

---

# Aplicaciones de la genómica nutricional

---

PID\_00268746

David de Lorenzo López

---

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 3 horas

---



**David de Lorenzo López**

El encargo y la creación de este recurso de aprendizaje UOC han sido coordinados por la profesora: Marta Massip (2019)

Primera edición: septiembre 2019  
© David de Lorenzo López  
Todos los derechos reservados  
© de esta edición, FUOC, 2019  
Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona  
Realización editorial: FUOC

*Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este eléctrico, químico, mecánico, óptico, grabación, fotocopia, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares de los derechos.*

# Índice

<b>Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Herramientas para el estudio de las bases genéticas de la enfermedad.....</b>	<b>7</b>
1.1. Variación genética humana .....	7
1.2. Tipos de marcadores genéticos .....	8
1.3. Métodos de detección de la variación genética .....	10
<b>2. Las enfermedades complejas.....</b>	<b>12</b>
2.1. Predisposición genética a enfermedades .....	12
2.2. Los test de asociación .....	13
2.2.1. Bases genéticas de algunas enfermedades complejas .....	14
2.3. Diabetes de tipo 2 .....	14
2.4. Genética de los lípidos .....	15
2.4.1. Enfermedades cardiovasculares .....	15
2.5. Genética de la obesidad .....	17
2.5.1. Obesidad como un fenotipo dinámico no estático .....	21
2.5.2. Cronobiología y obesidad .....	23
2.5.3. Funcionamiento molecular del sistema circadiano en mamíferos .....	24
2.6. Nutrigenómica en la prevención y el tratamiento de la obesidad .....	26
<b>3. Nutrigenómica y deporte.....</b>	<b>27</b>
<b>4. Uso de test genéticos en la práctica nutricional.....</b>	<b>30</b>
4.1. Las dietas personalizadas .....	32
<b>Resumen.....</b>	<b>34</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>37</b>



## Introducción

Año 2013. La consulta de un nutricionista se prepara para comenzar el día. El primer paciente ya está en la sala, y el especialista, mediante una pequeña gota de sangre, obtiene su perfil genético y metabólico. Después de analizarlos y compararlos, realizará un plan nutricional personalizado para las próximas semanas, un plan ajustado a las necesidades de ese perfil individual. De esta manera, la enfermedad se habrá convertido en un borroso recuerdo del pasado, ya que esta dieta personalizada proporciona todos los nutrientes, vitaminas y oligoelementos que la maquinaria metabólica del paciente necesita. Ni más, ni menos. Además, ayudará también a eliminar todos aquellos elementos tóxicos que se producen en exceso y que son perjudiciales.

Este párrafo proviene de un artículo del diario británico *The Guardian*, del 15 de mayo de 2003. El autor, Bruce Grierson, describía lo que se preveía que sería la nutrición personalizada del siglo XXI. Según él, gracias a esta se conseguirá prolongar nuestra vida, simplemente retardando la aparición de aquellas enfermedades graves a las que somos más susceptibles. Esta afirmación está basada en el hecho de que nuestra alimentación es, probablemente, el factor ambiental de riesgo de enfermedades más importante de todos a los que estamos expuestos. Y la idea que se gestaba desde la publicación del genoma humano en 2001 era que, a partir de ese momento, el genoma nos daría pistas sobre cómo influyen los nutrientes en la aparición de estas enfermedades.

Desde entonces ha habido una gran proliferación de todo tipo de test genéticos, orientados a utilizar ese conocimiento con el objetivo de determinar la dieta más adecuada para retrasar las enfermedades, e incluso –tal y como propone Bruce Grierson– eliminarlas. Pero ¿hasta qué punto es esto posible? Es cierto que los nutrientes que incorporamos a nuestro cuerpo con la comida son moléculas químicas. Y como tales tienen la capacidad de influir en la actividad de nuestro organismo, ya sea a nivel genómico o metabólico. Por tanto, si ingerimos nutrientes que alteren negativamente nuestro metabolismo, la enfermedad se presentará antes. Si por el contrario ingerimos nutrientes que trabajen de manera óptima con nuestra maquinaria metabólica, seremos capaces de retrasar la aparición de enfermedades.

En este módulo vamos a repasar el conocimiento acumulado de la interacción genoma-nutrientes y su influencia en la aparición y el desarrollo de diversas enfermedades, así como las aproximaciones realizadas para el uso de la información genética en la prevención de la enfermedad y optimización de la salud individual.

### Lecturas recomendadas

**B. Grierson** (15 de mayo de 2003). «Eat right for your genotype». *The Guardian*.

**International Human Genome Sequencing Consortium** (2001, febrero). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature* (vol. 409, núm. 6822, págs. 860-921).

**J. C. Venter y otros** (2001, febrero). «The sequence of the human genome». *Science* (vol. 291, núm. 5507, págs. 1304-1351).



## 1. Herramientas para el estudio de las bases genéticas de la enfermedad

En genómica nutricional no nos interesa tanto el ADN como molécula, sino como portador de diferencias genéticas que explican por qué una persona en un determinado ambiente o con una mala alimentación puede contraer una enfermedad y otra, en las mismas condiciones, no la desarrolla. En este punto, tenemos tres preguntas a las que responder:

- ¿Hasta qué punto determinan las variantes genéticas presentes en el genoma de una persona su predisposición a enfermedades? Este concepto está ligado a la definición de *heredabilidad*, y todos los estudios realizados hasta ahora de enfermedades complejas, como obesidad, diabetes, etc., indican una contribución significativa de la genética.
- ¿Cómo influye la genética individual en nuestra respuesta a la alimentación? El objetivo con esta pregunta es definir qué tipo de variantes vamos a seleccionar para poder diseñar un test genético de nutrición personalizada. Principalmente nos interesan aquellas variantes que **interaccionan** con nuestra alimentación, de tal manera que su efecto o su expresión dependerá de nuestra alimentación, y con ese juego a dos bandas se determinará nuestra respuesta a una dieta determinada.
- ¿Cuáles son las variantes que influyen en mi predisposición a enfermedades, y cómo interaccionan con mi alimentación? La determinación, a través de un test genético, de estas variantes me permitirá la realización de recomendaciones dietéticas personalizadas.

Antes de entrar en detalle en la respuesta, sobre todo de la última pregunta, necesitamos comprender las herramientas que se utilizan para detectar las variantes genéticas relevantes.

### 1.1. Variación genética humana

Desde el inicio de la biología molecular y del estudio del ADN se sabía que el genoma no es igual en todos los seres humanos. Aunque estas diferencias se concentran más en el ADN no codificante, existe también una diversidad considerable en el ADN codificante, de tal manera que si dos personas poseen diferente secuencia de letras en el mismo gen, por ejemplo en el receptor de la vitamina D, implicará que se generarán receptores diferentes en cada una de ellas.

#### Acerca del genoma humano

En el módulo *Genómica nutricional: nutrigenómica y nutrigenética* podéis encontrar una pequeña descripción del genoma humano, desde el punto de vista de la biología molecular.

Estas diferencias en el ADN se reflejan en una maquinaria celular particular e individual para cada uno de nosotros, y son en parte responsables de las diferencias en el estado de salud entre personas. Aquí radica la base de la nutrición personalizada, ya que cada una de estas máquinas tiene diferentes requerimientos y condiciones óptimas de trabajo.

Sin embargo, analizar los seis mil millones de letras que componen el genoma de una persona para buscar diferencias en la maquinaria metabólica es una tarea compleja. Una vez obtenida la secuencia del genoma humano, el siguiente gran proyecto puesto en marcha fue la identificación de las diferencias existentes en el material genético. Desde los años ochenta, y gracias a los primeros estudios de variabilidad genética a nivel molecular, se sabía que existían diferencias entre distintas versiones del genoma humano, aproximadamente una diferencia cada mil nucleótidos. Se clasificaron, catalogaron y localizaron algunas de estas variaciones, que se utilizaron como marcadores en el genoma. Así, de la misma manera que en los mapas de carreteras los puntos kilométricos identifican determinadas posiciones en estos, se realizaron mapas genéticos que contenían algunos miles de marcadores, en aquella época localizados gracias a estudios de sus patrones de herencia en distintas familias. Gracias a estos marcadores se pudieron comenzar a localizar los cambios genéticos responsables de algunas enfermedades hereditarias. Hoy en día se conocen más del 90 % de las variantes presentes en el genoma humano, y son una pieza fundamental en los estudios de las bases genéticas de las enfermedades.

## 1.2. Tipos de marcadores genéticos

Un marcador genético es un segmento de ADN con una localización física conocida dentro del genoma humano, y cuya presencia en una persona es fácil de determinar, pudiéndose rastrear la manera en que pasa de una generación a la siguiente.

Los marcadores genéticos se utilizan principalmente para averiguar la causa genética de las enfermedades hereditarias: si se descubre que uno de los marcadores genéticos conocidos se hereda de manera conjunta con la enfermedad, es que el gen causante de esta enfermedad ha de estar situado cerca del marcador –para poder ser heredado conjuntamente–. De esta manera, se han descubierto las bases genéticas de muchas enfermedades.

