
Aspectos complementarios de la Nutrigenómica

PID_00268745

David de Lorenzo López

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 1 hora



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

1. El epigenoma	5
1.1. Nutrientes epigenéticamente activos	6
1.2. Mecanismos de acción epigenética	6
1.2.1. Mecanismos de acción de la epigenética	8
1.2.2. Metilación del ADN	9
1.2.3. Modificación de histonas	9
1.3. Factores ambientales asociados a cambios epigenómicos	10
2. El microbioma (también conocido como el metagenoma)	13
2.1. El microbioma y la obesidad	14
3. Tratamiento de datos complejos	16
3.1. Uso de bases de datos de información «ómica»	18
3.1.1. Ciencias ómicas aplicadas a las enfermedades complejas	18
4. Consideraciones éticas y limitaciones de la nutrigenómica ...	20
4.1. Bioética en la nutrigenómica	20
4.2. Limitaciones actuales de la nutrigenómica	21
4.2.1. Genética compleja de las enfermedades complejas	22
4.2.2. Modificación del componente genético a lo largo del tiempo	23
5. Conclusiones finales	24
Bibliografía	27

1. El epigenoma

Hasta hace poco se pensaba que la mayor parte de la variación heredable que se observaba en poblaciones se debía a cambios en la secuencia del ADN, que producían un cambio en la proteína derivada de dicha secuencia (para el caso de regiones codificantes) y de ese cambio se derivaba un efecto a nivel fenotípico, como por ejemplo, un cambio en el color de los ojos o la susceptibilidad a una enfermedad. El Proyecto Genoma Humano era en parte un esfuerzo de catalogación de esta variación genética. Una vez conseguido este objetivo, se pensaba que sería relativamente fácil y rápido relacionar esta variación con aquellas enfermedades que tengan un componente genético. Sin embargo, no ha sido así, y en gran parte se debe a que no solo los cambios en la secuencia de ADN influyen en el fenotipo. Los cambios epigenéticos (no de secuencia) pueden también modificar un determinado fenotipo, pero no lo hacen a través del cambio de la forma o de la función del producto de la actividad génica (como lo hacen los cambios en la secuencia de ADN), sino a través de la alteración de la secuencia temporal de dicha actividad, y de la cantidad de producto generado.

Se definen como **cambios epigenéticos** aquellas alteraciones del ADN que no implican la modificación de su secuencia de bases nucleotídicas. Estos cambios consisten en marcas químicas que influyen en la función génica, es decir, en la determinación de dónde y cuándo un determinado gen debe activarse.

Con frecuencia, se nombra la epigenética como la herramienta a través de la cual el ambiente en general y la nutrición en particular tienen su influencia sobre nuestra genética. Sin embargo, sus mecanismos confluyen por vías diferentes: la epigenética puede modificar la expresión de un gen, modificando así la cantidad de una enzima (y por tanto su actividad), mientras que los cambios genéticos pueden tener efectos mucho más variados (p. ej., la termolabilidad de una proteína, o su ineficiencia enzimática).

Durante los últimos años se ha estudiado la asociación entre ambiente, cambios epigenéticos y algunas de las enfermedades complejas más comunes, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2 e incluso la obesidad. Como las modificaciones epigenéticas pueden incluso ser heredadas, son de hecho factores hereditarios de predisposición a la enfermedad (aunque no genéticos). En este caso, al incorporar el estudio del epigenoma individual en la determinación del riesgo a enfermedades y la personalización de la nutrición, la pregunta que debemos plantearnos sería no solo qué variantes genéticas de riesgo tiene una persona, sino también qué genes y/o qué variantes se encuentran activados o silenciados epigenéticamente. Si conociéramos los factores ambientales (entre ellos los factores nutricionales) que mo-

difican estos factores, sería posible entonces personalizar la nutrición para reducir la probabilidad individual de padecimiento de la enfermedad a través del cambio (mediado por la nutrición) de las marcas epigenéticas.

Al contrario de las mutaciones del ADN, los cambios epigenéticos son reversibles. Por tanto, aunque no podemos modificar nuestra predisposición genética a las enfermedades, sí es posible, al menos teóricamente, modificar las predisposiciones epigenéticas (a través de fármacos o nutrientes epigenéticamente activos).

1.1. Nutrientes epigenéticamente activos

Los nutrientes epigenéticamente activos son aquellos que afectan a las enzimas implicadas en la creación y el borrado de marcas epigenéticas. Por ejemplo, algunos polifenoles –como pueden ser la genisteína de la soja y la epigallocatequina del té verde– son inhibidores de las ADN-metiltransferasas (DNMT, enzimas que catalizan la metilación del ADN), mientras que otros –como el resveratrol (antioxidante presente en el vino tinto) y los isotiocianatos (presentes en alimentos como el brócoli, las coles de Bruselas o la coliflor)– inhiben la actividad de las histonas deacetilasas (HDAC, modificadores de histonas). Los efectos a nivel de la maquinaria de programación epigenética de estos componentes bioactivos en frutas y verduras podrían explicar la clara asociación observada entre su consumo y la disminución del riesgo de padecer varios tipos de cáncer. En concreto, estos compuestos probablemente reducen la hipermetilación y la consiguiente inactivación que se observa en genes supresores de tumores (como por ejemplo los genes reparadores de errores en el ADN, como hMLH1, BRCA1 y MGMT), evitando así la aparición de mutaciones que producirían una transformación neoplásica de la célula y la consiguiente aparición del tumor.

1.2. Mecanismos de acción epigenética

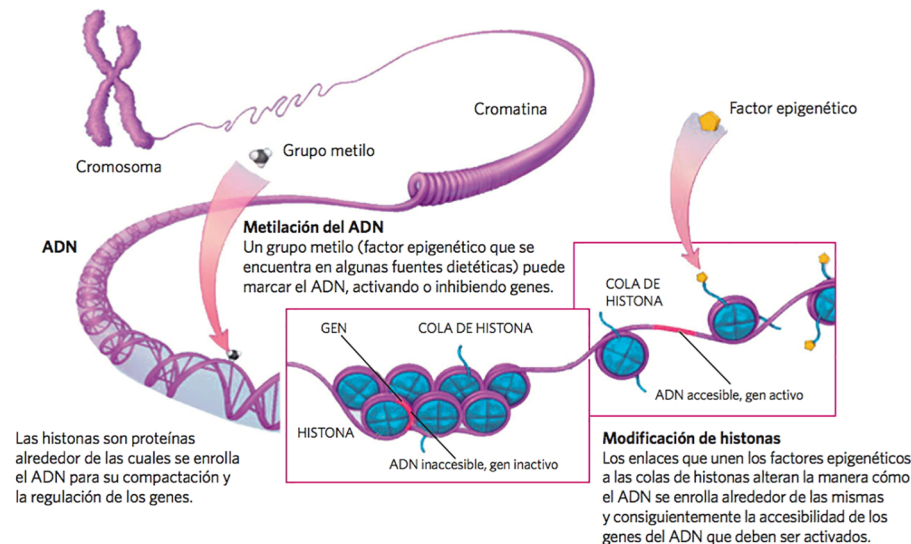
Las bases moleculares de este mecanismo epigenético de modificación de la actividad génica son varias, aunque las mejor estudiadas son (figura 1):

- la metilación del ADN y
- la modificación de las histonas.

