
Aplicacions de la genòmica nutricional

PID_00268731

David de Lorenzo López

Temps mínim de dedicació recomanat: 3 hores



David de Lorenzo López

L'encàrrec i la creació d'aquest recurs d'aprenentatge UOC han estat coordinats per la professora: Marta Massip (2019)

Primera edició: octubre 2019
© David de Lorenzo López
Tots els drets reservats
© d'aquesta edició, FUOC, 2019
Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona
Realització editorial: FUOC

Cap part d'aquesta publicació, incloent-hi el disseny general i la coberta, no pot ser copiada, reproduïda, emmagatzemada o transmesa de cap manera ni per cap mitjà, tant si és elèctric com químic, mecànic, òptic, de gravació, de fotocòpia o per altres mètodes, sense l'autorització prèvia per escrit dels titulars dels drets.

Índex

Introducció.....	5
1. Eines per a l'estudi de les bases genètiques de la malaltia.....	7
1.1. Variació genètica humana	7
1.2. Tipus de marcadors genètics	8
1.3. Mètodes de detecció de la variació genètica	10
2. Les malalties complexes.....	12
2.1. Predisposició genètica a malalties	12
2.2. Els tests d'associació	13
2.2.1. Bases genètiques d'algunes malalties complexes	14
2.3. Diabetis de tipus 2	14
2.4. Genètica dels lípids	15
2.4.1. Malalties cardiovasculars	15
2.5. Genètica de l'obesitat	17
2.5.1. L'obesitat com un fenotip dinàmic no estàtic	21
2.5.2. Cronobiologia i obesitat	23
2.5.3. Funcionament molecular del sistema circadià en mamífers	23
2.6. Nutrigenòmica en la prevenció i en el tractament de l'obesitat	25
3. Nutrigenòmica i esport.....	27
4. Ús de tests genètics en la pràctica nutricional.....	30
4.1. Les dietes personalitzades	31
Resum.....	33
Bibliografia.....	35

Introducció

«Any 2013. La consulta d'un nutricionista es prepara per a començar el dia. El primer pacient ja és a la sala i l'especialista, mitjançant una petita gota de sang, n'obté el perfil genètic i metabòlic. Després d'analitzar-los i de comparar-los, farà un pla nutricional personalitzat per a les properes setmanes, un pla ajustat a les necessitats del perfil individual. D'aquesta manera, la malaltia s'haurà convertit en un borrós record del passat, ja que la dieta personalitzada proporciona tots els nutrients, vitamines i oligoelements que la maquinària metabòlica del pacient necessita. Ni més, ni menys. A més, també ajudarà a eliminar tots els elements tòxics que es produeixen en excés i que són perjudicials».

Aquest paràgraf prové d'un article del diari britànic *The Guardian*, del 15 de maig del 2003. L'autor, Bruce Grierson, descrivia el que es preveia que seria la nutrició personalitzada del segle XXI. Segons ell, gràcies a ella s'aconseguirà perllongar la nostra vida, simplement endarrerint l'aparició de les malalties greus a què som més susceptibles. Aquesta afirmació està basada en el fet que la nostra alimentació és, probablement, el factor ambiental de risc de malalties més important de tots als quals estem exposats. La idea que es gestava des de la publicació del genoma humà l'any 2001 era que, a partir d'aquest moment, el genoma ens donaria pistes sobre com influeixen els nutrients en l'aparició d'aquestes malalties.

Des d'aleshores hi ha hagut una gran proliferació de tot tipus de tests genètics orientats a utilitzar aquest coneixement amb l'objectiu de determinar la dieta més adequada per a endarrerir les malalties, i fins i tot (com proposa Bruce Grierson) a eliminar-les. Però fins a quin punt això és possible? És cert que els nutrients que incorporem al nostre cos amb el menjar són molècules químiques, i tenen la capacitat d'influir en l'activitat del nostre organisme, tant en el pla genòmic com en el metabòlic. Per tant, si ingerim nutrients que alterin negativament el nostre metabolisme, la malaltia es presentarà abans. Si per contra ingerim nutrients que treballin òptimament amb la nostra maquinària metabòlica, serem capaces d'endarrerir l'aparició de les malalties.