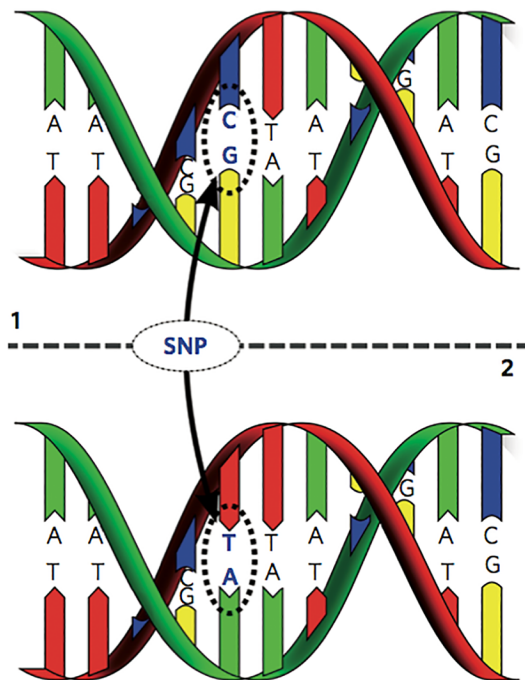
Los marcadores genéticos pueden ser secuencias de ADN cortas, incluso de un único nucleótido. Según el tipo de cambio que producen en la secuencia de ADN, pueden clasificarse en dos grupos:



1) **Inserciones, deleciones y repeticiones:** consisten en la adición o sustracción de nucleótidos en una determinada posición del genoma. Si se inserta una secuencia corta varias veces en la misma posición, se denomina una repetición. Las repeticiones son muy utilizadas en genética forense y criminalística, por su elevada variabilidad y su facilidad de determinación. Entre ellas encontramos los denominados minisatélites o VNTR (repeticiones en tándem de número variable), caracterizados por pocas repeticiones de un bloque de secuencia grande, y los microsatélites o SSR (repeticiones de secuencia simple), que son unos bloques de secuencia pequeños, de unos dos o tres nucleótidos, repetidos un elevado número de veces.

2) **Cambios en la secuencia de bases** (figura 1): denominados SNP (polimorfismos de un solo nucleótido), suponen el cambio de un nucleótido en una posición del genoma por otro nucleótido diferente. Son los marcadores más frecuentes en el genoma humano –actualmente hay caracterizados unos tres millones, aunque probablemente su número real sea mucho mayor, ya que todavía hay muchos cambios poco frecuentes que no han sido descubiertos–, por lo que actualmente son los más utilizados en los estudios de identificación de bases genéticas de enfermedades.

Figura 1. Ejemplo de marcadores polimórficos.



Una de las características de los marcadores es que son polimórficos, lo que significa que pueden presentar diferentes variantes, denominadas **alelos**. Cada uno de estos alelos se genera por mutación en un individuo, y posteriormente aumenta de frecuencia en la población por un proceso básicamente dependiente del azar. Aunque la probabilidad de aparición de una nueva mutación en el ADN es relativamente baja ( $10^{-8}$ ) gracias a los mecanismos de reparación del ADN, el elevado número de nucleótidos que posee nuestro genoma provoca que cada uno de nosotros posea una media de sesenta mutacio-

nes nuevas. Muchas de estas mutaciones no pasarán a nuestra descendencia, pero algunas sí lo harán, incrementando en frecuencia y convirtiéndose en nuevos marcadores polimórficos de un solo nucleótido (SNP). Sin embargo, y debido a su baja frecuencia inicial, muchos de ellos no podrán ser detectados y permanecerán desconocidos para la ciencia. De momento, porque con el abaratamiento del coste de la secuenciación es muy probable que en breve el análisis genético más rentable sea la secuenciación del genoma completo. Cuando sea así, prácticamente cada nuevo genoma aportará nuevas variantes, cuyo sentido para la salud-enfermedad será desconocido (son las denominadas VUS, *variants of uncertain significance*).

En la última década del siglo XX se utilizaron métodos sistemáticos de catalogación de la variación de un solo nucleótido (SNP), que desembocaron en la publicación de casi un millón y medio de estas variantes, simultáneamente con el artículo original del genoma humano. Hoy en día, se conocen prácticamente todas las variaciones del genoma que se encuentran a una frecuencia mayor del 5 %, y desde 2010 existe un proyecto de secuenciación de mil genomas para detectar nuevas variantes a frecuencias de un mínimo del 1 %.

### 1.3. Métodos de detección de la variación genética

Las técnicas de secuenciación utilizadas para la primera lectura del genoma humano a finales del siglo XX fueron básicamente las mismas que se utilizaban desde 1977, año en el que se desarrolló la primera técnica de lectura del genoma por Sanger. Tanto su velocidad de lectura como los costes que implicaba dejaban mucho que desear, y solo eran accesibles a unos pocos grupos de investigación. Actualmente, existe una nueva generación de máquinas de lectura capaces de leer alrededor de seis mil millones de nucleótidos en un día y a unos costes mucho más reducidos. Es decir, hoy se tiene la capacidad tecnológica de leer un genoma diploide completo en un día, a un precio de unos miles de euros, y probablemente dentro de poco tiempo por mucho menos.

Además de la lectura de la secuencia de ADN, otras técnicas permiten averiguar las variantes genéticas presentes en una determinada posición. Una de estas técnicas que puede competir directamente en eficiencia y resultados con la secuenciación de nueva generación es la técnica de **genotipado por chips de *microarrays*** (microseries) de ADN. Los *microarrays* de ADN consisten en cientos de miles de pequeños fragmentos de ADN caracterizados cada uno de ellos por una variación genética concreta. Estos fragmentos se colocan en serie a lo largo de una superficie (el chip en sí), y posteriormente se compara el ADN de una muestra con estos fragmentos. Por ejemplo:

Si mi ADN muestra coincide con uno de los fragmentos del chip, significa que en ese ADN se encuentra la variante genética que estaba incluida en el fragmento. Como conocemos todas y cada una de las variantes de los fragmentos del chip, podemos averiguar cuáles de todas las variantes del chip se encuentran en mi muestra.

#### Lecturas recomendadas

R. M. Durbin y otros (2010). «A map of human genome variation from population-scale sequencing». *Nature* (467, págs. 1061-1073).

R. Sachidanandam y otros (2001). «A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms». *Nature* (409, págs. 928-933).

El número de variantes incluidas en los chips ha ido aumentando progresivamente desde su aparición en los años ochenta. Actualmente, los chips de última generación (2010) son capaces de incluir hasta 2,5 millones de variantes genéticas, y existen planes para la comercialización en breve de un nuevo chip con 5 millones de variantes genéticas, según estas se vayan descubriendo y caracterizando.

La combinación de secuenciación y genotipo por chips de *arrays* de ADN permitirá detectar nuevas variantes, cada vez menos frecuentes, y así poder comprobar si el efecto de estas variantes menos frecuentes en la predisposición genética a enfermedades es mayor. Pero también los precios cada vez más reducidos de estas técnicas abrirán la puerta a la denominada genómica personal, ya que es muy probable que esta accesibilidad a los métodos de lectura del ADN haga que, en breve, un gran porcentaje de la población disponga de información sobre las variantes genéticas que posee y los riesgos genéticos encerrados en su genoma. Sin embargo, no es solo la velocidad de lectura de la secuencia del ADN y su precio lo que limita la generalización de la genómica personal, sino que el mayor problema se encuentra a la hora de analizar y comparar los millones de datos resultantes de estos análisis. Por tanto, el desarrollo de la genómica personal deberá ir acompañado de un desarrollo paralelo de la bioinformática y de las herramientas de análisis e interpretación de los resultados.

Un genoma humano se compone de tres mil millones de letras (C, G, T o A) repartidas en 24 tipos diferentes de cromosomas (22 autosomas y 2 cromosomas sexuales), que contienen toda la información necesaria para construir un cuerpo humano y hacerle sobrevivir el mayor tiempo posible. El estudio de las diferencias entre genomas individuales, y sus consecuencias para la salud, es el núcleo de la medicina genómica personal, una revolución médica en el siglo XXI.

## 2. Las enfermedades complejas

El 15 de febrero de 2001, la prestigiosa revista científica *Nature* publicaba una primera descripción de 61 páginas del genoma humano, primer resultado tangible del denominado «**Proyecto Genoma Humano**». Este proyecto, desarrollado durante la última década del siglo XX por un consorcio internacional de centros de investigación, tenía como objetivo principal la lectura completa de todos los nucleótidos de los que se compone el genoma humano. De esta manera, se pensaba, se llegaría a comprender la base genética del ser humano, pudiendo determinar los factores hereditarios que diferencian la salud de la enfermedad. Diez años después de esta primera lectura del genoma, se han podido identificar unos tres mil cambios genéticos causantes de enfermedades monogénicas (resultantes de la mutación en un único gen), así como más de mil variantes que influyen en la aparición de enfermedades más comunes, aunque más complejas en sus causas, como pueden ser el cáncer y la diabetes.

Las enfermedades monogénicas son habitualmente fáciles de diagnosticar. Que una persona padezca o no la enfermedad depende únicamente de un solo cambio en la secuencia del ADN. Si se posee ese cambio, detectable normalmente con un simple test genético, se padecerá la enfermedad; si no se posee, no. Un ejemplo de este tipo de enfermedades es la fenilcetonuria, también conocida como PKU.

Este tipo de enfermedades se observan habitualmente en miembros de una misma familia, ya que comparten la mutación original que produce la enfermedad y que se originó en algún ancestro común a todos ellos.

En cambio, las enfermedades complejas están predeterminadas por un sistema complejo de interacciones entre cambios genéticos concretos en más de un gen. A diferencia de las enfermedades monogénicas, el hecho de poseer las variantes alélicas de riesgo no determina con un 100 % de seguridad el padecer la enfermedad, sino que está modulado por factores ambientales, como pueden ser la nutrición o el estilo de vida. Las enfermedades más comunes, como la diabetes, el cáncer o las cardiovasculares, están dentro de esta categoría. Son enfermedades complejas, en las que su aparición depende de una serie de factores genéticos y ambientales.

### 2.1. Predisposición genética a enfermedades

¿Para qué estudiar la variación humana? La identificación de las posiciones variables del genoma humano permitirá la identificación de cambios asociados a las diferentes enfermedades humanas. La diferencia entre la salud y la enfermedad está en parte escrita en el genoma. Pero... ¿dónde exactamente?