Otros mecanismos descritos son los complejos de remodelación de la cromatina dependientes de ATP, los complejos de proteínas tipo Polycomb/Trithorax y la silenciación génica mediada por ARN no codificante (microARN). Nos centraremos principalmente en los mecanismos de metilación del ADN y de

modificación de las histonas, no solo por ser los mejor conocidos, sino también porque además son los mecanismos que más están ligados a la interacción entre la nutrición y la epigenética.

Figura 1. Mecanismos epigenéticos



1) **Metilación del ADN**, consiste en la incorporación de grupos metilo en posiciones concretas del ADN. 2) **Modificación de histonas**. Las histonas son proteínas alrededor de las cuales se compacta el ADN para darle estabilidad en el cromosoma. Esta modificación cambia su capacidad de adhesión y compactación del ADN.

El estudio de los mecanismos epigenéticos se inició principalmente con Conrad Waddington, quien ya había propuesto que el ambiente era capaz de producir una influencia significativa en los genes, para determinar de esta manera el desarrollo celular. En 1942 denominó *epigenética*, resultado de la unión de las palabras *epigénesis* y *genética*, a la interacción de genes y ambiente para producir un determinado fenotipo. La epigénesis era una teoría aristotélica del desarrollo, que postulaba que los órganos de un embrión se formaban de la nada, por medio de inducción por parte del ambiente. Y aunque en aquella época se desconocía la estructura física de los genes, la palabra *genética* se usó desde 1905, cuando fue propuesta por William Bateson para denominar el estudio de la variación biológica y su herencia.

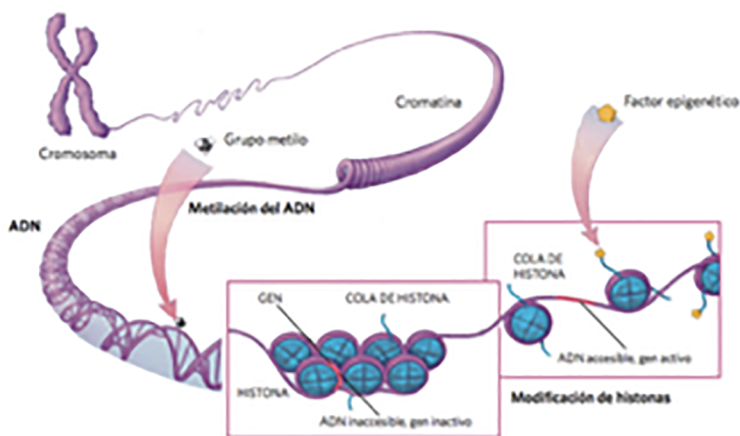
A pesar de todo, los mecanismos moleculares por los que se realizaba esta interacción genética-ambiente permanecieron desconocidos hasta finales del siglo xx. El uso de la palabra *epigenética* se extendió, usándose para situaciones en las que la genética clásica no tenía una explicación convincente. En 1987, Robin Holliday publicaba un artículo en el que proponía la ya conocida metilación del ADN como uno de los posibles casos de control sobre la actividad del ADN, es decir, de control epigenético (la palabra *epigenética* podía también entenderse como toda aquella información que afecta al material genético pero que no lo modifica en su esencia, ya que el prefijo griego *epi-* significa 'sobre'). El uso actual de la palabra sigue esta misma línea, siendo la epigenética el estudio de todos aquellos cambios heredables que no implican modificación en la secuencia del ADN (evidentemente, el efecto transgeneracional de la ham-

bruna holandesa es un ejemplo de epigenética en acción). El estudio de estos cambios epigenéticos a nivel del genoma completo es lo que actualmente se denomina *epigenómica*.

1.2.1. Mecanismos de acción de la epigenética

Hasta hace poco se pensaba que la mayor parte de la variación heredable que se observaba en poblaciones se debía a cambios (mutaciones) en la secuencia del ADN, que producían un cambio en la proteína derivada de dicha secuencia (para el caso de regiones codificantes) y de ese cambio se derivaba un efecto a nivel fenotípico, como por ejemplo, un cambio en el color de los ojos o incluso la susceptibilidad a una determinada enfermedad. El **Proyecto Genoma Humano** era en parte un esfuerzo de catalogación de esta variación genética. Una vez que se consiguiera este objetivo, se pensaba que sería relativamente fácil y rápido relacionar esta variación con aquellas enfermedades que tuvieran un componente genético. La aparición de la epigenética ha cambiado este concepto, y se sabe que no solo los cambios en la secuencia de ADN influyen en el fenotipo. Los cambios epigenéticos –no de secuencia– pueden también modificar un determinado fenotipo, pero no lo hacen a través del cambio de la forma o de la función del producto de la actividad génica –como lo hacen los cambios en la secuencia de ADN–, sino a través de la alteración de la secuencia temporal de dicha actividad, y de la cantidad de producto generado.

Figura 2



Se definen como *cambios epigenéticos* aquellas alteraciones del ADN que no implican la modificación de su secuencia de bases nucleotídicas. Estos cambios consisten en marcas químicas que influyen en la función génica, es decir, en la determinación de dónde y cuándo un determinado gen debe activarse. Las bases moleculares de este mecanismo epigenético de modificación de la actividad génica son varias, aunque las mejor estudiadas son la metilación del ADN y la modificación de las histonas (ved la figura 2).

1.2.2. Metilación del ADN

La metilación del ADN consiste en la incorporación por medio de un enlace covalente de un grupo metilo en el carbono 5 de una de las bases nitrogenadas del ADN, concretamente la citosina, que se convierte en una 5-metilcitosina. Aunque esta metilación no afecta a la estructura del ADN, el grupo metil sobresale del nucleótido al cual está unido y provoca dos efectos principales:

- Ocupa un espacio importante alrededor de la estructura tridimensional del ADN, impidiendo la unión a este de factores de transcripción implicados en la activación génica y la síntesis de las moléculas de ARN que más tarde serán traducidas a proteínas.
- Atrae proteínas que tienen una gran afinidad por grupos metilo, y que están asociadas con la inactivación de genes y la compactación del ADN en cromatina (probablemente a través del segundo mecanismo de modificación de las histonas).