En aquest mòdul repassarem el coneixement acumulat de la interacció genoma-nutrients i la seva influència en l'aparició i el desenvolupament de diverses malalties, així com les aproximacions dutes a terme per a l'ús de la informació genètica en la prevenció de la malaltia i l'optimització de la salut individual.

Lectures recomanades

B. Grierson (2003, maig). «Eat right for your genotype». *The Guardian*.

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

J. C. Venter i altres (2001, febrer). «The sequence of the human genome». *Science* (vol. 291, núm. 5507, pàg. 1304-1351).

1. Eines per a l'estudi de les bases genètiques de la malaltia

En genòmica nutricional no ens interessa tant l'ADN com a molècula, sinó com a portador de diferències genètiques que expliquen per què una persona en un determinat ambient o amb una mala alimentació pot contraure una malaltia, i una altra, en les mateixes condicions, no la desenvolupa. En aquest punt, tenim tres preguntes a les quals respondre:

Sobre el genoma humà

En el mòdul *Genòmica nutricional: nutrigenòmica i nutrigenètica* podeu trobar una petita descripció del genoma humà des del punt de vista de la biologia molecular.

- Fins a quin punt determinen les variants genètiques presents en el genoma d'una persona la seva predisposició a malalties? Aquest concepte està lligat a la definició d'*heredabilitat*, i tots els estudis duts a terme fins ara de malalties complexes, com ara l'obesitat, la diabetis, etc., indiquen una contribució significativa de la genètica.
- Com influeix la genètica individual en la nostra resposta a l'alimentació? L'objectiu d'aquesta pregunta és definir quin tipus de variants seleccionarem per a poder dissenyar un test genètic de nutrició personalitzada. Principalment ens interessen les variants que **interaccionen** amb la nostra alimentació, de manera que el seu efecte o la seva expressió dependrà de la nostra alimentació, i amb aquest joc a dues bandes es determinarà la nostra resposta a una dieta determinada.
- Quines són les variants que influeixen en la meua predisposició a malalties i com interaccionen amb la meua alimentació? La determinació, per mitjà d'un test genètic, d'aquestes variants permetran fer recomanacions dietètiques personalitzades.

Abans d'entrar detalladament en la resposta, sobretot de l'última pregunta, cal comprendre les eines que s'utilitzen per a detectar les variants genètiques rellevants.

1.1. Variació genètica humana

Des de l'inici de la biologia molecular i de l'estudi de l'ADN se sabia que el genoma no és igual en tots els éssers humans. Encara que aquestes diferències es concentren més en l'ADN no codificant, també hi ha una diversitat considerable en l'ADN codificant, de manera que si dues persones tenen diferent seqüència de lletres en el mateix gen, per exemple en el receptor de la vitamina D, això farà que es generin receptors diferents en cadascuna.

Aquestes diferències en l'ADN es reflecteixen en una maquinària cel·lular particular i individual per a cadascun de nosaltres, i són en part responsables de les diferències en l'estat de salut entre les persones. En això radica la base de la nutrició personalitzada, ja que cadascuna de les màquines té diferents requeriments i condicions òptimes de treball.

Tanmateix, analitzar els sis mil milions de lletres que formen el genoma d'una persona per a buscar diferències en la maquinària metabòlica és una tasca complexa. Una vegada obtinguda la seqüència del genoma humà, el següent gran projecte engegat fou la identificació de les diferències en el material genètic. Des dels anys vuitanta, i gràcies als primers estudis de variabilitat genètica en el pla molecular, se sabia que hi havien diferències entre diverses versions del genoma humà, aproximadament una diferència cada mil nucleòtids. Es van classificar, es van catalogar i es van localitzar algunes d'aquestes variacions, i es van utilitzar com a marcadors en el genoma. Així, doncs, igual que en els mapes de carreteres els punts quilomètrics hi identifiquen determinades posicions, es van fer mapes genètics que contenien alguns milers de marcadors, en aquella època localitzats gràcies a estudis dels patrons d'herència en diferents famílies. Gràcies a aquests marcadors es van començar a localitzar els canvis genètics responsables d'algunes malalties hereditàries. Avui dia es coneixen més del 90% de les variants presents en el genoma humà, i són una peça fonamental en els estudis de les bases genètiques de les malalties.