#### Lectura recomendada

**International Human Genome Sequencing Consortium** (2001, febrero). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature* (vol. 409, núm. 6822, págs. 860-921).

#### PKU

La PKU se debe a un cambio en la secuencia del gen que produce la enzima fenilalanina hidroxilasa (situada en el cromosoma 12), lo que se traduce en la ausencia de dicha enzima y, por tanto, en la incapacidad de metabolizar el aminoácido tirosina a partir de fenilalanina en el hígado.

Lógicamente, si la predisposición genética es diferente para cada individuo, deberemos fijarnos en qué parte de nuestra genética es distinta entre individuos.

1) En algunos casos, serán los cambios genéticos los que causarán la enfermedad directamente (como es el caso de las enfermedades monogénicas de las que se ha hablado previamente). Un cambio en el ADN provoca que el gen que lo contiene produzca una proteína que es incapaz de realizar su función correctamente, lo que provoca la aparición de una enfermedad.

2) En otros casos, el cambio se heredará junto a la variante que produce o favorece la aparición de la enfermedad, por lo que aquellas personas que posean el cambio en su genoma tendrán una mayor probabilidad de padecerla. Este es el caso de la mayoría de los SNP que se utilizan para predecir la probabilidad de padecer una enfermedad compleja, como puede ser la diabetes o el cáncer.

## 2.2. Los test de asociación

¿Cómo se descubre una variante genética asociada a una determinada enfermedad? La herramienta más habitual es el denominado **test de asociación genética**, que consiste básicamente en lo que su propio nombre indica: en descubrir la asociación genética entre una variante del genoma y una enfermedad. Se realiza analizando cientos de variantes genéticas en miles de individuos separados por enfermedad analizada: un grupo de personas enfermas frente a otro grupo control de personas sanas. La teoría indica que si existen variantes genéticas más frecuentes en el grupo de personas enfermas que en el grupo control, es porque se heredan junto con la enfermedad. Son las variantes asociadas a la enfermedad. Si el estudio se hace a nivel del genoma completo (es decir, se estudia la posible asociación con la enfermedad de miles de variantes genéticas repartidas por todo el genoma), nos referimos al estudio como un estudio de asociación a genoma completo, o GWAS, como se conoce habitualmente por sus siglas en inglés (*genome-wide association study*).

Hacia finales de 2010, el catálogo de estudios de asociación a genoma completo indicaba un total de setecientos estudios publicados, que vinculaba unas tres mil variantes con unas ciento cincuenta enfermedades, como la diabetes o la adicción al tabaco. Prácticamente cada semana se publican nuevos estudios de asociación, por lo que este catálogo crece incesantemente. Sin embargo, la mayor parte de las variantes encontradas explican solo una parte de las diferencias interindividuales en la predisposición genética a la enfermedad (heredabilidad). Un análisis publicado en junio de 2010 en *Nature Genetics* estimaba que, sumando todos los estudios realizados para la enfermedad de Crohn (enfermedad crónica autoinmune en la cual el sistema inmunitario del individuo ataca su propio intestino y produce inflamación), existían 142 SNP asociados con la enfermedad, pero que solo podían explicar el 20 % de la variación ge-

### Lectura recomendada

J. Park y otros (2010). «Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries». *Nature Genetics* (núm. 42, págs. 570-575).

nética existente para dicha enfermedad. Es decir, existe una serie de variantes genéticas todavía no descubiertas que son capaces de explicar hasta un 80 % de la variación genética causante de la enfermedad de Crohn.

Las causas de esta ineficacia de los estudios de asociación aún se discuten. Actualmente existen varias teorías que intentan explicar esta heredabilidad perdida (*missing heritability*), tal y como se denomina la falta de variantes genéticas que expliquen gran parte de la variación genética causante de las enfermedades más comunes. Por ejemplo, se ha postulado si no son quizá los marcadores poco frecuentes (con una frecuencia menor de un 1 %) los que expliquen gran parte del componente genético asociado a una enfermedad. Esta explicación se apoya en el hecho de que la mayor parte de los marcadores utilizados hasta ahora en los estudios de asociación son los más frecuentes y extendidos entre poblaciones humanas, y para haber llegado a extenderse tanto y alcanzar altas frecuencias debieron originarse hace mucho tiempo (ya que la expansión y frecuencia dependen básicamente del tiempo transcurrido desde su aparición por mutación en una persona). Como son marcadores antiguos, la acción de la selección natural sobre la región genómica en la que se encuentran localizados, aunque débil, ha tenido tiempo suficiente para eliminar aquellas variantes situadas cerca de los marcadores que pudieran tener efectos grandes en la salud de las personas que las portaran, quedando solamente variantes con efectos pequeños.

### **2.2.1. Bases genéticas de algunas enfermedades complejas**

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

- 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 en un 10-50 % (similar al efecto de las variables ambientales).
- 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.

### **2.3. Diabetes de tipo 2**

Se han identificado 39 posiciones en el genoma asociadas a esta enfermedad, que afecta a trescientos millones de personas en todo el mundo. Curiosamente, genes implicados en la regulación de los niveles de glucosa que habían sido

previamente descubiertos por medio de estudios bioquímicos no parecen estar asociados con la diabetes de tipo 2, sino con la determinación de los niveles de glucosa en ayunas. Es probable, por tanto, que la determinación de los niveles de glucosa tenga distintos mecanismos moleculares en situación preprandial y posprandial. Además, los genes asociados a la diabetes de tipo 2 parecen indicar como la causa principal de esta enfermedad la secreción de insulina, más que la resistencia a la insulina (situación fisiológica en la cual la insulina es menos efectiva a la hora de reducir la glucosa en sangre).

## 2.4. Genética de los lípidos

En uno de los mayores estudios de asociación a genoma completo realizado hasta la fecha (se analizaron más de dos millones de SNP en más de cien mil individuos), se encontraron 95 posiciones genómicas asociadas a los niveles de colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, tres lípidos ligados al riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Aunque cada una de ellas tiene un efecto relativamente moderado, en conjunto explican el 25 % de la variación por causas genéticas (heredabilidad existente). En este caso, aquellas variantes más comunes aportan una mayor contribución a la heredabilidad, lo que apoya el modelo CD/CV explicado previamente. Y a pesar de que el efecto en la variabilidad genética de cada posición es moderado, en algunos casos el efecto terapéutico tras la actuación farmacológica sobre algunos de los genes implicados es significativamente mayor.

### El gen HMGCR

Sirva como ejemplo el caso del gen HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductasa), una de cuyas variantes genéticas determina un pequeño cambio en los niveles de LDL de solo 2,8 mg/dl. Sin embargo, este gen es la diana de las conocidas estatinas, un fármaco tomado por millones de pacientes y que puede llegar a reducir significativamente los niveles de colesterol LDL y, por tanto, el riesgo de enfermedades cardiovasculares en general, y de infarto de miocardio en particular.

Además, 59 de las 95 regiones genómicas encontradas nunca antes habían sido asociadas con el metabolismo lipídico. Experimentos posteriores en ratones mostraron que algunos de los nuevos genes encontrados tienen un efecto directo en los niveles lipídicos en plasma, y además han permitido identificar una nueva vía metabólica que podría ser una diana de nuevos fármacos.

### 2.4.1. Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares, como la mayoría de las enfermedades complejas, 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 y hábitos de tabaquismo, entre otros). Aunque existe suficiente información sobre los posibles tratamientos nutricionales que pueden utilizarse para 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, lo que evidencia la necesidad de determinar las variables individuales que predisponen a la diversidad observada en la respuesta. De entre todas las variables que influyen en la respuesta al tratamiento nutricional (como edad, sexo, uso de fármacos, niveles iniciales de colesterol en sangre o 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 nutricionales en los niveles de lípidos en la sangre y la respuesta a la dieta de las lipoproteínas en grupos con diferentes variantes genéticas. De todos estos estudios se puede concluir que las variaciones genéticas en APOA1, APOA4, APOB y APOE pueden contribuir a la heterogeneidad en la respuesta lipídica a las intervenciones dietéticas. Todos estos genes son regulados directa o indirectamente por PPARα y otros receptores nucleares.

### Un caso práctico

Supongamos el caso de un paciente que tiene dificultades para controlar sus niveles de LDL, a pesar de hacer ejercicio y haber probado varios medicamentos 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 del gen 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa que lo hace muy poco sensible a los fármacos con 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. De aquí podemos concluir una primera recomendación: al aumentar 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 que debe ingerirse.

Como podemos observar en este ejemplo, la nutrigenómica permite, gracias al conocimiento del genoma individual, realizar recomendaciones nutricionales no solo 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.

No obstante, la aplicación de la nutrigenómica basada en unos pocos y relevantes polimorfismos es ciertamente limitada y está abocada a desaparecer. La facilidad de acceso a estudios de genoma entero (*genome wide studies*) 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 nutricionales realmente individualizados.

## 2.5. Genética de la obesidad

El reconocimiento de la gran influencia que tiene la genética en el desarrollo de la obesidad ha llevado a la investigación de los posibles genes implicados en ella. El fin no es solo demostrar una relación causal, sino determinar las posibles conexiones con las vías metabólicas implicadas en el control de la masa corporal y la distribución de estas respecto a la composición grasa, así como obtener una mejora en las estrategias de prevención y de tratamiento de la obesidad. Se estima que actualmente las diferencias genéticas entre individuos explican (son causa de) entre el 40 y el 70 % de las variaciones observadas en adiposidad.

Teniendo en cuenta la predisposición genética, la obesidad puede ser clasificada en tres categorías: monogénica, sindrómica y poligénica.