La metilación del ADN como mecanismo de regulación génica se da principalmente en unas pequeñas regiones del ADN ricas en nucleótidos que contienen las bases citosina y guanina. Estas regiones, con un contenido en estas dos bases nitrogenadas superior al 50 %, están formadas por la secuencia CG repetida varias veces, en lo que actualmente se conoce como **islas CpG** (la *p* entre la C y la G representa el fosfato que une ambos nucleótidos en la secuencia del ADN).

Las islas CpG, aunque no muy frecuentes en el genoma humano, se encuentran situadas principalmente en las regiones promotoras de los genes, destacando así su importante papel en la regulación de la actividad génica. Normalmente, presentan un bajo grado de metilación, y su metilación implica la inactivación del gen correspondiente.

1.2.3. Modificación de histonas

Los tres mil millones de nucleótidos de nuestro genoma se encuentran compactados en el núcleo celular, reduciendo sus dos metros de longitud aproximados a unas pocas milésimas de milímetro, es decir, una reducción de tamaño de un orden de magnitud de cuarenta mil veces. Este elevado grado de compactación es posible gracias a una serie de proteínas denominadas **histonas**, que poseen una gran afinidad química con el ADN, creando una especie de matriz alrededor de la cual el ADN puede plegarse y compactarse. La unión histonas-ADN se realiza en unidades básicas denominadas nucleosomas, que consisten en un núcleo de ocho histonas rodeadas por ADN. Además de este efecto de compactación, las histonas participan en la regulación de la actividad génica según las modificaciones químicas que sufren y que alteran, por tanto, el grado de compactación del ADN.

Las histonas, como todas las proteínas, consisten en una cadena de aminoácidos plegada sobre sí misma formando una estructura tridimensional. En el caso de las histonas, estas cadenas poseen unas colas terminales que sobresalen del nucleosoma y que pueden sufrir modificaciones químicas, alterando de esta manera el grado de compactación del ADN (normalmente de 1,7 vueltas de ADN por nucleosoma) alrededor de este. Las modificaciones de las colas de histonas del nucleosoma pueden consistir en metilaciones, acetilaciones, fosforilaciones, ADP-ribosilación o ubiquitinación (unión de una pequeña proteína denominada ubiquitina), y se cree que las diferentes posibles combinaciones de todas estas modificaciones constituyen lo que se denomina el código de histonas (*histone code*), en analogía con el código genético. Según la teoría del código de histonas, cada combinación de modificaciones tendría unas consecuencias específicas en la facilidad de acceso de la maquinaria enzimática celular al ADN, ampliando la información contenida en el ADN.

1.3. Factores ambientales asociados a cambios epigenómicos

Durante los últimos años se ha estudiado la asociación entre ambiente, cambios epigenéticos y algunas de las enfermedades complejas más comunes. La lógica detrás de estos estudios es que la epigenética puede ser el factor común que conecta el ambiente con las enfermedades complejas, como:

- el cáncer
- las enfermedades cardiovasculares
- la diabetes tipo 2
- la obesidad

Como las modificaciones epigenéticas pueden incluso ser heredadas, pueden llegar a convertirse en factores hereditarios de predisposición a la enfermedad. En este caso, la pregunta que debemos plantearnos para establecer las predisposiciones individuales a la enfermedad sería no solo qué variantes genéticas de riesgo tiene una persona, sino también qué genes y/o qué variantes se encuentran activados o silenciados epigenéticamente. Si conociéramos los factores ambientales (entre ellos los factores nutricionales) que influyen en la susceptibilidad a enfermedades, sería posible entonces modificar dichos factores para reducir la probabilidad individual de padecimiento de la enfermedad. Se ha de tener en cuenta que, al contrario de las mutaciones del ADN, los cambios epigenéticos son reversibles. Por tanto, aunque no podemos modificar nuestra predisposición genética a las enfermedades, sí es posible, al menos teóricamente, modificar las predisposiciones epigenéticas a través de fármacos o nutrientes epigenéticamente activos.

En la tabla siguiente se presentan algunos factores ambientales que se ha demostrado que influyen en el estado epigenético del ADN, y por tanto influyen en la predisposición a padecer ciertas enfermedades a través de este mecanismo. Los nutrientes donadores de grupos metilo actúan principalmente sobre el mecanismo de metilación del ADN. Este mecanismo depende sobre todo

de la concentración de dos metabolitos, la S-adenosilmetionina (SAM) y la S-adenosilhomocisteína (SAH). Concentraciones elevadas de SAM favorecen la metilación, mientras que concentraciones elevadas de SAH la inhiben. Así, cualquier nutriente o compuesto bioactivo que afecte a los niveles de SAM y SAH en cualquier tejido puede alterar el patrón de metilación del ADN y de las histonas.

Tabla 1. Factores ambientales que influyen en el ADN

Factor ambiental	Evidencias experimentales
Donadores de grupos metilo (folato, vitamina B12, colina, betadina)	Su administración a ratones causa un cambio en el color del pelaje mediado por la metilación del ADN de la región próxima al gen Agouti, determinante del color del pelo.
Tabaco	Obesidad como efecto transgeneracional, solo en la línea paterna.
Nutrición escasa	Efecto transgeneracional en la mortalidad (en determinadas líneas parentales).
Vitamina D	El complejo de unión del receptor de la vitamina D puede causar cambios epigenéticos.
Estrés	En ratas, situaciones de estrés y situaciones límite causan cambios epigenéticos en el promotor del receptor de glucocorticoides. En seres humanos, aquellas personas que han sufrido abusos durante su edad infantil presentan cambios epigenéticos en el mismo promotor del receptor de glucocorticoides.

El **folato** (o ácido fólico, también conocido como vitamina B9 o vitamina Bc), una vitamina hidrosoluble del complejo de vitaminas B, es uno de los nutrientes más estudiados por su efecto en la metilación del ADN, ya que es portador de un grupo metilo que a través del metabolismo se utiliza para la síntesis de SAM. De hecho, se ha observado que los niveles de folato en la dieta están correlacionados con el nivel de metilación genómico. El folato es esencial para la reprogramación epigenética durante el periodo embrionario temprano. Se piensa que los defectos que acontecen en el embrión a causa de una deficiencia de folato (como los defectos del tubo neural) pueden ser debidos a una errónea reprogramación epigenética durante esta época, causada por los bajos niveles de este donador de grupos metilo. De hecho, se ha observado que los niños de madres que usaron ácido fólico como suplemento nutricional durante el embarazo temprano tenían unos niveles de metilación en el gen IGF2 (factor de crecimiento II-similar a insulina) que eran un 4,5 % mayores a los de niños descendientes de madres sin suplemento de ácido fólico.