1.2. Tipus de marcadors genètics

Un marcador genètic és un segment d'ADN amb una localització física coneguda dins del genoma humà, i la presència del qual és fàcil de determinar en una persona, podent-se rastrejar com passa d'una generació a la següent.

Els marcadors genètics s'utilitzen principalment per a esbrinar la causa genètica de les malalties hereditàries; si es descobreix que un dels marcadors genètics coneguts s'hereta conjuntament amb la malaltia, és que el gen causant de la malaltia ha d'estar situat a prop del marcador (per a ser heretat conjuntament). Així és com s'han descobert les bases genètiques de moltes malalties.

Els marcadors genètics poden ser seqüències d'ADN curtes, fins i tot d'un únic nucleòtid. Segons el tipus de canvi que produeixen en la seqüència d'ADN, poden classificar-se en dos grups:

1) Insercions, delecions i repeticions: consisteixen en l'addició o la subtracció de nucleòtids en una determinada posició del genoma. Si s'insereix una seqüència curta diverses vegades en la mateixa posició, s'anomena una repetició. Les repeticions són molt utilitzades en genètica forense i criminalísti-

ca per l'elevada variabilitat i la facilitat de determinació. Entre elles hi ha els anomenats minisatèl·lits o VNTR (repeticions en tàndem de nombre variable), caracteritzats per poques repeticions d'un bloc de seqüència gran, i els microsatèl·lits o SSR (repeticions de seqüència simple), que són uns blocs de seqüència petits, d'uns dos o tres nucleòtids, repetits un elevat nombre de vegades.

2) **Canvis en la seqüència de bases** (figura 1): els anomenats SNP (polimorfismes d'un sol nucleòtid) suposen el canvi d'un nucleòtid en una posició del genoma per un altre nucleòtid diferent. Són els marcadors més freqüents en el genoma humà –actualment n'hi ha caracteritzats uns tres milions, tot i que probablement el nombre real sigui molt major, ja que encara hi ha molts canvis poc freqüents que no han estat descoberts–, per la qual cosa avui dia són els més utilitzats en els estudis d'identificació de bases genètiques de malalties.

Figura 1. Exemple de marcadors polimòrfics

Una de les característiques dels marcadors és que són polimòrfics, la qual cosa significa que poden presentar diferents variants, anomenades **al·lels**. Cadascun d'aquests al·lels es genera per mutació en un individu, i posteriorment augmenta de freqüència en la població per un procés que depèn bàsicament de l'atzar. Tot i que la probabilitat d'aparició d'una nova mutació en l'ADN és relativament baixa (10^{-8}), gràcies als mecanismes de reparació de l'ADN l'elevat nombre de nucleòtids que posseeix el nostre genoma provoca que cadascun de nosaltres tingui una mitjana de seixanta mutacions noves. Moltes d'aquestes mutacions no passaran a la nostra descendència, però algunes sí que ho faran, incrementant en freqüència i convertint-se en nous marcadors polimòrfics d'un sol nucleòtid (SNP). Tanmateix, i a causa de la baixa freqüència inicial, molts d'ells no es podran detectar i romandran desconeguts per a la ciència. De moment, amb l'abaratiment del cost de la seqüenciació és molt probable que en breu l'anàlisi genètica més rendible sigui la seqüenciació del genoma complet. Quan això passi, pràcticament cada nou genoma aportarà noves variants, el sentit de les quals per a la salut-malaltia serà desconegut (són les anomenades VUS, *variants of uncertain significance*).

En l'última dècada del segle XX es van utilitzar mètodes sistemàtics de catalogació de la variació d'un sol nucleòtid (SNP) que van desembocar en la publicació de gairebé un milió i mig d'aquestes variants, simultàniament amb l'article original del genoma humà. Avui dia es coneixen pràcticament totes les variacions del genoma que hi ha en una freqüència major del 5%, i des del 2010 hi ha un projecte de seqüenciació de mil genomes per a detectar noves variants a freqüències d'un mínim de l'1%.