1) **La obesidad monogénica** resulta de la alteración de un solo gen. Aunque desde un punto de vista fisiológico este tipo de obesidad es fácil de explicar, la incidencia de esta alteración genética es demasiado baja como para justificar las altas tasas de incidencia observadas en la actualidad. A partir de diferentes estudios han surgido varios genes candidatos, como las mutaciones en la leptina (LEP), el receptor de leptina (LEPR), la pro-opiomelanocortina (POMC), el receptor de melanocortin 4 (MC4R), el PPAR $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ), el FTO (*fat mass and obesity associated gene*), la convertasa de pro-hormonas 1 (PC1) y el receptor neurotrópico tipo 2 de tirosinas quinasas (NTRK2).

2) **La obesidad sindrómica** se refiere a la obesidad asociada a otras enfermedades, como son el retraso mental, las anormalidades específicas de órganos, etc. Hasta el momento han sido descritos alrededor de veinticinco síndromes genéticos que muestran fenotípicamente obesidad. Entre otros, se pueden mencionar los síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström, Börjeson-Forssman-Lehmann. Como en el caso de la obesidad monogénica, la incidencia de

cada uno de estos síndromes es baja en comparación con las tasas de obesidad, y la etiología de la enfermedad es independiente del ambiente en el que se encuentra el individuo (no hay interacción genética-ambiente, o es prácticamente nula).

**3) La obesidad poligénica** resulta de la alteración de varios genes. La mayoría de los genes candidatos a ser causantes de esta obesidad se encuentran a partir de estudios de análisis amplio del genoma (GWAS, *genome wide association studies*). Pero los resultados han mostrado hasta ahora un modesto efecto en la obesidad de los genes descubiertos. El **Human Obesity Gene Map** identifica alrededor de seiscientos loci posiblemente implicados en la obesidad. Su primera edición fue publicada en 1996 y en la última actualización se incluyeron 127 genes candidatos para los cuales por lo menos en un estudio se observó una asociación significativa con alguna característica de obesidad. No obstante, debe tenerse en cuenta que la mayoría de los estudios publicados que muestran asociaciones entre genes y obesidad consideran como indicador de obesidad el índice de masa corporal, con las limitaciones que esta medida tiene.

Según estudios de obesidad monogénica, han surgido varios genes candidatos como base para el estudio del efecto genético en la obesidad, que pueden clasificarse en tres grupos:

- Relacionados con la ingesta energética y sensaciones de saciedad (sistema hipotalámico leptina-melanocortina).
- Relacionados con situaciones de inflamación (citoquinas secretadas por el tejido adiposo).
- Asociados con la diferenciación y el control metabólico del tejido adiposo y la sensibilidad a la insulina. Muchos de los genes donde se encuentran estas variantes se han visto también asociados a obesidad poligénica, detectados mediante estudios de asociación a genoma completo, o GWAS.

### 1) Variantes asociadas al sistema hipotalámico leptina-melanocortina

Aproximadamente once genes diferentes relacionados con este sistema han sido asociados con causas de obesidad monogénica (alrededor de un 5 % de todas las causas de obesidad severa o poligénica). Su principal efecto parece estar relacionado con las sensaciones de apetito y saciedad.

En 1994 se identificó el gen que codifica la leptina y la mutación responsable de la obesidad masiva e hiperfagia que caracteriza a los ratones *ob/ob*, lo que da como resultado entre una baja y nula producción de leptina. La administración exógena de leptina humana recombinante a humanos que puedan presentar dicha mutación tiende a reducir sustancialmente el peso corporal y la ingesta en pacientes homocigotos. No obstante, la efectividad del tratamiento tiende a disminuir con el tiempo, posiblemente por una reacción inmunitaria

en contra de la leptina administrada exógenamente. En relación con el gen receptor de la leptina, se han observado inserciones, cambios de aminoácidos o presencia de codones prematuros de término, que podrían ser responsables de la obesidad monogénica de hasta el 3 % de los obesos mórbidos.

El MC4R, un receptor de 332 aminoácidos codificado por un solo exón en el cromosoma 18q22, se expresa principalmente en el cerebro. Cinco tipos de mutaciones han sido observadas en este gen, que pueden dar lugar a:

- receptores no funcionales
- receptores mutantes atrapados en el citosol
- receptores con defectos en los sitios de unión
- defectos en la transmisión de la señal
- otros defectos desconocidos

Han sido detectadas más de cien variantes en humanos (siendo rs17782313, rs17700633, rs12970134, rs477181, rs502933 y rs4450508 las seis más frecuentes), de las cuales el 50 % muestran problemas de funcionalidad del receptor *in vitro*. No obstante, los defectos en MC4R tienen un prevalencia muy baja en la población (entre un 0,5 y un 5,8 %).

## 2) Variantes asociadas con situaciones de inflamación crónica subclínica

La inflamación crónica subclínica afecta a varias enfermedades, como la obesidad, en las que el tejido adiposo muestra una influencia inflamatoria en el cuerpo. Las citoquinas proinflamatorias pueden mediar diversos cambios fisiológicos, como insensibilidad a la insulina, hiperlipemia, pérdida proteica muscular y estrés oxidativo, entre otros. Existe cierta evidencia de que los niveles de producción de citoquinas en cada individuo pueden estar altamente relacionados con diferencias en ciertos polimorfismos y que además ciertos nutrientes (ácidos grasos poliinsaturados y antioxidantes) tienen un efecto modulador en la expresión de dichos polimorfismos.

Una de las primeras indicaciones del efecto de la genética en marcadores de inflamación surgió en experimentos *in vitro* a partir de la diferencia en la síntesis de mediadores de la inflamación sobre la producción de TNF $\alpha$  a partir de células periféricas mononucleares de pacientes sanos y enfermos. Estudios posteriores demostraron que las diferencias en SNP en las regiones promotoras para TNF y linfotoxina  $\alpha$  estaban asociadas con una producción diferencial de TNF $\alpha$ . Un resumen de estas variantes se muestra en la tabla 1. También se han descubierto polimorfismos en factores intracelulares de inflamación como NF $\kappa$ B, factor de respuesta a daño oxidativo, en la formación de leucotrienos por modificaciones en 5-lipoxigenasa y en las defensas antioxidantes como la superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa-1, entre otras.

### Sistema hipotalámico leptina-melanocortina y su efecto en la regulación de la saciedad

El control de la homeostasis energética es el resultado de la integración de señales del tejido adiposo (leptina), las células  $\beta$  del páncreas (insulina) y varios péptidos gastrointestinales de saciedad (GLP-1, GIP, PYY y CCK, entre otros), así como de estimuladores del apetito (ghrelina). Cada una de estas señales es integrada en el cerebro y da como resultado una regulación en la ingesta de alimentos, el gasto energético y el estatus neuroendocrino, entre otros. La leptina es una hormona que circula en plasma en una concentración proporcional a la grasa corporal, atraviesa la barrera hematoencefálica e interactúa con su receptor específico en neuronas hipotalámicas, actuando como una señal indicadora de las reservas energéticas.

**Tabla 1. SNP en genes de citoquinas y genotipos asociados con niveles alterados de producción de citoquinas**

<b>Gen y localización del polimorfismo en la región promotora</b>	<b>Base cambiada involucrada en la creación de la variante alélica</b>	<b>Genotipo resultante asociado con un incremento en la producción de citoquinas o alteración clínica</b>
Citoquinas proinflamatorias TNF $\alpha$ -308 LT $\alpha$ +252 IL-1 $\beta$ -511 IL-6-174	G $\rightarrow$ A (TNF1 $\rightarrow$ TNF2) G $\rightarrow$ A (TNFB1 $\rightarrow$ TNFB2) C $\rightarrow$ T C $\rightarrow$ G	Alelo A (TNF2) AA (TNFB2:2) CT o TT Alelo G
Citoquinas antiinflamatorias IL-10-1082 TGF-1 $\beta$ +915 (Arg25-Pro)	A $\rightarrow$ G G $\rightarrow$ C	GG GG

Entre las posibles variantes asociadas con la inflamación y la obesidad, el polimorfismo en el gen del TNF $\alpha$  (loci 6p21.3, -308 G $\rightarrow$ A, rs1800629) ha sido asociado con un incremento en los valores de IMC, con la relación cintura-cadera y con el diámetro abdominal sagital. Este mismo alelo muestra en otro estudio un incremento en los niveles plasmáticos de cortisol matutino, así como un aumento en la secreción posprandial de cortisol. En relación con otros parámetros relacionados con la inflamación, también se han observado modificaciones en la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (inserción/delección en el intron 16), la cual puede contribuir considerablemente a la variabilidad observada en los niveles de ACE en plasma, asociándose con un porcentaje elevado de grasa corporal en adultos. Además, en individuos japoneses, el polimorfismo -240 A $\rightarrow$ T (rs4291) ha mostrado una correlación con los valores de IMC, siendo el alelo T el que muestra más protección contra la obesidad.

### 3) Variantes asociadas con la diferenciación y control metabólico del tejido adiposo y la sensibilidad a la insulina

Entre las variantes asociadas al tejido adiposo y a la sensibilidad a la insulina, las modificaciones en PPAR $\gamma$  han sido de las más estudiadas y mejor relacionadas con el desarrollo de obesidad y su interacción con factores ambientales, principalmente la ingesta de grasas. El gen del PPAR $\gamma$  codifica un factor de transcripción (PPAR $\gamma$ 2) que controla la expresión de genes involucrados en la diferenciación adipositaria, el almacenamiento de grasa y la sensibilidad a la insulina. Hasta la fecha han sido identificadas, con poca frecuencia, una variante común (Pro12Ala) y dieciséis mutaciones. La frecuencia del polimorfismo Pro12Ala puede variar entre el 2 y el 25 % de la población, dependiendo de la etnia. Los individuos que expresan este polimorfismo muestran una afinidad baja del PPAR $\gamma$  hacia el ADN, así como una actividad transcripcional alterada en varios genes diana.

