y compuestos bioactivos), conocer cuáles son los mecanismos implicados en esta interacción y, en consecuencia, conocer las vías de regulación a través de las que la dieta induce cambios homeostáticos.

En la segunda, se buscan biomarcadores tempranos (genes, proteínas, metabolitos) que se asocian a la actuación de determinados componentes de la dieta, o a la dieta de forma global, que nos den una “señal de alarma” acerca de cambios en la homeostasis con implicaciones para la salud.

Existen numerosos ejemplos que ilustran esta interacción entre los componentes alimentarios y el genoma. Así, diferentes oligoelementos como el selenio, un elemento traza que se ha relacionado con la expresión de diferentes genes o grupos de genes en células cancerosas de próstata. En concreto, se afectan grupos de genes incluidos en distintas funciones y componentes celulares como síntesis proteica, adhesión e invasión celular, apoptosis, angiogénesis, citoesqueleto, factores de crecimiento y vías de señalización celular.

A diferencia de la nutrigenómica, la nutrigenética centra su atención en los efectos que las variantes de secuencias tienen sobre el binomio dieta-enfermedad o los requerimientos nutricionales e ingestas recomendadas de individuos y poblaciones.

Para alcanzar sus objetivos, su metodología debe incluir la identificación y caracterización de las variantes de secuencias que se asocian, o que son las responsables de una respuesta diferenciada a determinados nutrientes.

Estas variaciones genéticas a identificar se nombran con el término polimorfismos, que incluye los polimorfismos de un solo nucleótido (single-nucleotide polymorphisms: SNP), diferencias en el número de copias, inserciones/delecciones, duplicaciones y reordenamientos o reorganizaciones. Sin duda los más frecuentes, ya que aparecen cada 1.000 pares de bases, son los SNP.

Estas diferencias pueden determinar la susceptibilidad de un individuo a padecer una enfermedad relacionada con la dieta, o con alguno o algunos componentes de ella, así como influir en la respuesta del individuo a las modificaciones dietéticas y en el establecimiento de los niveles óptimos de los distintos componentes de la dieta (requerimientos nutricionales).

Existe cierto paralelismo entre la nutrigenética y la farmacogenética, aunque en el campo de la nutrición es más complicado obtener conclusiones, ya que existen diferencias importantes entre fármacos y componentes alimentarios en cuanto a su pureza química, el número de objetivos biológicos y sus especificidades y en la duración de la exposición (durante toda la vida).

En resumen, la nutrigenética puede llegar a recomendaciones individuales riesgo-beneficio de determinadas dietas o de determinados componentes de ellas. A partir de este concepto se ha desarrollado el término de «nutrición personalizada» o individualizada.

En los últimos años el concepto de «nutrición personalizada» está ganando relevancia en el campo de la salud. La evidencia científica indica que, tanto los macro como los micronutrientes, son capaces de influir sobre diferentes procesos metabólicos, celulares y moleculares, incluyendo la estructura del ADN y la expresión génica, lo que pueden contribuir, directa o indirectamente, al desarrollo o la prevención de numerosas enfermedades asociadas a la nutrición.

En el futuro, la nutrición personalizada será una de las bases de la prevención y el tratamiento de las enfermedades. Hasta ahora se ha hecho mucho énfasis en los polimorfismos que incrementan el riesgo a sufrir alguna patología metabólica o nutricional. Sin embargo, la nutriepigenética podría ayudar a explicar los mecanismos no dependientes de la secuencia genética por los que los nutrientes y otros factores ambientales contribuyen a modular la expresión génica y el desarrollo de enfermedad.

Los principales mecanismos epigenéticos son las modificaciones covalentes de las histonas, la metilación del ADN y los ARN no codificantes (como los micro RNA). Estos cambios epigenéticos inducidos por factores ambientales parecen ser especialmente importantes en el período perinatal, aunque también se dan en la edad adulta. También pueden ser heredados.

Entre los factores nutricionales que han sido vinculados a modificaciones epigenéticas, están los grupos donantes de metilo, la ingesta excesiva o deficiente de proteínas y calorías, algunos ácidos grasos, minerales y vitaminas, así como compuestos de origen vegetal, como polifenoles, isotiocianatos, isoflavonas y catequinas.

Una de las características más interesantes de las marcas epigenéticas es que podrían ser parcialmente reversibles. Por ello, uno de los principales objetivos en este campo es el desarrollo de fármacos o la implementación de tratamientos dietéticos (por ejemplo, la «dieta epigenética») que podrían retrasar o incluso revertir estos cambios epigenéticos y, por lo tanto, evitar el desarrollo de enfermedad.

La «dieta epigenética» introduce compuestos bioactivos tales como el sulforafano, la curcumina, el galato de epigallocatequina y el resveratrol, pero también el ácido fólico, vitamina B12, colina, cinc, selenio y diversos polifenoles que se cree participan en la extensión de la esperanza de vida y ralentizan la progresión de las enfermedades relacionadas con la edad, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer o la obesidad.