Lectures recomanades

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

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

1.3. Mètodes de detecció de la variació genètica

Les tècniques de seqüenciació utilitzades per a la primera lectura del genoma humà a la fi del segle XX van ser bàsicament les mateixes que s'utilitzaven des del 1977, any en què Frederick Sanger va desenvolupar la primera tècnica de lectura del genoma. Tant la velocitat de lectura com els costos que implicava deixaven molt a desitjar, i només eren accessibles a pocs grups d'investigació. Actualment hi ha una nova generació de màquines de lectura capaces de llegir al voltant de sis mil milions de nucleòtids en un dia, i amb uns costos molt més reduïts, és a dir, avui es té la capacitat tecnològica de llegir un genoma diploide complet en un dia a un preu d'uns milers d'euros, i probablement d'aquí un temps per molt menys.

A més de la lectura de la seqüència d'ADN, altres tècniques permeten esbrinar les variants genètiques presents en una determinada posició. Una d'aquestes tècniques que pot competir directament en eficiència i resultats amb la seqüenciació de nova generació és la tècnica de **genotipat per bioxips (*microarrays*)** d'ADN. Els bioxips d'ADN són centenars de milers de petits fragments d'ADN caracteritzats cadascun per una variació genètica concreta. Aquests fragments es col·loquen en sèrie al llarg d'una superfície (el xip en si) i posteriorment es compara l'ADN d'una mostra amb aquests fragments. Per exemple:

Si el meu ADN mostra coincideix amb un dels fragments del xip, significa que en aquest ADN hi ha la variant genètica inclosa en el fragment. Com que coneixem totes i cadascuna de les variants dels fragments del xip, podem esbrinar quines de totes les variants del xip són a la meua mostra.

El nombre de variants incloses en els xips ha anat augmentant progressivament des de la seva aparició els anys vuitanta. Actualment els xips d'última generació (2010) són capaços d'incloure fins a 2,5 milions de variants genètiques, i hi ha plans per a la comercialització en breu d'un nou xip amb cinc milions de variants genètiques, a mesura que es vagin descobrint i caracteritzant.

La combinació de seqüenciació i de genotip per bioxips d'ADN permetrà detectar noves variants cada vegada menys freqüents, i així poder comprovar si l'efecte d'aquestes variants menys freqüents en la predisposició genètica a malalties és major. També els preus cada vegada més reduïts d'aquestes tècniques obriran la porta a l'anomenada genòmica personal, ja que és molt probable que l'accessibilitat als mètodes de lectura de l'ADN faci que, en breu, un gran percentatge de la població disposi d'informació sobre les variants genètiques que té i els riscos genètics tancats en el seu genoma. Tanmateix, no és només la velocitat de lectura de la seqüència de l'ADN i el seu preu el que limita la generalització de la genòmica personal, sinó que el problema més gran està a l'hora d'analitzar i comparar els milions de dades resultants de les anàlisis. Per tant, el desenvolupament de la genòmica personal haurà d'anar acompanyat d'un desenvolupament paral·lel de la bioinformàtica i de les eines d'anàlisi i d'interpretació dels resultats.

Un genoma humà està format per tres mil milions de lletres (C, G, T o A) repartides en vint-i quatre tipus diferents de cromosomes (vint-i-dos autosomes i dos cromosomes sexuals) que contenen tota la informació necessària per a construir un cos humà i fer-lo sobreviure el major temps possible. L'estudi de les diferències entre genomes individuals i les seves conseqüències per a la salut és el nucli de la medicina genòmica personal, una revolució mèdica del segle XXI.

2. Les malalties complexes

El 15 de febrer del 2001, la prestigiosa revista científica *Nature* publicava una primera descripció de seixanta-una pàgines del genoma humà, el primer resultat tangible de l'anomenat «**Projecte Genoma Humà**». Aquest projecte, desenvolupat durant l'última dècada del segle XX per un consorci internacional de centres d'investigació, tenia com a objectiu principal la lectura completa de tots els nucleòtids dels quals es compon el genoma humà. D'aquesta manera es pensava que s'arribaria a entendre la base genètica de l'ésser humà i a poder determinar els factors hereditaris que diferencien la salut de la malaltia. Deu anys després d'aquesta primera lectura del genoma s'han pogut identificar uns tres mil canvis genètics causants de malalties monogèniques (resultants de la mutació en un únic gen), així com més de mil variants que influeixen en l'aparició de malalties més comunes, encara que més complexes en les causes, com poden ser el càncer i la diabetis.