Es muy probable que los factores genéticos y epigenéticos de riesgo a enfermedades no deban considerarse por separado, sino que en muchas ocasiones existan interacciones entre ellos que deben ser tenidas en cuenta. En el caso del folato, como se ha visto anteriormente, existe un polimorfismo genético en el gen de la metiltetrahidrofolato-reductasa, una enzima que cataliza la reacción de reducción del 5,10-metiltetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato. Esta molécula, el 5-metiltetrahidrofolato, es la molécula donadora de grupos metilo para el reciclaje de SAH en SAM, la molécula activa que se utiliza en

las reacciones epigenéticas de metilación. Por tanto, unos bajos niveles de folato en la dieta serían mucho más perjudiciales a nivel epigenético en aquellas personas con la variante T –que produce una variante termolábil de la enzima, y por tanto menos eficiente– en la posición 677 de ambas copias genómicas del gen MTHFR. En este caso, los niveles de marcas epigenéticas de metilación en individuos TT y con una dieta baja en folato serán mucho más bajos que en individuos CC (con la variante normal del gen) que tengan una dieta baja en folato. Con las consecuencias para la salud a largo plazo que esto implica.

Otros compuestos bioactivos de la dieta afectan a las enzimas directamente implicadas en los cambios epigenéticos. Por ejemplo, algunos **polifenoles** – como pueden ser la genisteína de la soja y la epigallocatequina del té verde– son inhibidores de las ADN-metiltransferasas (DNMT, enzimas que catalizan la metilación del ADN), mientras que otros –como el resveratrol (antioxidante presente en el vino tinto) y los isotiocianatos (presentes en alimentos como el brócoli, las coles de Bruselas o la coliflor)– inhiben la actividad de las histonas deacetilasas (HDAC, modificadores de histonas). Estos efectos a nivel de la maquinaria de programación epigenética de los componentes bioactivos incluidos en las frutas y verduras podrían explicar la clara asociación observada entre su consumo y la disminución del riesgo de padecer varios tipos de cáncer. En concreto, estos compuestos probablemente reducen la hipermetilación y la consiguiente inactivación que se observa en genes supresores de tumores. La hipermetilación de genes supresores de tumores es una de las causas moleculares más conocidas de la aparición de cáncer. Al hablar de genes supresores de tumores estamos hablando de una gran variedad de genes, que pueden estar implicados en diversas funciones celulares, como por ejemplo:

- el ciclo celular
- la reparación del ADN
- la eliminación de carcinógenos
- la interacción celular
- la muerte (apoptosis) celular
- la angiogénesis (creación de vasos sanguíneos que nutren el tumor en crecimiento)

Todos ellos tienen en común que su inactivación favorece la aparición de tumores. Por ejemplo, la inactivación de genes reparadores de errores en el ADN (p. ej., hMLH1, BRCA1 y MGMT) favorece la aparición de mutaciones que producirán una transformación neoplásica de la célula y la consiguiente aparición del tumor.

La hipermetilación del gen GSTP1

Un caso bien conocido es el de la hipermetilación del gen GSTP1 (glutatión S-transferasa, implicado en la detoxificación del organismo) en los casos de cáncer de próstata. En estas circunstancias, se ha observado que el gen GSTP1 está hipermetilado en un 90 % de los pacientes, mientras que en individuos sanos no está metilado.

2. El microbioma (también conocido como el metagenoma)

El microbioma humano puede llegar a constituir el 40-50 % del volumen de la materia presente en el tracto digestivo, con importantes efectos a nivel nutricional, fisiológico e inmunomodulador. Solo recientemente, con la aparición de las nuevas técnicas de secuenciación de ADN, se han podido caracterizar y estudiar las diferentes especies presentes, así como su efecto en nuestra salud. Uno de los primeros estudios realizados con este tipo de aproximación reveló que, a pesar de la gran diversidad existente en las especies de microorganismos que pueden estar presentes en el microbioma, y por tanto la gran diversidad potencial de microbiomas posibles, existen solo tres grandes grupos de microbiomas (denominados enterotipos), determinados por un conjunto de géneros que caracterizan cada uno de estos enterotipos:

- firmicutes (40 %)
- bacteroidetes (20 %)
- actinobacteria (5 %)

Este tipo de distribución (con unos pocos grupos principales y muchos grupos a bajas frecuencias) es fruto del tipo de proceso por el que se realiza la colonización del intestino: unas pocas especies consiguen sobrevivir a la presión selectiva producida tanto por los mecanismos de defensa del anfitrión como por la competencia entre todos los microorganismos presentes, y llegan a dominar el intestino.

Además de identificar los géneros bacterianos que caracterizan a cada uno de los enterotipos, el estudio también analizó las vías metabólicas propias de cada uno de ellos. Cada enterotipo tiene diferentes formas de obtener energía de los nutrientes disponibles en el tracto digestivo. Pero además de romper carbohidratos y proteínas en un formato mejor asimilable por los enterocitos, también son capaces de sintetizar vitaminas. Así, cada enterotipo puede caracterizarse no solo por sus requerimientos nutricionales óptimos, sino también por los subproductos que sintetiza y que son utilizables por el anfitrión en el que se alojan:

- Las bacterias del **enterotipo 1**, caracterizado por la presencia de Bacteroides, obtienen su energía principalmente de la fermentación de carbohidratos y proteínas, sobre todo polisacáridos de origen vegetal. Y en cuanto a la síntesis de vitaminas, son más efectivas a la hora de sintetizar biotina (vitamina B7), riboflavina (vitamina B2), pantotenato (vitamina B5) y ácido ascórbico (vitamina C).

Lectura recomendada

M. Arumugam y otros (2011). «Enterotypes of the human gut microbiome». *Nature* (vol. 473, págs. 174-180).

- El **enterotipo 2**, rico en *Prevotella*, parece ser especialmente hábil en la degradación de las mucinas, glicoproteínas constituyentes del biofilm mucoso que rodea la pared del tracto digestivo, y en la síntesis de tiamina (vitamina B1) y ácido fólico (vitamina B9).
- Finalmente, el **enterotipo 3**, el más frecuente, caracterizado por el género *Ruminococcus*, además de poder igualmente degradar mucinas, es capaz de degradar la celulosa presente en la pared celular de los tejidos vegetales. También es rico en transportadores de membrana, principalmente azúcares, lo que indica un óptimo aprovechamiento de su actividad glicolítica.