Por otro lado, el gen INSIG2 expresado de forma ubicua, pero que durante la diferenciación adipositaria posee una expresión marcadamente elevada, codifica una proteína de membrana del retículo endoplasmático que regula el procesamiento de las proteínas responsables de la síntesis de ácidos grasos y

la adipogénesis. La variante rs7566605 ha sido asociada con un incremento en el IMC, y de manera específica los cargadores de la variante C que sean físicamente inactivos muestran valores de IMC de 1 kg/m<sup>2</sup> mayor que los físicamente inactivos, que poseen la variante G.

Por último, los polimorfismos en el gen FTO (*fat mass and obesity associated gene*), identificado a partir de GWA, parecen ser uno de los genes más prometedores para determinar la susceptibilidad a la obesidad. FTO codifica una demetilasa de ácido nucleico dependiente de 2-oxoglutarato, que parece tener alguna función específica en la reparación de ADN y ARN. Se expresa en varios tejidos, incluyendo el tejido adiposo, los islotes pancreáticos, el tejido muscular y el cerebro (incluyendo regiones hipotalámicas). La variante más estudiada en diversas poblaciones ha sido la rs9939609, que ha sido asociada con niveles elevados de peso corporal y mayor riesgo de obesidad.

### 2.5.1. Obesidad como un fenotipo dinámico no estático

La **obesidad** es una enfermedad compleja que resulta del desajuste entre ingesta y gasto energético, y que produce una excesiva acumulación de depósitos de grasa.

Esta grasa es difícil de medir directamente y los métodos indirectos de medición no suelen estar al alcance de toda la población. En este sentido, se ha utilizado ampliamente el índice de masa corporal (IMC) –peso del individuo en kg dividido por la estatura en metros al cuadrado– como una medida fácil de utilizar para clasificar el estado nutricional en estudios poblacionales. Según este parámetro, la Organización Mundial de la Salud definió la obesidad como un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, mostrando una alta sensibilidad (0,90 en hombres y 0,95 en mujeres) para predecir excesos en grasa corporal. No obstante, la especificidad para este fenotipo es muy baja (0,56 y 0,49, respectivamente), es decir, que no correlaciona adecuadamente con las mediciones de porcentaje de grasa corporal, con lo cual muchos de los estudios genéticos relacionados con la obesidad que incluyan solamente mediciones en el IMC pueden dar asociaciones erróneas entre la relación genotipo-fenotipo.

La regulación del peso corporal y la ingesta energética es difícil de discernir en individuos que están en equilibrio energético, es decir, con un peso estable. En cambio, sería más importante definir y utilizar fenotipos dinámicos de respuesta a la ingesta, gasto y partición energética (la forma en la que el individuo administra la energía), que fenotipos estáticos como la composición corporal. En este sentido, se plantea la medición de dos fenotipos, relacionados con:

- el desbalance en sensaciones de saciedad (fenotipo con alta ingesta energética)

- el bajo gasto energético (fenotipo ahorrador o de tasa metabólica baja)

La idea de un **genotipo ahorrador** fue propuesta hace más de cincuenta años por Neel y describe al ser humano actual como un ser excepcionalmente eficiente en la ingesta y utilización de los alimentos. Según este concepto, la mayoría de las enfermedades actuales, incluyendo la obesidad, son fruto de la discordancia entre el medio ambiente y nuestra adaptabilidad genética evolutiva a este. Es decir, que nuestra información genética está más adaptada a vivir bajo circunstancias de escasez de alimentos y elevada actividad física que de alta disponibilidad de alimentos, baja actividad física y cambios en ritmos circadianos (aspecto que se tomará en cuenta más adelante), como ocurre en la actualidad. Esta predisposición se ve claramente acentuada por el gran incremento en la esperanza de vida, desarrollado principalmente por los avances médicos, y no por adaptaciones genéticas que induzcan un aumento en la capacidad de vida máxima.

La relativa baja velocidad de la evolución genética queda en evidencia, desde un punto de vista molecular, por el hecho de que los humanos y chimpancés –cuya divergencia sucedió hace siete millones de años– solamente difieren genéticamente en un 1,6 %. La hipótesis del gen ahorrador implica que las bases genéticas de la obesidad, por ejemplo, no se encuentran en mutaciones genéticas recientes, sino más bien en la conservación de versiones ancestrales de genes relevantes implicados en la metabolización y en el uso de energía. Con lo cual, las modificaciones observadas actualmente pueden estar evolutivamente más relacionadas con adaptaciones a los estilos de vida actuales, y a individuos resistentes a los efectos del medio ambiente, que a susceptibilidades genéticas a ciertas patologías como la obesidad. La variación produciría efectos protectores, mientras que la no variación genética produciría una mayor susceptibilidad a la obesidad por una baja adaptación al medio ambiente actual. La estrategia de determinación de genes susceptibles a la obesidad según esta hipótesis debería estar encaminada a discernir genes comunes de origen ancestral implicados en el metabolismo ahorrativo y en cómo la variación en estos produce protección.

Si esta hipótesis es cierta, los genes implicados en el metabolismo ahorrador tendrían que regular las dos principales fuentes de energía de los humanos: el glucógeno y los triglicéridos. El cuerpo humano tiene una capacidad promedio de almacenar alrededor de 900 kcal en forma de glucógeno y 120.000 kcal en forma de triglicéridos. La pregunta es inevitable: ¿por qué la evolución ha decidido almacenar tan poca energía, insuficiente para sobrevivir un día sin ingesta energética, en forma de carbohidratos? Una posible explicación es que parte del glucógeno almacenado en el hígado está destinado principalmente a proveer glucosa al cerebro y los glóbulos rojos; en cambio, en situaciones de actividad física el sustrato preferible para el músculo serían los ácidos grasos. De hecho, el entrenamiento físico produce cambios en la expresión de genes relacionados con el metabolismo energético en el músculo, con un incremento en la síntesis de enzimas implicadas en la  $\beta$ -oxidación. Esto hace

suponer que durante periodos de alta disponibilidad energética se favorece la síntesis de triglicéridos y se utiliza preferentemente la glucosa como fuente de energía; y en contraposición, en periodos de restricción energética se induce la conservación de glucógeno y la oxidación de grasas como fuente principal de energía.

Aunque existe poca información en este sentido, algunos genes candidatos activados durante la deprivación energética y la actividad física, como la quinasa de piruvato, la deshidrogenasa 4, las hexoquinasa, GLUT4, la carnitina palmitoyltransferasa 1, las proteínas desacoplantes (UCP) y la PGC1 $\alpha$ , entre otros, podrían dar alguna idea de los genes ancestrales que influyen en nuestra evolución ahorrativa. El tratamiento según esta hipótesis no dista mucho de las recomendaciones nutricionales actuales, es decir, restringir la ingesta de energía y propiciar su gasto mediante actividades físicas.

### **2.5.2. Cronobiología y obesidad**

El **sistema circadiano** tiene una gran influencia en las perturbaciones metabólicas. La mayoría de las hipótesis apuntan a una desincronización interna de los ritmos circadianos implicados en el metabolismo. El trabajo por turnos, la privación del sueño y la exposición a la luz brillante durante la noche se ha relacionado con un aumento de la adiposidad y el predominio del síndrome metabólico. Estudios epidemiológicos demuestran que el trabajo nocturno está asociado a obesidad, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, obesidad abdominal, diabetes y enfermedades cardiovasculares. De modo adicional, se observa que las personas que duermen menos tienen niveles significativamente reducidos de leptina e incrementados de ghrelina.

El sistema de control del ritmo circadiano en mamíferos se compone de una red de generación y sincronización jerárquica de señales ajustadas al medio ambiente. Lo forma un marcapasos central, localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, y varios relojes periféricos. Además del núcleo supraquiasmático se han señalado otras áreas cerebrales como marcapasos del ritmo circadiano, entre ellas el bulbo olfatorio y retiniano. Y relacionados con la obesidad se han descrito varios relojes circadianos periféricos (fuera del sistema nervioso central), como el corazón, el pulmón, el hígado, el intestino y el tejido adiposo. Un ejemplo:

#### **La adaptación a la disponibilidad de alimentos**

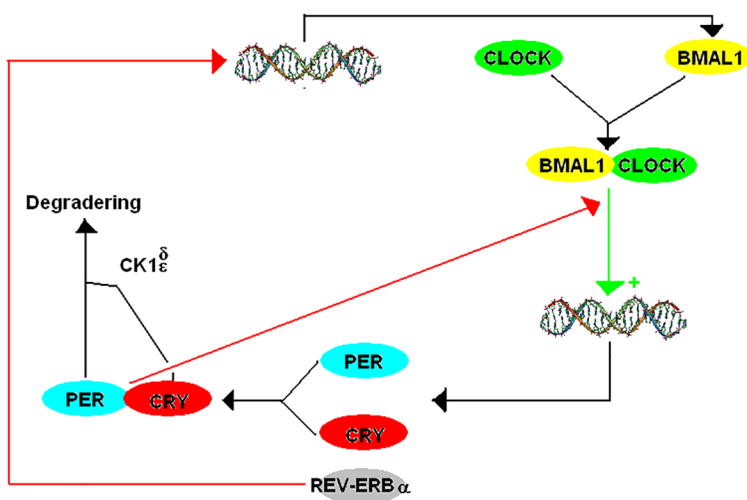
En tiempos de restricción energética, el organismo tiende a adaptar el ritmo circadiano al momento del día con mayor disponibilidad de alimentos; mientras que en ambientes con alta disponibilidad de alimentos, la luz parece ser la señal dominante para la sincronización.