Les malalties monogèniques són habitualment fàcils de diagnosticar. Que una persona tingui o no la malaltia depèn únicament d'un sol canvi en la seqüència de l'ADN. Si es té aquest canvi, detectable normalment amb un simple test genètic, es patirà la malaltia; si no es té, no. Un exemple d'aquest tipus de malalties és la fenilcetonúria, també coneguda com PKU.

Aquest tipus de malalties s'observen habitualment en membres d'una mateixa família, ja que comparteixen la mutació original que produeix la malaltia i que es va originar en algun ancestre comú a tots ells.

En canvi, les malalties complexes estan predeterminades per un sistema complex d'interaccions entre canvis genètics concrets en més d'un gen. A diferència de les malalties monogèniques, el fet de tenir les variants al·lèliques de risc no determina amb un 100% de seguretat patir la malaltia, sinó que està modulada per factors ambientals com poden ser la nutrició o l'estil de vida. Les malalties més comunes, com ara la diabetis, el càncer o les cardiovasculars, estan dins d'aquesta categoria. Són malalties complexes en les quals l'aparició depèn d'una sèrie de factors genètics i ambientals.

2.1. Predisposició genètica a malalties

Per què cal estudiar la variació humana? La identificació de les posicions variables del genoma humà permetrà la identificació de canvis associats a les diferents malalties humanes. La diferència entre la salut i la malaltia està en part escrita en el genoma. Però... on exactament? Lògicament, si la predisposició genètica és diferent per a cada individu, haurem de fixar-nos en quina part de la nostra genètica és diferent entre individus.

Lectura recomanada

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

PKU

La PKU es deu a un canvi en la seqüència del gen que produeix l'enzim fenilalanina hidroxilasa (situat en el cromosoma 12), la qual cosa es tradueix en l'absència de l'enzim i, per tant, en la incapacitat de metabolitzar l'aminoàcid tirosina a partir de fenilalanina en el fetge.

1) En alguns casos, seran els canvis genètics els que causaran la malaltia directament (com és el cas de les malalties monogèniques de les quals s'ha parlat anteriorment). Un canvi en l'ADN fa que el gen que el conté produeixi una proteïna que és incapaç de realitzar la seva funció correctament, la qual cosa provoca l'aparició d'una malaltia.

2) En altres casos, el canvi s'heretarà juntament amb la variant que produeix o afavoreix l'aparició de la malaltia, per la qual cosa les persones que tinguin el canvi en el genoma tindran una major probabilitat de patir-la. Aquest és el cas de la majoria dels SNP que s'utilitzen per a predir la probabilitat de patir una malaltia complexa, com pot ser la diabetis o el càncer.

2.2. Els tests d'associació

Com es descobreix una variant genètica associada a una determinada malaltia? L'eina més habitual és l'anomenat **test d'associació genètica**, que consisteix bàsicament en allò que el nom indica: a descobrir l'associació genètica entre una variant del genoma i una malaltia. Es duu a terme analitzant centenars de variants genètiques en milers d'individus separats per malaltia analitzada: un grup de persones malaltes enfront d'un altre grup control de persones sanes. La teoria indica que si hi ha variants genètiques més freqüents en el grup de persones malaltes que en el grup control és perquè s'hereten juntament amb la malaltia. Són les variants associades a la malaltia. Si l'estudi es fa en el pla del genoma complet (és a dir, s'estudia la possible associació a la malaltia de milers de variants genètiques repartides per tot el genoma), ens referim a l'estudi com un estudi d'associació a genoma complet, o GWAS, com es coneix habitualment per les sigles en anglès (*genome-wide association study*).