Existen por tanto unas diferencias metabólicas entre enterotipos, quizá como vestigios de una primitiva adaptación a nichos ecológicos específicos. Pero aunque todavía es muy básica la información metabólica disponible de cada uno de los enterotipos, una vez más se pone en evidencia que las recomendaciones nutricionales generalistas no tienen sentido. La información del enterotipo que posee cada persona en su tracto gastrointestinal puede contribuir a la elaboración de dietas personalizadas que pudieran ser óptimamente aprovechadas por el microbioma personal. Un siguiente paso sería la optimización del enterotipo individual a través de la ingesta de pre- y probióticos, según los requerimientos nutricionales individuales, determinados por el genoma y el epigenoma. Por ejemplo, si una persona es homocigota para la mutación termolábil de la metiltetrahidrofolato reductasa y, por tanto, requiere una mayor cantidad de folato circulante para compensar este defecto metabólico, en este caso le convendrá más poseer el enterotipo 2 (un productor de folato más eficiente) que cualquiera de los otros dos enterotipos.

2.1. El microbioma y la obesidad

En un importante estudio en 2006, el grupo de investigación de Jeffrey Gordon encontró una asociación significativa entre la composición del microbioma y la obesidad en humanos. El descubrimiento de que la obesidad podría tener un componente microbiano tuvo un gran impacto en la comunidad tanto científica como no científica, por sus claras implicaciones terapéuticas. Ya se conocía desde 2004 que al trasplantar el microbioma de ratones normales a ratones mantenidos en un ambiente estéril, estos últimos incrementaban su grasa corporal sin un aumento de su ingesta calórica. La explicación es sencilla: el microbioma ayuda a procesar y digerir muchos nutrientes que sin ellos no es posible digerir. Por tanto, la nueva presencia de un microbioma desarrollado en los ratones trasplantados aumentaba la cantidad de energía extraída de los alimentos ingeridos, y de ahí se explica el aumento de la cantidad de grasa corporal. Se sabía también que las diferencias en el microbioma de ratones genéticamente obesos frente a los no obesos se centraban en los dos grupos principales de bacterias del microbioma: las Firmicutes y las Bacteroidetes. Así, los ratones obesos tenían hasta un 50 % menos de Bacteroidetes y, por tanto, más Firmicutes que sus parientes no obesos. En un estudio comparativo, Gordon y su equipo de colaboradores encontraron que en los seres humanos se

Lectura recomendada

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

repetía el mismo patrón: las personas obesas tenían más Firmicutes y menos Bacteroidetes en su microbioma que las personas no obesas. En un estudio paralelo, el equipo de Gordon encontró la explicación: al comparar una muestra del ADN extraído de bacterias de ratones obesos y no obesos, vieron que el metagenoma de los ratones obesos contenía una mayor cantidad de genes relacionados con el metabolismo y degradación de carbohidratos complejos, como por ejemplo el almidón. Así consiguen catalizar los carbohidratos complejos de una manera mucho más eficiente que los ratones no obesos, proporcionando a sus hospedadores una mayor cantidad de moléculas pequeñas de azúcares fácilmente absorbibles por el intestino, y por tanto una mayor cantidad de calorías a partir de la misma cantidad de alimento.

Podemos, por tanto, concluir que la población de bacterias del microbioma está íntimamente conectada con la alimentación: comidas ricas en polícarbohidratos aumentarán la proporción en el microbioma de bacterias eficientes en la degradación de estos compuestos (Firmicutes, que corresponderían al enterotipo 3 descrito previamente), proporcionando al individuo que las contiene unos carbohidratos más sencillos y fáciles de absorber. Sin embargo, no está todavía claro si esta energía adicional obtenida puede llegar a explicar la diferencia en grasa corporal observada por Gordon y su equipo de colaboradores. De hecho, el estudio de los enterotipos previamente descrito no encontró una asociación significativa entre la proporción de Firmicutes en el intestino y el índice de masa corporal. La obesidad resulta sin lugar a dudas de un desequilibrio en el balance entrada-salida de energía y probablemente el perfil metagenómico observado contribuirá a este desequilibrio, pero seguramente no será el factor determinante.

3. Tratamiento de datos complejos

Actualmente está clara la importancia de las dietas preventivas/personalizadas/precisas para la solución de los trastornos de la salud derivados de una mala alimentación. Pero ¿hasta qué punto está preparada la ciencia de la genómica nutricional, y los profesionales que con ella trabajan, para dar respuesta a esta necesidad? Como hemos visto, el futuro de la nutrición y la salud humana pasa por la comprensión de las interacciones entre tres conjuntos de genomas:

- **El Genoma Humano**, con mayúsculas, en su versión más amplia, que incluye genoma, epigenoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma.
- **El genoma de nuestros alimentos**, ya que hemos de pensar que son, en su mayor parte, seres vivos, y como tales poseen un genoma que sintetiza moléculas bioactivas para su uso particular, pero que, por similitud estructural, pueden llegar a interferir con nuestro metabolismo. Un ejemplo claro serían los fitoestrógenos presentes en las bebidas de soja (como la isoflavona genisteína), moléculas procedentes de plantas y que, por su similitud con el estrógeno animal, son capaces de unirse a los mismos receptores y competir con el estrógeno natural.
- Finalmente, un tercer genoma, **el genoma de nuestro microbioma**. Todos los microorganismos que viven en nuestro tracto digestivo forman un ecosistema complejo que, por supuesto, influye de manera muy importante en el metabolismo de su organismo anfitrión. De hecho, el 90 % de las células de nuestro cuerpo son bacterias y solo un 10 % son células humanas. Durante su paso por el tracto gastrointestinal, los nutrientes son metabolizados por esta enorme cantidad y diversidad de bacterias, y nosotros absorbemos los resultados de su metabolismo y los subproductos asociados.

Este escenario, ya de por sí complejo, se complica si consideramos que los nutrientes son en realidad mezclas de una gran variedad de compuestos a diferentes concentraciones.

El ejemplo del vino

Un producto de nuestra dieta relativamente simple, el vino, contiene no solo diferentes tipos de alcoholes (alcohol etílico, glicerol y butilenglicol, entre otros), sino también ácidos (tartárico, málico, cítrico, succínico, láctico y acético), azúcares (glucosa y fructosa principalmente), sales minerales (potasio, sodio, magnesio, hierro y calcio), colorantes naturales (antocianinas y taninos) y otras sustancias en mínimas pero relevantes cantidades (sulfitos, aldehídos, ésteres y cetonas).