Entre los compuestos presentes en los alimentos que han sido vinculados a la aparición de modificaciones epigenéticas, están los grupos dadores de metilo (ácido fólico, metionina, colina, betaína y vitamina B12), la ingesta excesiva o deficiente de calorías y proteínas, las dietas ricas en grasa, los ácidos grasos de cadena corta (butirato, acetato y propionato), algunos minerales y vitaminas antioxidantes (vitaminas A, E y C), así como diversos compuestos de origen vegetal, como distintos polifenoles, catequinas, isoflavonas o isotiocianatos.

Hasta ahora, la mayor parte de los estudios se han centrado en los grupos donantes de metilos, en particular en los compuestos que intervienen en el ciclo de la metionina: metionina, folato, colina, biotina y vitaminas B2, B6 y B12. Estos nutrientes o compuestos son básicos para regular los niveles de metilación del ADN y de las histonas, siendo la S-adenosín-metionina o SAM la molécula encargada de ceder un grupo metilo a estas macromoléculas.

El gen de la metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima que tiene un papel clave en el metabolismo del ácido fólico, presenta varios polimorfismos (SNP) que han sido extensamente estudiados en relación con distintos tipos de enfermedades comunes del adulto como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

Esta enzima interviene en el metabolismo monocarbonado y, de manera indirecta, en las reacciones de metilación. Entre los más estudiados y que están relacionados con distintos defectos congénitos folato-sensibles y con enfermedades comunes del adulto están: el C677T, en el que hay un cambio de citosina por timina, lo que determina otro cambio en la enzima de un aminoácido por otro (alanina por valina/A222V).

Este cambio induce la síntesis de una enzima más termolábil y con una actividad específica reducida (50%). Se puede presentar en forma homocigótica (TT) o heterocigótica (CT). Estos cambios tienen implicaciones en la susceptibilidad de los individuos portadores a padecer cierto tipo de enfermedades crónicas en función de los niveles de ingesta de diferentes nutrientes (folatos, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina B<sub>6</sub>). Así, el genotipo TT presenta hiperhomocisteinemia y tiene mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares siempre que tenga ingestas bajas de folatos, no presentándose esta característica si la ingesta de esta vitamina es adecuada.

Por otra parte, el genotipo T se relaciona, en individuos con ingestas adecuadas o altas de folatos, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina B<sub>6</sub>, con un menor riesgo de padecer adenomas de colon y carcinoma de colon y recto. Concretamente, el genotipo TT puede tener hasta un 30% menos riesgo de padecer estas dos enfermedades.

Parece que esto puede relacionarse con la menor incorporación errónea al DNA de uracilo y más de timina, evitando las roturas del DNA que aumentan el riesgo de aparición de neoplasias. Sin embargo, como antes mencionamos, es necesaria la ingesta adecuada de estas tres vitaminas del grupo B y con una dieta rica en metilo, ya que la baja ingesta de estas vitaminas o una dieta deplecionada en metilo, junto con la ingesta de alcohol, aumenta el riesgo de cáncer de colon y recto en los portadores de este polimorfismo.

En la actualidad están en investigación activa diversos aspectos relacionados con la influencia de estos polimorfismos, o variantes genéticas, en la susceptibilidad individual a padecer otras muchas enfermedades. La complejidad de las interacciones entre los genes y la dieta hace que aún estemos lejos de conocer y comprender el verdadero papel de las variantes genéticas y su modulación por los componentes de la dieta.

Después de revisar los conocimientos actuales de la genómica nutricional se puede llegar a la conclusión de que estamos dando los primeros pasos en este nuevo, excitante y prometedor campo de la nutrición personalizada. En cualquier caso, y no a

muy largo plazo, la integración de la genómica en las ciencias de la nutrición permitirá incrementar la efectividad de las intervenciones nutricionales, tanto a nivel clínico como poblacional.

## Bibliografía

Martínez VME. Genómica nutricional. La nueva nutrición. *Nut Clin Med*. 2007; 1(2): 73-86

Milagro-Yoldi FI. La nutrición personalizada a través de la epigenómica. *Med Econ*. 2015; 27: 345-61

Hurtado C. Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones, *Rev Méd Clín*. 2022; 33(1): 7-16

Marchiano RM, Di Sante G, Carbone PC, Tortora G, Boldrini L. Translational research in the era of precision medicine: Where we are and where we will go. *J Pers Med*. 2021; 11 (3). p. 216

Iriart JAB. Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of biomedicine in the early 21st century. *Cad Saude Pub*. 2019; 35 (3) p. e00153118

Montealegre M. Nutrigenómica y Nutrigenética: El futuro de la nutrición. *Nutric*. 2019; 3(3): 15-16

Aruoma O, Hausman-Cohen S, Pizano J, Schmidt M, Minich D, Joffe Y, et al. (2019). Personalized nutrition: Translating the science of nutrigenomics into practice: Proceedings from the 2018 American College of Nutrition Meeting. *J Am College Nut*. 2019: 287-301