Cap al final del 2010, el catàleg d'estudis d'associació a genoma complet indicava un total de set-cents estudis publicats que vinculava unes tres mil variants amb unes cent cinquanta malalties, com ara la diabetis o l'addicció al tabac. Pràcticament cada setmana es publiquen nous estudis d'associació, per la qual cosa el catàleg creix sense parar. No obstant això, la major part de les variants oposades expliquen només una part de les diferències interindividuales en la predisposició genètica a la malaltia (heredabilitat). Una anàlisi publicada el juny del 2010 a *Nature Genetics* estimava que, sumant tots els estudis realitzats per a la malaltia de Crohn (malaltia crònica autoimmunitària en la qual el sistema immunitari de l'individu n'ataca l'intestí i produeix inflamació), hi havien cent quaranta-dos SNP associats a la malaltia, però que només podien explicar el 20% de la variació genètica per a aquesta malaltia. És a dir, hi ha una sèrie de variants genètiques encara no descobertes que són capaces d'explicar el 80% de la variació genètica causant de la malaltia de Crohn.

Les causes de la ineficàcia dels estudis d'associació encara es discuteixen. Actualment hi ha diverses teories que intenten explicar l'heredabilitat perduda (*missing heritability*), tal com s'anomena la falta de variants genètiques que expliquin gran part de la variació genètica causant de les malalties més comunes.

Lectura recomanada

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

Per exemple, s'ha postulat si no són potser els marcadors poc freqüents (amb una freqüència menor d'un 1%) els que expliquin gran part del component genètic associat a una malaltia. Aquesta explicació es recolza en el fet que la major part dels marcadors utilitzats fins ara en els estudis d'associació són els més freqüents i estesos entre poblacions humanes, i pel fet d'haver-se estès tant i d'aconseguir altes freqüències van haver d'originar-se fa molt de temps (ja que l'expansió i la freqüència depenen bàsicament del temps transcorregut des de l'aparició per mutació en una persona). Com que són marcadors antics, l'acció de la selecció natural sobre la regió genòmica en la qual estan localitzats, encara que feble, ha tingut prou temps per a eliminar les variants situades a prop dels marcadors que podien tenir grans efectes en la salut de les persones que les portessin, tot quedant només les variants amb efectes petits.

2.2.1. Bases genètiques d'algunes malalties complexes

Els tests d'associació i els GWAS han permès conèixer més coses de la causalitat de les malalties complexes més comunes, i concretament ens han permès saber que:

- La major part de les malalties i de les característiques de l'ésser humà tenen la base genètica en un nombre relativament elevat de gens.
- La major part de les variants comunes presents en aquests gens tenen un efecte moderat sobre la malaltia o la característica que determinen, augmentant el risc en un 10-50% (similar a l'efecte de les variables ambientals).
- Molts dels gens identificats com a associats a malalties comunes ja es coneixien, però molts d'altres són nous gens que han permès entendre les bases metabòliques d'aquestes malalties.

2.3. Diabetis de tipus 2

S'han identificat trenta-nou posicions en el genoma associades a aquesta malaltia, que afecta tres-cents milions de persones de tot el món. Curiosament, gens implicats en la regulació dels nivells de glucosa que havien estat prèviament descoberts per mitjà d'estudis bioquímics no semblen estar associats a la diabetis de tipus 2, sinó a la determinació dels nivells de glucosa en dejú. És probable, per tant, que la determinació dels nivells de glucosa tingui diferents mecanismes moleculars en situació preprandial i postprandial. A més, els gens associats a la diabetis de tipus 2 semblen indicar com la causa principal de la malaltia la secreció d'insulina, més que no pas la resistència a la insulina (situació fisiològica en la qual la insulina és menys efectiva a l'hora de reduir la glucosa en sang).

2.4. Genètica dels lípids

En un dels majors estudis d'associació a genoma complet realitzat fins avui (es van analitzar més de dos milions d'SNP en més de cent mil individus) es van trobar noranta-cinc posicionis genòmiques associades als nivells de colesterol LDL, colesterol HDL i triglicèrids, tres lípids lligats al risc de patir malalties cardiovasculars. Tot i que cadascuna té un efecte relativament moderat, en conjunt expliquen el 25% de la variació per causes genètiques (heredabilitat). En aquest cas, les variants més comunes aporten una major contribució a l'heredabilitat, la qual cosa dona suport al model CD/CV explicat prèviament. Malgrat que l'efecte en la variabilitat genètica de cada posició és moderat, en alguns casos l'efecte terapèutic després de l'actuació farmacològica sobre alguns dels gens implicats és significativament major.