Desde un punto de vista molecular, los relojes circadianos están compuestos por un conjunto de proteínas que generan oscilaciones rítmicas a través de bucles de retroalimentación positivos y negativos de control transcripcional y translacional.

### 2.5.3. Funcionamiento molecular del sistema circadiano en mamíferos

El mecanismo molecular del reloj circadiano central y los osciladores circadianos periféricos involucra la interacción de señales positivas y negativas que regulan la transcripción rítmica de los genes reloj. En los mamíferos se han descrito al menos nueve genes reloj, denominados *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Clock*, *Bmal1*, *Ckle* y *Rev-Erb*. La regulación de estos genes se da por medio de dos asas de activación/represión transcripcional. El asa de señales positivas está controlada por los genes *Clock* y *Bmal1*, mientras que el asa negativa, por los genes *Per* y *Cry*. Al inicio del día circadiano (primeras horas de la mañana) el heterodímero que forman las proteínas CLOCK:BMAL1 se une a secuencias reguladoras, conocidas como cajas E, y activa la transcripción de los genes *Per* y *Cry*. Los mensajeros de estos genes son traducidos a sus proteínas correspondientes (PER y CRY) en el citosol. Hacia la mitad del día circadiano (comienzo de la noche) las proteínas PER y CRY se asocian y forman heterodímeros (PER:CRY), que se fosforilan por la enzima CKI para después ser translocados al núcleo, donde se acumulan. Los heterodímeros PER:CRY secuestran a los heterodímeros CLOCK:BMAL1, interfiriendo su unión al sitio promotor de los genes *Per* y *Cry*. Adicionalmente, la transmisión de la información circadiana generada en el sistema nervioso central puede ser transmitida al resto del organismo por vía neuroendocrina, por ejemplo, por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal mediante la secreción de glucocorticoides.

Figura 2. El reloj circadiano y los genes involucrados



Fuente: Nitramus, trabajo propio, CC BY-SA 3.0. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7836804>

La expresión rítmica de los genes circadianos (por ejemplo, el gen *CLOCK*) no solo existe en el cerebro, sino también en otros tejidos como el adiposo. Algunas hipótesis sugieren que una forma evolutiva del organismo para pre-



pararse para el invierno consiste en aumentar los depósitos de grasa durante el verano, aumento regulado principalmente por la cantidad de luz diurna en época estival. De tal modo que se induce un estado de insulinoresistencia que prepara nuestro cuerpo para periodos de privación de alimentos que nunca llegan debido al exceso de luz nocturna durante el invierno. En otro contexto, el exceso de ingesta energética produce un desajuste progresivo en la comunicación de diversas señales de saciedad (por ejemplo, la sincronización entre leptina-ghrelina y la liberación de NPY en el hipotálamo), lo que modifica la duración y las frecuencias de su ritmicidad.

Se han descrito recientemente los aspectos genéticos que pueden alterar la cronobiología en ratones mutados en los genes *Clock* y *Bmal1*, los cuales muestran obesidad, hiperfagia y metabolismo glucídico y lipídico alterado. En humanos, diversos estudios han relacionado mutaciones en los genes *Clock* y *Bmal1*, los cuales muestran una alta correlación con la obesidad (tabla 2). Otros genes relacionados que tienen que ver con el metabolismo y la utilización de energía-nutrientes, por ejemplo los genes que codifican para las enzimas –colesterol 7-hidroxilasa, PEPCCK, glucógeno sintasa, glucógeno fosforilasa y factores de transcripción que gobiernan en el metabolismo de ácidos grasos (PPAR $\gamma$ )–, presentan patrones de expresión circadiana. La expresión de algunos de estos últimos genes (como PPAR $\gamma$ ) muestra cierta actividad moduladora por la expresión de los genes *Bmal1*.

**Tabla 2. Genes asociados con la obesidad.**

Gen	Referencia SNP	Alelo menor o frecuencia haplotipo	Resultado
Clock	rs1801260 3111T/C	C:53	No se observan diferencias significativas entre la frecuencia de obesidad, pero parece que tiende a predisponer a índices de masa corporal mayores.
	rs1554483 C/G rs6843722 A/C rs6850524 G/C rs4864548 G/A Haplotipo: rs1554483/rs4864548 CG/GA	G:43 C:41 C:34 A:43	Los 4 SNP muestran diferencias significativas entre los individuos normales y con sobrepeso/obesidad. El haplotipo rs1554483/rs4864548 fue asociado a un incremento del riesgo 1,8 de obesidad.
Bmal	Haplotipos rs7950226/rs11022775 rs6486121/rs3789327/rs969485		Fueron identificados 59 SNP en este gen; no obstante, solo dos haplotipos mostraron asociación con un incremento en riesgo de diabetes tipo 2 e hipertensión.

En la actualidad no existe información sobre los tratamientos más efectivos en relación con las diferencias en genotipo observadas. No obstante, es posible que ciertos cambios en los hábitos dietéticos y en los estilos de vida, como la

reducción en la ingesta de carbohidratos por la noche, el aumento de las horas de sueño y/o el manejo preventivo del estrés, puedan mostrar algún efecto sobre la predisposición de estos genes a la obesidad.

## **2.6. Nutrigenómica en la prevención y el tratamiento de la obesidad**

Las investigaciones basadas en el genotipado se realizan con el fin de prescribir un tratamiento personalizado, en el que se consideren factores de interacción entre genes, estilos de vida y medio ambiente. No obstante, la información existente por el momento impide realizar recomendaciones específicas en cada caso y/o individuo.

Uno de los genes más estudiados en relación con su interacción entre los componentes dietarios y adiposidad es el PPAR $\gamma$ , específicamente la variación en el Pro12Ala. La mayoría de los estudios se han basado en el efecto de la ingesta de grasa y su interacción con los factores de transcripción del PPAR $\gamma$ , debido a que los ácidos grasos libres son sus agonistas naturales. De modo general, se observa que los individuos que muestran la variante Pro12Ala cuando ingieren dietas altas en grasa muestran índices de obesidad mayores, y que a una mayor relación de ingesta de grasas poliinsaturadas y saturadas se observan menores índices de obesidad y menores niveles de insulina.

En cuanto a la interacción entre genes y actividad física, el gen de la FTO asociado con el control del gasto energético, específicamente la variante de riesgo en el polimorfismo rs9939609 (en comparación con la variante TT), muestra niveles elevados de IMC, grasa corporal y circunferencia de cintura mayor en adolescentes que no cumplen con la actividad física diaria recomendada. Por otro lado, el alelo A en la variante genética rs8050136, asociada con un mayor IMC, muestra una mayor pérdida de peso corporal después de un programa de intervención de actividad física en comparación con los sujetos CC.

Teniendo en cuenta la información obtenida a partir de estudios nutrigenéticos, nutrigenómicos y epigenéticos, en el futuro podría ser factible una intervención nutricional personalizada.

Actualmente parece una visión optimista, pero los avances en el desarrollo de métodos de genotipado más accesibles y económicos pondrán estos conocimientos a disposición del público general. De momento, la mejor terapia parece estar enfocada a la modificación de los hábitos dietéticos y al nivel de actividad física, pero en el futuro se espera optimizar la efectividad de dichos tratamientos basados en la información genética individual.

### 3. Nutrigenómica y deporte

La principal aplicación de la nutrigenómica en la optimización de la práctica deportiva resulta de la determinación de las potenciales interacciones de todos estos polimorfismos con los diferentes factores ambientales, concretamente **el entrenamiento y la nutrición**. Un ejemplo:

#### La alimentación del atleta

Un atleta con la variante menos eficiente de la SOD2 (implicada en la reducción del estrés oxidativo producido tras el entrenamiento) deberá consumir una mayor cantidad de antioxidantes en su dieta para evitar el aumento del riesgo de determinados tipos de cánceres proporcionado por su genotipo particular.

A continuación, en la tabla 3 se presenta una serie de polimorfismos para los cuales se conoce una interacción con diferentes factores ambientales (tanto a nivel de entrenamiento como de nutrición), y por tanto potencialmente útiles a la hora de diseñar una estrategia de entrenamiento y nutrición personalizada que nos permita optimizar el rendimiento deportivo.

**Tabla 3. Algunos polimorfismos de interés para el mantenimiento de la salud en general y para la práctica deportiva en particular, para los cuales se conoce una interacción con diferentes factores ambientales/nutricionales**

Gen y polimorfismo	Descripción	Interacción
ACE (I/D)	Interviene en la regulación de la presión arterial y el equilibrio de electrolitos.	La variante D puede aumentar la sensibilidad a los carbohidratos refinados y producir una reducida sensibilidad a la insulina. Este efecto se reduce con el ejercicio regular.
ADRB2 (Gln27Glu)	Receptor para las hormonas estimulantes naturales catecolaminas epinefrina (adrenalina) y norepinefrina. Involucrados en la movilización de la grasa, los niveles de glucosa en sangre y la vasodilatación.	El alelo Gly16 está asociado a un aumento de peso después de una dieta, sobre todo cuando se da una ingesta elevada de grasas saturadas. Pueden beneficiarse de una mayor intensidad de ejercicio para la pérdida de grasa.
ADRB2 (Arg16Gly)	Receptor para las hormonas estimulantes naturales catecolaminas epinefrina (adrenalina) y norepinefrina. Involucrados en la movilización de la grasa, los niveles de glucosa en sangre y la vasodilatación.	La variante Glu27 contribuye a una mayor sensibilidad a los carbohidratos refinados y a un aumento de la acumulación de grasa visceral, en especial en las mujeres. Una mayor intensidad del ejercicio aumenta la pérdida de grasa.
ADRB3 (Arg64Trp)	Los receptores Beta (3) adrenérgicos tienen un papel clave en el metabolismo energético, al estar involucrado en la regulación de la lipólisis (descomposición de las grasas) y la termogénesis (proceso de generación de calor utilizando grasa para obtener energía).	La variante Arg64 está asociada a una lipólisis reducida y por tanto a un mayor índice de masa corporal, al aumentar la ingesta de energía, especialmente de las grasas. Los individuos con el alelo Arg tienen una sensibilidad reducida al ejercicio y puede ser necesario realizar un ejercicio más intenso.
APOA2 (C/T)	La apolipoproteína A-II es uno de los componentes de las partículas de HDL.	Mayor sensibilidad a las grasas saturadas: en dietas altas en dichas grasas, el IMC es significativamente mayor en los individuos homocigotos CC.