Ante esta complejidad de nutrientes, ADN, ARN, proteínas y metabolitos, ¿qué puede hacer la nutrigenómica? ¿Es quizá una utopía pensar que algún día podremos no solo conocer todas las posibles interacciones entre nutrientes y biomoléculas como el ADN, sino también las consecuencias en nuestra salud

de dichas interacciones? A corto plazo es probable que no sea así, aunque su contribución a la comprensión de las causas de las enfermedades comunes relacionadas con la alimentación es hoy día considerable. Pero su mayor contribución a la salud humana del siglo xxi será a medio y largo plazo, cuando evolucione de ser una ciencia básicamente experimental a ser una ciencia casi exacta: sustentada en la experimentación y la observación, pero que pueda sistematizarse utilizando el lenguaje matemático para expresar sus conocimientos. Para ello, los objetivos a medio y largo plazo de la investigación en genómica nutricional deben ser claros y localizados alrededor de los siguientes puntos clave:

- La identificación de los factores (factores de transcripción, moléculas transportadoras, etc.) que actúan como sensores de nutrientes, así como los nutrientes a los que son sensibles y los genes sobre los que actúan.
- La identificación de las vías metabólicas y los genes influenciados por los nutrientes, así como la cuantificación de las variaciones que estos producen en la actividad génica.
- La comprensión de los procesos de desregulación metabólica producida por nutrientes y la identificación de genotipos, epigenotipos y metagenotipos de riesgo que los favorecen.
- El desarrollo de modelos y biomarcadores que permitan detectar señales de desregulación metabólica o estrés celular producido por la dieta y que pueda desembocar en trastornos de la salud.
- La elaboración de sistemas expertos que permitan, computacionalmente, integrar toda esta información para poder determinar la nutrición óptima en función del genoma individual.

Finalmente, otra de las aportaciones más significativas de los estudios de asociación es que, gracias a ellos, el estudio de la genética humana ha pasado del determinismo clásico (en el cual poseer una mutación equivalía a desarrollar una enfermedad) a un modelo probabilístico típico en el estudio de enfermedades complejas (el estar sano o enfermo se determina con una probabilidad: p. ej., tener un 40 % de probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular, predisposición genética calculada a partir de las variantes genéticas presentes en el genoma individual). Gracias a este factor, ha sido más fácil para la comunidad científica reconocer el papel que los factores genéticos tienen en la predisposición a padecer trastornos ligados a la nutrición, como pueden ser las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer.

3.1. Uso de bases de datos de información «ómica»

En 1961, Marshall Nirenberg, bioquímico estadounidense y genetista, realizó un experimento que permitió elucidar el mecanismo de codificación proteica en la secuencia de ADN (a través de tripletes de nucleótidos que codifican para aminoácidos concretos). En su experimento usó un mRNA artificial compuesto solo de Uracilo, que produjo una proteína compuesta única y exclusivamente del aminoácido Fenilalanina. En el año 1968 compartió el Premio Nobel de Fisiología/Medicina con Har Gobind Khorana y Robert W. Holley, por la descripción del código genético y de los procesos implicados en la síntesis de las proteínas.

Nirenber y sus colaboradores fueron pioneros en comprender cómo se codifica la información para hacer un ser vivo en el ADN. En aquellos días, los experimentos se realizaban *in vitro* (en tubos de vidrio). Hoy en día, una nueva generación de científicos lleva a cabo sus experimentos *in silico* (en ordenadores). Es lo que se conoce como **bioinformática**.

El objetivo de la bioinformática es comprender y descifrar la información biológica almacenada en el ADN, ARN y otras moléculas biológicas. Una de las grandes revoluciones en la ciencia de hoy día es que las secuencias de ADN pertenecientes a cientos de seres vivos están a disposición de cualquiera que tenga un ordenador y una conexión a internet. Y no solo las secuencias, sino también las herramientas necesarias para su análisis. Internet puede usar las mismas herramientas que usan los científicos especialistas en sus investigaciones de última generación. No solo eso, sino que también se tiene acceso a la misma información. Por tanto, para los profesionales de la salud es importante conocer el tipo de información al que tienen acceso sus pacientes potenciales, así como poder aprovechar esta situación extraordinaria en su propio conocimiento.

3.1.1. Ciencias ómicas aplicadas a las enfermedades complejas

A falta de un modelo teórico lo suficientemente complejo que permita registrar las interacciones existentes entre los nutrientes y el genoma humano, los estudios epidemiológicos y clínicos realizados hasta ahora se han limitado a analizar el efecto de diferentes componentes nutricionales en la actividad de un único gen, así como el papel de variantes genéticas individuales en la aparición de enfermedades relacionadas con la dieta. Así, se han conseguido identificar relaciones como por ejemplo la de la ingesta de grasas y la aparición de enfermedades cardiovasculares, y se han establecido modelos simples de predicción de la enfermedad basados en biomarcadores intermedios (como puede ser la relación entre LDL y HDL en la predisposición a arteriosclerosis). También se han identificado variantes genéticas que pueden explicar la varia-

bilidad interindividual observada en la respuesta a la dieta: por ejemplo, en el gen de la Apolipoproteína E, determinadas variantes predisponen a una peor relación LDL/HDL, y por tanto a la formación de placas arterioscleróticas.

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

Tabla 2. Bases de datos públicas con información relevante para la nutrigenómica práctica

Nombre	Contenido	Dirección web
EMBL	Información sobre genes, en forma de secuencias de ADN y ARN.	www.ebi.ac.uk/embl
dbSNP	Información sobre la variación genética humana en forma de SNP.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP
HapMap	Catálogo de variantes genéticas en diferentes poblaciones humanas.	hapmap.ncbi.nlm.nih.gov
1000 genomes	Variación contenida en las secuencias completas de mil individuos humanos adultos (en construcción).	http://www.1000genomes.org/
SNPedia	Página wiki con información sobre los efectos conocidos sobre el ser humano de la variante genética de un solo nucleótido (SNP).	http://www.snpedia.com/
Uni-Prot	Información sobre proteínas en forma de secuencias de aminoácidos e información funcional.	http://www.ebi.ac.uk/uniprot
PIR	Herramientas para el análisis de secuencias proteicas.	pir.georgetown.edu
Brenda	Información sobre enzimas.	https://www.brenda-enzymes.org/
TRANSFAC	Información sobre factores de transcripción y regulación génica.	http://www.gene-regulation.com/
TRANSPATH	Información sobre vías de transducción de señal y las reacciones en las que están implicadas.	http://www.gene-regulation.com/
GeneNet	Descripción y visualización de redes génicas.	www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet
KEGG	Compendio de reacciones bioquímicas que relacionan genes y proteínas, así como las vías metabólicas que las contienen.	https://www.genome.jp/kegg/
PubMed	Biblioteca electrónica de publicaciones científicas.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

4. Consideraciones éticas y limitaciones de la nutrigenómica

4.1. Bioética en la nutrigenómica

El hecho de que la nutrigenómica, como el resto de las ciencias ómicas, trabaje sobre el acervo genético humano, implica la necesidad de prestar atención al tratamiento que se le da a dicha información y la manera como se obtiene. En el caso de aquellas investigaciones que se lleven a cabo en personas, es importante que la información que se les proporciona sea clara y refleje los objetivos del estudio. Uno de los aspectos más importantes es la manera como se comunican los resultados de la investigación a los participantes. La genómica, y en especial el estudio de los marcadores de riesgo genético, son temas que todavía inspiran una idea de determinismo en algunas personas. Por tanto, las consecuencias de los resultados deben ser explicadas con el concepto probabilístico que realmente tiene.