El gen HMGCR

Serveixi com a exemple el cas del gen HMGCR (3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa), una de les variants genètiques de la qual determina un petit canvi dels nivells d'LDL de només 2,8 mg/dl. No obstant això, aquest gen és la diana de les conegudes estatines, un fàrmac pres per milions de pacients i que pot arribar a reduir significativament els nivells de colesterol LDL i, per tant, el risc de malalties cardiovasculars en general, i d'infart de miocardi en particular.

A més, cinquanta-nou de les noranta-cinc regions genòmiques trobades mai abans no havien estat associades al metabolisme lipídic. Experiments posteriors en ratolins van mostrar que alguns dels nous gens trobats tenen un efecte directe en els nivells lipídics en plasma, i a més han permès identificar una nova via metabòlica que podria ser una diana de nous fàrmacs.

2.4.1. Malalties cardiovasculars

Les malalties cardiovasculars, com la majoria de les malalties complexes, tenen un component multifactorial marcat que tendeix a limitar l'eficàcia dels tractaments emprats actualment. Des d'un punt de vista clínic, el tractament actual de la malaltia està limitat a la identificació i l'actuació sobre els símptomes clínics clàssics descrits en l'estudi de Framingham sobre els marcadors de risc cardiovascular (hipertensió, nivells elevats de lípids sanguinis i hàbits de tabaquisme, entre altres). Tot i que hi ha prou informació dels possibles tractaments nutricionals que poden utilitzar-se per a reduir aquests marcadors de risc, no hi ha un consens sobre les recomanacions en què s'hauria de basar una dieta òptima, principalment a causa que els efectes observats en diferents poblacions tendeixen a ser contradictoris, la qual cosa evidencia la necessitat de determinar les variables individuals que predisposen a la diversitat observada en la resposta. D'entre totes les variables que influeixen en la resposta al tractament nutricional (com ara edat, sexe, ús de fàrmacs, nivells inicials de colesterol en sang o la mateixa fase de la malaltia), la variació genètica sembla ser el factor estàtic que millor podria explicar les diferències observades en els tractaments.

S'han dut a terme al voltant de setanta-quatre estudis sobre l'efecte de diferents intervencions nutricionals en els nivells de lípids a la sang i la resposta a la dieta de les lipoproteïnes en grups amb diferents variants genètiques. De tots aquests estudis es pot concloure que les variacions genètiques en APOA1, APOA4, APOB i APOE poden contribuir a l'heterogeneïtat en la resposta lipídica a les intervencions dietètiques. Tots aquests gens són regulats directament o indirectament per PPARα i altres receptors nuclears.

Un cas pràctic

Imaginem-nos el cas d'un pacient que té dificultats per a controlar els seus nivells d'LDL malgrat fer exercici i haver provat diversos medicaments sense èxit. Després d'una avaluació nutricional, s'observa que la seva ingesta de greixos és correcta segons les recomanacions generals. Els greixos representen el 30% del total d'energia que ingereix i es reparteixen entre un 5% d'àcids grassos poliinsaturats (PUFA), un 17% d'àcids grassos monoinsaturats i un 7% d'àcids grassos saturats. Aparentment, no hi ha raons per a una intervenció nutricional. Tanmateix, una anàlisi del genoma del pacient mostra que presenta una variant del gen 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa que el fa molt poc sensible als fàrmacs amb estatines, la qual cosa explica el reduït èxit de la intervenció farmacològica. Per tant, la seva opció principal per a millorar els nivells d'àcids grassos és mitjançant canvis en la dieta i l'estil de vida.

Si es continua l'anàlisi d'altres variants genètiques associades al metabolisme lipídic, observem que presenta un polimorfisme del gen APOA1, associat a una correlació positiva entre els nivells d'HDL i la ingesta de PUFA. D'això en podem concloure una primera recomanació: si s'augmenten els nivells de PUFA en la dieta, augmentaran els nivells d'HDL protectors.