Gen y polimorfismo	Descripción	Interacción
CYP1A2 (G/A)	Este citocromo está involucrado en el metabolismo de xenobióticos en el cuerpo (detoxificación fase I), representando entre un 10 y un 15 % de la actividad citocromo P450 del hígado. Está involucrado en el metabolismo de metilxantinas como la cafeína y la teofilina.	El riesgo individual que aporta la cafeína a padecer una presión arterial alta y un ataque al corazón está modulado por una variante del gen CYP1A2. Según el genotipo individual del gen CYP1A2, se recomendarán unos niveles de cafeína mayores o menores.
FABP2 (Ala/Thr)	La proteína está implicada en la absorción y el transporte de ambos ácidos grasos saturados e insaturados.	El alelo Thr está asociado con un aumento de la sensibilidad a las grasas saturadas y a carbohidratos refinados.
FTO (A/T)	FTO es una proteína asociada a la masa grasa y la obesidad en adultos y niños. Su función aún no ha sido determinada con exactitud, aunque se sabe que el gen es particularmente activo en las áreas del cerebro asociadas a la conducta alimentaria.	El alelo A está asociado a un aumento significativo de la sensibilidad a las grasas. Los portadores de dicho alelo pueden beneficiarse de un aumento de los niveles y la intensidad de la actividad física.
GST (+/null)	Las glutatión S-transferasas (GSTs) son una familia de isoenzimas que participan en la fase II del proceso de detoxificación, al catalizar la conjugación de diferentes sustratos xenobióticos con la forma reducida del glutatión (GSH), para su eliminación posterior.	Mutaciones <i>null</i> (deleciones) de este tipo de genes se han relacionado con un aumento en la probabilidad de diversos cánceres, debido a una mayor susceptibilidad a las toxinas ambientales y carcinógenos. La ingesta de activadores de la fase II (como los sulforafanos de las crucíferas) disminuye este riesgo en estos genotipos <i>null</i> .
MTHFR (C677T)	La proteína generada por el gen MTHFR es la encargada de sintetizar 5-metil tetrahidrofolato (conocido como FH4, es la forma predominante de folato en circulación y el principal donador de grupos metilo en la metilación del ADN), a partir de 5,10 metilén-tetrahidrofolato.	El cambio C677T (ala-val) genera una variante termolábil de la MTHFR, que presenta una reducción de hasta un 50 % de la actividad específica de la MTHFR. Los individuos TT/CT tienen por tanto unos requerimientos de folato dietario mayores para compensar este efecto.
PPARG (Pro/Ala)	Es un receptor nuclear importante en la formación y el desarrollo de los adipocitos.	El alelo Pro es más sensible a los efectos negativos de las grasas y los hidratos de carbono refinados en la dieta y a un estilo de vida sedentario. También está afectado por la proporción de PUFA y/o MUFA en la dieta.
SOD2 (T/C-Val16Ala)	El gen SOD2 codifica una proteína de la matriz mitocondrial que forma un homo-tetramero y se une a un ion manganeso por subunidad (también conocida como MnSOD). Esta proteína transforma superóxido tóxico, un subproducto de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, en peróxido de hidrógeno y oxígeno diatómico, protegiendo así contra el estrés oxidativo.	Una valina en el codón 16 reduce la actividad de la enzima y por tanto conduce a un aumento del estrés oxidativo, lo cual puede suponer un aumento del riesgo de ciertos tipos de cáncer, como el de mama o próstata, pero solo cuando los niveles de antioxidantes en la dieta son bajos.
TCF7L2 (C/T)	Factor de transcripción implicado en la homeostasis de la glucosa en sangre.	El alelo T se asocia con un aumento de la sensibilidad a la ingesta de grasas, especialmente a las grasas saturadas. El aumento de la intensidad del ejercicio es más beneficioso para dicho alelo.
VDR (T/t-Taql)	El gen VDR codifica para un receptor nuclear que, tras su unión con su ligando, la vitamina D, forma un heterodímero con el receptor X retinoide y se une al elemento de respuesta a hormonas (HRE) en el ADN, lo que da lugar a la expresión o transrepresión de determinados genes (es decir, modula la actividad génica).	Aunque en general las mujeres con ingestas elevadas de cafeína presentan tasas significativamente más altas de pérdida ósea en la columna vertebral que aquellas con ingestas bajas, las mujeres con el genotipo TT en el polimorfismo Taql del VDR presentan tasas de pérdida hasta ocho veces mayor que las mujeres con el genotipo TT cuando su consumo de cafeína es >300 mg/d.

El uso del perfil genético individual para establecer recomendaciones nutricionales y de ejercicio personalizadas tiene ya un grado de evidencia científica suficiente como para ser considerado en la práctica deportiva, de tal manera que, junto a la evaluación rutinaria de diversos datos biológicos (como altura, peso, sexo, origen étnico, antecedentes clínicos, etc.), es evidente que el genotipo también debería ser incluido en la formulación de un asesoramiento deportivo personalizado. De hecho, diferentes estudios ya han descrito efectos positivos del asesoramiento nutrigenómico tanto en hábitos de salud como en el control del peso a medio y largo plazo.

#### Lecturas recomendadas

**D. E. Nielsen; A. El-Sohehy** (2014). «Disclosure of genetic information and change in dietary intake: a randomized controlled trial». *PLoS One* (vol. 9, núm. 11).

**D. E. Nielsen; A. El-Sohehy** (2014). «Perceptions of genetic testing for personalized nutrition: a randomized trial of DNA-based dietary advice». *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* (vol. 7, núm. 2, págs. 94-104).

**D. E. Nielsen; A. El-Sohehy** (2012). «A randomized trial of genetic information for personalized nutrition». *Genes and Nutrition* (vol. 7, núm. 4, págs. 559-66).

**I. Arkadianos; A. M. Valdes; E. Marinos; A. Florou; R. D. Gill; K. A. Grimaldi** (2007). «Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet». *Nutrition Journal* (núm. 6, pág. 29).

## 4. Uso de test genéticos en la práctica nutricional

La nutrigenética estudia la influencia de las diferentes variantes genéticas individuales en la interacción entre dieta y estado de salud. Es una variación nutricional del papel clásico que la genética ha desempeñado en la determinación del riesgo de padecer una determinada enfermedad genética, ya que se centra en la detección de variantes génicas que influyen en el riesgo de padecer determinadas enfermedades relacionadas con la dieta. El estudio de los polimorfismos genéticos del genoma humano ha dejado claro que estos son determinantes a la hora de establecer los requerimientos nutricionales individuales.

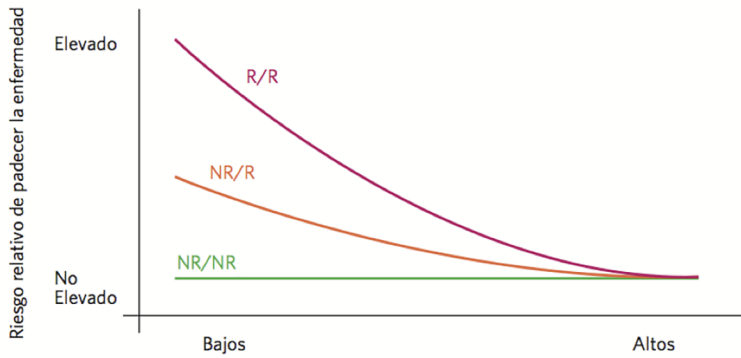
Por ejemplo, el gen de la metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) presenta dos posibles nucleótidos en la posición 677 de la secuencia nucleotídica, una citosina (C) o una timina (T), lo que da lugar a dos posibles versiones de la proteína, una con el aminoácido alanina y la otra con el aminoácido valina, respectivamente. Se ha observado que en aquellas personas que poseen la variante T en sus dos copias del gen (homocigotos TT), la enzima MTHFR es termolábil (se destruye fácilmente con el calor corporal) y tiene por tanto una actividad significativamente menor que en aquellas personas con dos variantes C (homocigotos CC) o con una variante C y una T (heterocigotos CT). Al ser vital esta enzima para reducir los niveles de homocisteína (una molécula asociada a riesgo de enfermedades cardiovasculares), estos individuos, que constituyen el 20-40 % de la población europea, presentan habitualmente altos niveles de dicha molécula, con el consiguiente aumento de su riesgo cardiovascular. Esta falta de actividad enzimática puede compensarse con la presencia de ácido fólico en la dieta, por lo que aquellos individuos homocigotos TT (individuos con la variante termolábil de la enzima MTHFR) que llevan una dieta rica en ácido fólico (vitamina B9) presentan unos niveles de homocisteína en plasma similares a los individuos con la variante normal del gen, disminuyendo así su riesgo cardiovascular.

Este último punto es clave para entender, comprender y utilizar test genéticos en la consulta nutricional: una variante genética útil en nutrigenómica es aquella cuya contribución al riesgo de desarrollar una enfermedad depende del ambiente nutricional en el que se encuentre. Por ejemplo, en el caso del gen MTHFR, individuos con un genotipo TT tienen mayor riesgo de desarrollar problemas cardiovasculares, pero este mayor riesgo se puede reducir si la ingesta de ácido fólico es elevada (figura 3).