Precisamente es en esta área (la de los ensayos en humanos) donde la genómica nutricional se desvía en cuanto a perspectivas éticas del resto de las genómicas: a diferencia de otros ensayos más clínicos, el estudio de los efectos de la nutrición en la salud humana no tiene las mismas implicaciones en la salud del sujeto voluntario que otros ensayos clínicos, por lo que es conveniente considerar por separado un protocolo de actuación específico de la genómica nutricional.

En el almacenamiento tanto del material biológico y genético, como de la información genética de los sujetos participantes en la investigación, se deben seguir las normas que proporcionan instituciones internacionales como:

- la Organización Mundial de la Salud (OMS)
- la Organización del Genoma Humano (HUGO - Human Genome Organisation)
- la Organización de Genómica Nutricional (NUGO - Nutrigenomics Organisation)

En la página web de esta última (<http://www.nugo.org>) hay disponible una guía bioética para los estudios de nutrigenómica.

No hay que olvidar que siempre que existe una determinación de un genotipo, existe el peligro de que dicha información pueda ser mal interpretada o mal utilizada por la persona analizada, sus familiares, su compañía de trabajo o sus aseguradoras, y por lo tanto convertirse en una fuente potencial de estigmatización u otras formas de inequidad. A menudo los resultados pueden

incluso tener implicaciones no solo para la persona que está siendo analizada, sino también para los familiares genéticamente relacionados, como por ejemplo los hermanos. Así, una familia (padres e hijos) que se haga un test genético para la personalización de la nutrición debe ser consciente de que un test genético es siempre un test de paternidad, y cuyo resultado puede tener consecuencias insospechadas (y a veces indeseadas) sobre las personas en las que se realiza el test.

Todas estas consideraciones plantean muchas preguntas acerca de la información que el paciente debe o no compartir con sus familiares. 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. Debe considerarse también el posible deseo de las personas a no ser informadas acerca de su genotipo particular.

4.2. Limitaciones actuales de la nutrigenómica

Los problemas con los que se encuentra la nutrigenómica en su desarrollo y posterior aplicación práctica son diversos y algunos de ellos de difícil resolución con la tecnología actual. El más evidente es que nuestra dieta está compuesta de una mezcla heterogénea de moléculas químicas, algunas de ellas en concentraciones relativamente bajas, cuyo efecto en la salud debe ser considerado únicamente en el contexto de una exposición crónica a ellas.

El caso del resveratrol

Presente en el vino tinto, el resveratrol tiene efectos positivos únicamente en personas que han tomado entre dos y tres copas de vino al día durante varios años (y que de hecho hoy en día vuelve a ser una evidencia controvertida).

Por este motivo, hoy día es difícil la identificación de los mecanismos moleculares a través de los cuales actúan estos nutrientes, presentes a tan bajas concentraciones.

Un segundo problema sería común a la genómica y la genética clínica: hacia finales del año 2010, el catálogo de estudios de asociación a genoma completo indicaba un total de setecientos estudios publicados, que ligaban unas tres mil variantes a unas ciento cincuenta enfermedades, como por ejemplo la diabetes. Sin embargo, a pesar incluso de que este catálogo crece incesantemente, la mayor parte de las variantes encontradas hasta ahora explican solo una parte de las diferencias interindividuales en la predisposición genética a la enfermedad (es el previamente denominado *problema de la heredabilidad perdida*). Un análisis publicado en junio del 2010 estimaba que, sumando todos los estudios hechos para la enfermedad de Crohn (enfermedad crónica autoinmune en la cual el sistema inmunitario del individuo ataca su propio intestino produciendo inflamación), existían 142 SNP asociados con la enfermedad, pero

Lectura recomendada

J. Park 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).

que solo podían explicar el 20 % de la variación genética existente para dicha enfermedad (denominada *heredabilidad*). En otras palabras, en promedio, estas variantes están presentes en un 20 % de los enfermos, y el 80 % restante presentan variantes desconocidas que determinan la aparición de la enfermedad. Este es, hoy día, uno de los mayores problemas a la hora de poder trasladar la nutrigenética a la práctica nutricional, ya que su capacidad predictiva es, de momento, reducida.

Las causas de esta **heredabilidad perdida** se han explicado de dos maneras:

- Existen muchas variantes comunes, cuya contribución a la enfermedad es reducida, de las cuales solo hemos podido llegar a identificar unas pocas.
- Las variantes que tienen una mayor contribución a la enfermedad no son comunes, sino raras (con una frecuencia menor de un 1 %), y por tanto difíciles de detectar con el tipo de estudios utilizados hasta ahora.

Ambas explicaciones no son mutuamente excluyentes, y muy probablemente ambas sean ciertas, en mayor o menor medida según la enfermedad. Recientes estudios con un mayor tamaño muestral han permitido encontrar nuevas variantes y aumentar el porcentaje de heredabilidad explicado en rasgos como el índice de masa corporal, BMI (ρ) o los niveles de lípidos en sangre (ρ). A pesar de que la contribución de los marcadores genéticos conocidos es en la mayoría de las veces moderado, en algunos casos el efecto terapéutico tras la actuación farmacológica sobre algunos de los genes implicados es significativamente mayor. 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 personas y que puede llegar a reducir significativamente los niveles de colesterol LDL.

4.2.1. Genética compleja de las enfermedades complejas

Hoy día sabemos que la mayor parte de las enfermedades complejas del ser humano tienen su base genética en un número relativamente elevado de genes. La mayoría de las variantes comunes presentes en estos genes tienen un efecto moderado sobre la enfermedad que determinan, aumentando en su conjunto el riesgo de padecerla en un 10-50 % (siendo el efecto similar al de las variables ambientales). Muchos de los genes identificados a través de los estudios de asociación ya se conocían, pero muchos otros son nuevos genes que han permitido entender las bases metabólicas de estas enfermedades (tabla 3).

Lectura recomendada

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

Lecturas recomendadas

E. K. Speliotes; C. J. Willer; S. I. Berndt y otros (2010). «Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index». *Nature Genetics* (vol. 42, págs. 937-948).

T. M. Teslovich; K. Musunuru; A. V. Smith y otros (2010). «Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids». *Nature* (vol. 466, págs. 707-713).