### Lectura recomendada

B. C. Schwahn; R. Rozen (2001). «Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences». *American Journal of Pharmacogenomics* (vol. 1, núm. 3, págs. 189-201).

Figura 3. Interacción genes-nutrientes



La contribución al riesgo a desarrollar una enfermedad de un genotipo concreto (RR) depende en muchas ocasiones del ambiente (por ejemplo, la nutrición) en el que se desarrolla dicha variante. Este tipo de interacción gen-nutriente es el que más interesa a la hora de realizar recomendaciones personalizadas basadas en la genética. En el gráfico podemos observar que, dando valores altos de ácido fólico a portadores del alelo R (R/R y NR/R), el riesgo que aportan dichas variantes pasa de ser significativamente mayor que el del genotipo NR/NR a ser prácticamente igual (reducido).

Así, la nutrigenómica consigue en nutrición las 3 P que también se buscan en medicina:

- **Preventiva**, porque la mejor estrategia nutricional se diseña a partir de aquella que minimiza los riesgos a desarrollar enfermedades, antes de que estas aparezcan.
- **Personalizada**, porque la recomendación se realiza para una persona en concreto, en función de su genotipo individual.
- **Precisa**, porque si además de la información de la interacción gen-nutriente tenemos datos de intervenciones nutricionales según el genotipo, podemos llegar incluso a precisar la cantidad de un nutriente o nutrientes que puede reducir un riesgo al máximo: en el caso del ácido fólico del ejemplo anterior, mediante estudios de intervención por genotipo se ha estimado que la cantidad óptima de ácido fólico para individuos TT es de 800 µg/día (frente a los 400 µg/día de la ingesta diaria recomendada general).

De todo lo dicho podemos entender que aunque nuestro genoma no cambia, y podría parecer que estamos «condenados» a un destino genético, sí que a través de cambios de factores ambientales, como la nutrición o el estilo de vida, podemos llegar a cambiar el riesgo al que contribuyen dichas variantes: son las dietas «personalizadas».

La nutrigenómica nos permite llegar a una nutrición de 3 P:

- Preventiva, porque está orientada a reducir el riesgo de padecer una enfermedad, antes de que aparezca.
- Personalizada, porque la recomendación se realiza a una persona en concreto, según su genotipo individual.
- Precisa, porque permite precisar mejores IDR (ingesta diaria recomendada) según el genotipo individual.

#### 4.1. Las dietas personalizadas

Durante los últimos años se ha extendido el concepto de dietas personalizadas como la solución a los trastornos de la salud derivados de una mala alimentación, pero ¿en qué consisten dichas dietas exactamente? El concepto de nutrición personalizada consiste básicamente en saber adaptar la alimentación a las necesidades individuales.

Hasta ahora, los consejos nutricionales se han ofrecido en función del conocimiento experimental –si se proporciona un producto X (por ejemplo, suplementos de grasas omega-3) a un grupo de personas y se observa que la mayor parte de ellas mejora su salud (por ejemplo, mejora su salud cardiovascular), se concluye que ese producto X debe ser recomendado a toda la población–, en lugar de estar basados en la nutrigenómica. La nutrigenómica, sin embargo, se sustenta en dos puntos clave:

- La búsqueda de variantes genéticas específicas que ayuden a determinar el riesgo de una persona a padecer un determinado trastorno, como puede ser la obesidad, las enfermedades cardiovasculares o la diabetes.
- La búsqueda de nutrientes específicos que interaccionen con esas causas genéticas de la enfermedad, disminuyendo su contribución al riesgo (ya que muchas veces compensan el efecto negativo que la variante genética de riesgo tiene sobre los mecanismos moleculares de nuestro organismo), para así poder realizar recomendaciones nutricionales personalizadas que disminuyan el riesgo particular de un individuo o, en el caso de que la persona sufra ya de un trastorno de la salud, que pueda atenuar e incluso erradicar el problema que afecta al paciente.

De momento, el número de variantes genéticas conocidas que causan alteraciones del metabolismo son de solo unos cientos, aunque seguramente habrá miles de ellas. Prácticamente en todas, sus efectos se conocen únicamente de manera individual. Es decir, se desconoce si estas diferentes variantes genéticas interaccionan entre sí, alterando su efecto en función de otras variantes



del genoma. Queda por tanto un largo camino por recorrer, y el conocimiento de cómo los alimentos –y el ambiente en general– interaccionan con nuestro genoma y determinan la diferencia entre salud y enfermedad es hoy en día, y será por varias décadas, uno de los temas candentes de la investigación en nutrigenómica.

## Resumen

- Las enfermedades relacionadas con la alimentación son hoy en día la mayor causa de mortalidad en sociedades industrializadas, pero pueden evitarse en gran parte por medio de una adecuada nutrición.
- Sin embargo, la variación genética existente entre los seres humanos determina que no exista una intervención nutricional idónea para todos. Esta misma variación genética determina no solo el riesgo individual a padecer enfermedades, sino también con qué nutrientes puede reducirse este riesgo.
- La nutrigenética/nutrigenómica pretende proporcionar recomendaciones nutricionales personalizadas en función del genoma individual, para así reducir el riesgo de enfermedades, o bien aumentar la probabilidad de éxito de una intervención nutricional concreta.
- El uso del perfil genético individual para establecer recomendaciones nutricionales y de ejercicio personalizadas que beneficiarán tanto al rendimiento deportivo como al estado de salud de la persona tiene ya un grado de evidencia científica suficiente como para ser considerado en la práctica deportiva, de tal manera que, junto con la evaluación rutinaria de diversos datos biológicos (como altura, peso, sexo, origen étnico, antecedentes clínicos, etc.), es evidente que el genotipo también debería incluirse en las pruebas rutinarias para la formulación de un asesoramiento deportivo personalizado.
- Las bases moleculares de la interacción genes frente a nutrientes han sido establecidas más allá de cualquier debate razonable por numerosos ejemplos, como en el caso de la fenilcetonuria y la tolerancia/intolerancia a la lactosa. Actualmente, el debate se da sobre si existe interacción o no en casos concretos. Los avances en el conocimiento de las bases moleculares y genéticas de esta interacción nos permitirá ir resolviendo estos debates.
- La comprensión de todos los factores que juegan un papel en la interacción nutrientes-genes para la determinación del riesgo a enfermedades complejas es el primer paso, pero la integración de estos factores y sus contribuciones en algoritmos que permitan establecer la mejor estrategia preventiva es necesariamente el siguiente paso.
- Principalmente, la utilidad de la información genética se aplica en el caso de las diversas interacciones gen-dieta, para las que hay un número suficiente de estudios científicos realizados, y ya se han descrito efectos posi-

tivos del asesoramiento nutrigenómico, tanto en hábitos de salud como en el control del peso a largo plazo.

- Es importante destacar que con la información genética no debe intentarse estimar el riesgo de enfermedades, sino que según la interacción entre los polimorfismos analizados y nutrientes específicos se han de proporcionar unas recomendaciones nutricionales (y de estilo de vida) para disminuir ese riesgo, sea cual sea, o mejorar el éxito de una intervención nutricional.
- Finalmente, conviene destacar que siempre que hay una determinación de un genotipo, existe el peligro de que dicha información pueda ser malinterpretada o mal utilizada por el destinatario y su entorno. En el contexto de la actual comprensión limitada de las relaciones entre el genotipo, la dieta y el riesgo de enfermedad, así como del desconocimiento del efecto que las intervenciones nutricionales o de estilo de vida puedan conferir, debe ser todavía más evidente que cualquier información genotípica ha de considerarse confidencial, y no se debe proporcionar a terceros. También hay que considerar el posible deseo de las personas a no ser informadas acerca de su genotipo particular.



## Bibliografía

**Arkadianos, I.; Valdes, A. M.; Marinos, E.; Florou, A.; Gill, R. D.; Grimaldi, K. A.** (2007). *Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet*. *Nutrition Journal* (núm. 6, pág. 29).

**Durbin, R. M. y otros** (2010). *A map of human genome variation from population-scale sequencing*. *Nature* (vol. 467, págs. 1061-1073).

**Grierson, B.** (15 de mayo de 2003). *Eat right for your genotype*. *The Guardian*.

**International Human Genome Sequencing Consortium** (2001, febrero). *Initial sequencing and analysis of the human genome*. *Nature* (vol. 409, núm. 6822, págs. 860-921).

**Nielsen, D. E.; El-Sohemy, A.** (2012). *A randomized trial of genetic information for personalized nutrition*. *Genes and Nutrition* (vol. 7, núm. 4, págs. 559-66).

**Nielsen, D. E.; El-Sohemy, A.** (2014). *Disclosure of genetic information and change in dietary intake: a randomized controlled trial*. *PLoS One* (vol. 9, núm. 11).

**Nielsen, D. E.; El-Sohemy, A.** (2014). *Perceptions of genetic testing for personalized nutrition: a randomized trial of DNA-based dietary advice*. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* (vol. 7, núm. 2, págs. 94-104).

**Park, J. y otros** (2010). *Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries*. *Nature Genetics* (vol. 42, págs. 570-575).

**Sachidanandam, R. y otros** (2001). *A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms*. *Nature* (vol. 409, págs. 928-933).

**Schwahn, B. C.; Rozen, R.** (2001). *Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences*. *American Journal of Pharmacogenomics* (vol. 1, núm. 3, págs. 189-201).

**Venter, J. C. y otros** (2001, febrero). *The sequence of the human genome*. *Science* (vol. 291, núm. 5507, págs. 1304-1351).