Tabla 3. Genética de algunas enfermedades complejas relacionadas con la nutrición

Enfermedad	Número de marcadores	Genes y mecanismo	Referencia
Diabetes de tipo 2	39 SNV	Situados en genes relacionados con la secreción de insulina, que apuntaría a ser la causa principal de esta enfermedad, más que hacia la resistencia a la insulina.	B. F. Voight y otros (2010). «Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis». <i>Nature Genetics</i> (vol. 42, págs. 579-589).
Síndrome de Crohn	71 SNV	Situados en genes relacionados con la inmunidad, autofagia y señalización celular por interleucinas.	A. Franke y otros (2010). «Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci». <i>Nature Genetics</i> (vol. 42, págs. 1118-1125).
Genética de los lípidos (LDL, HDL y triglicéridos)	95 SNV	59 de estas 95 regiones genómicas nunca habían sido anteriormente asociadas con el metabolismo lipídico. Algunos de estos nuevos genes encontrados tienen un efecto directo en los niveles lipídicos en plasma, lo cual ha permitido identificar nuevas vías metabólicas que podrían ser diana de nuevos fármacos.	T. M. Teslovich y otros (2010). «Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids». <i>Nature</i> (vol. 466, págs. 707-713).

4.2.2. Modificación del componente genético a lo largo del tiempo

Una última barrera en la comprensión de la interacción genes-nutrición es la reciente observación de que el componente genético que determina la aparición de una enfermedad o una característica física, como puede ser el índice de masa corporal (BMI), puede variar a lo largo del tiempo. Concretamente, la heredabilidad del BMI pasa del 80 % en la adolescencia al 70 % en la primera fase adulta, lo que indica una mayor influencia de factores no genéticos en las diferencias en el BMI entre personas adultas que entre adolescentes. Actualmente, los factores genéticos conocidos asociados al BMI explican solo un 17 % de su heredabilidad, y para poder llegar a conocer el resto de los factores genéticos, parece evidente que estos solo podrán identificarse a través de estudios longitudinales que tengan en cuenta esta variación de la heredabilidad en el tiempo.

Lecturas recomendadas

J. Kaprio (2012). «Twins and the mystery of missing heritability: the contribution of gene-environment interactions». *Journal of Internal Medicine*.

J. Yang; T. A. Manolio; L. R. Pasquale y otros (2011). «Genome partitioning of genetic variation for complex traits using common SNPs». *Nature Genetics* (vol. 43, págs. 519-525).

5. Conclusiones finales

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

- El Genoma Humano, con mayúsculas, en su versión más amplia, que incluye genoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma.
- El genoma de nuestros alimentos, ya que hemos de pensar que son, en su mayor parte, seres vivos, y como tales poseen un genoma que sintetiza moléculas bioactivas para su uso particular, pero que, por similitud estructural, pueden llegar a interferir con nuestro metabolismo. Un ejemplo serían los fitoestrógenos presentes en las bebidas de soja (como la isoflavona genisteína), moléculas procedentes de plantas y que, por su semejanza con el estrógeno animal, son capaces de unirse a los mismos receptores y competir con el estrógeno natural.
- Y finalmente un tercer genoma, del que no se ha hablado todavía, pero del que se tratará más adelante: el genoma de la flora intestinal. Todos estos microorganismos que viven en nuestro tracto digestivo forman un ecosistema complejo que por supuesto influye de manera muy importante en el metabolismo de su organismo anfitrión. De hecho, el 90 % de las células de nuestro cuerpo son bacterias, y solo un 10 % son células humanas. Durante su paso por el tracto gastrointestinal, los nutrientes son metabolizados por esta enorme cantidad y diversidad de bacterias, y nosotros absorbemos los resultados de su metabolismo y los subproductos asociados.

En resumen, la verdadera nutrigenómica será la que consiga tener la visión más holística de la nutrición y la salud humana, incluyendo la comprensión de la variabilidad del genoma humano y la regulación de su actividad en respuesta a la exposición al genoma de nuestros alimentos (y sus productos-nutrientes), en interacción con el genoma (microbioma) de la flora intestinal.

Una analogía clásica que nos permitirá entender la interacción entre genética, ambiente y salud es la del juego de cartas:

Cuando nacemos, recibimos un genoma de cada uno de nuestros padres, que sería como la mano de cartas que recibimos al empezar el juego. En este juego no hay descartes, y aunque tengamos una mala mano tendremos que saber jugar con ella. En el caso de obtener muy «buenas cartas» en el reparto (un buen conjunto de variantes genéticas con pocas predisposiciones a enfermedades), por poco que sepamos jugar es muy posible que consigamos ganar la partida, no hace falta que seamos un experto. Si comparamos esta situación con nuestros genes, aquellas personas que reciban de sus padres un buen conjunto de variantes genéticas, sin predisposiciones genéticas importantes a ninguna enfermedad, podrán «ganar la partida» y vivir sin enfermar mucho tiempo. En el caso de haber recibido «malas cartas», no significa que estemos abocados a un futuro de enfermedad. Nos costará más ganar, tendremos que saber jugar mejor para poder hacerlo, pero será posible. Desde el punto de vista biológico, recibir malas cartas significa recibir una

o más variantes de riesgo para alguna enfermedad importante. En este caso, tendremos que reducir el componente de riesgo ambiental (por ejemplo, modificando y adaptando nuestra nutrición o nuestro estilo de vida a las necesidades concretas de las variantes de riesgo genéticas) para poder mantener la salud.

Actualmente, se calcula que la edad máxima biológica del ser humano es de unos 130 años, esto es, la edad máxima para la cual estamos programados genéticamente. Si en general no llegamos a esta edad, es porque una serie de factores ambientales afectan a nuestra maquinaria metabólica, agotándola antes de tiempo. Como hoy en día la genética con la que nacemos no la podemos manipular, la única opción que nos queda para mantener nuestra salud es, sabiendo qué predisposiciones genéticas tenemos y a qué enfermedades, intentar modificar nuestro estilo de vida o nuestra nutrición para evitar desarrollar la enfermedad. Si conocemos cuáles son los factores de riesgo que nos afectan, y disponemos de una estrategia nutricional y de estilo de vida para contrarrestarlos, podríamos llegar teóricamente a vivir esos 130 años. Sin embargo, los riesgos genéticos, ambientales y nutricionales son individuales, y por tanto las posibles soluciones deben ser individuales y personalizadas, según el riesgo individual.

Bibliografía

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

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

Kaprio, J. (2012). *Twins and the mystery of missing heritability: the contribution of gene-environment interactions*. *Journal of Internal Medicine*.

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

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

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).

Speliotes, E. K.; Willer, C. J.; Berndt, S. I. y otros (2010). *Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index*. *Nature Genetics* (vol. 42, págs. 937-948).

Teslovich, T. M.; Musunuru, K.; Smith, A. V. y otros (2010). *Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids*. *Nature* (vol. 466, págs. 707-713).

Voight, B. F. y otros (2010). *Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis*. *Nature Genetics* (vol. 42, págs. 579-589).

Yang, J.; Manolio, T. A.; Pasquale, L. R. y otros (2011). *Genome partitioning of genetic variation for complex traits using common SNPs*. *Nature Genetics* (vol. 43, págs. 519-525).