Una tercera variant del seu genoma, localitzada en el gen de la lipasa hepàtica, ha estat associada a un augment d'HDL si la ingesta de greixos és menor del 30% del total d'energia. Aquesta informació proporciona una segona recomanació sobre la quantitat de greix total que ha d'ingerir.

Com podem observar en aquest exemple, la nutrigenòmica permet, gràcies al coneixement del genoma individual, fer recomanacions nutricionals no només quantitatives (en l'exemple anterior, la ingesta d'energia provinent de greixos ha de representar menys del 30% de l'energia total ingerida), sinó també qualitatives (recomanació d'augmentar la quantitat d'àcids grassos poliinsaturats en la dieta enfront d'altres tipus de greixos). No obstant això, i encara que és notable l'avenç en la investigació del diagnòstic genètic i en la prevenció de les malalties cardiovasculars per mitjà de la nutrigenòmica, en casos d'informació contradictòria no hi ha un acord sobre el tractament individualitzat que ha de rebre el pacient. Per exemple, un individu pot presentar una variant d'APOE que respongui millor a la suplementació amb àcids grassos omega-3, però també una variant del gen 5-LO que amb dosis elevades d'àcids grassos omega-3 li indueixi un major grau d'inflamació. Des del punt de vista clínic, seria difícil fer una recomanació encertada, i en aquests casos es tendeix a prioritzar les variants sobre les quals hi ha una major prova epidemiològica.

Tanmateix, l'aplicació de la nutrigenòmica basada en pocs i rellevants polimorfismes és certament limitada i està abocada a desaparèixer. La facilitat d'accés a estudis de genoma sencer (*genome wide studies*) obligarà a la integració de la informació provinent de múltiples variants. Encara que actualment no dis-

posem d'aquesta capacitat integrativa, és per descomptat l'aproximació més lògica, ja que ens permetria desenvolupar tractaments nutricionals realment individualitzats.

2.5. Genètica de l'obesitat

El reconeixement de la gran influència que té la genètica en el desenvolupament de l'obesitat ha portat a la investigació dels possibles gens implicats. La finalitat no és només demostrar una relació causal, sinó determinar les possibles connexions amb les vies metabòliques implicades en el control de la massa corporal i la seva distribució respecte a la composició greixosa, així com obtenir una millora en les estratègies de prevenció i de tractament de l'obesitat. S'estima que actualment les diferències genètiques entre individus expliquen (són causa de) entre el 40% i el 70% de les variacions observades en adipositat.

Tenint en compte la predisposició genètica, l'obesitat pot classificar-se en tres categories: monogènica, sindròmica i poligènica.

1) **L'obesitat monogènica** és el resultat de l'alteració d'un sol gen. Encara que des d'un punt de vista fisiològic aquest tipus d'obesitat és fàcil d'explicar, la incidència d'aquesta alteració genètica és massa baixa per a justificar les altes taxes observades en l'actualitat. A partir de diferents estudis han sorgit diversos gens candidats, com ara les mutacions en la leptina (LEP), el receptor de leptina (LEPR), la proopiomelanocortina (POMC), el receptor de melanocortina 4 (MC4R), el PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*), el FTO (*fat mass and obesity associated gene*), la convertasa de prohormones 1 (PC1) i el receptor neurotròpic tipus 2 de tirosina-cinases (NTRK2).

2) **L'obesitat sindròmica** es refereix a l'obesitat associada a altres malalties, com ara el retard mental, les anormalitats específiques d'òrgans, etc. Fins al moment han estat descrites al voltant de vint-i-cinc síndromes genètiques que mostren fenotípicament obesitat. Entre altres, es poden esmentar les síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström i Börjeson-Forsman-Lehmann. Com en el cas de l'obesitat monogènica, la incidència de cadascuna de les síndromes és baixa en comparació de les taxes d'obesitat, i l'etiologia de la malaltia és independent de l'ambient en què està l'individu (no hi ha interacció genètica-ambient, o és pràcticament nul·la).

3) **L'obesitat poligènica** és el resultat de l'alteració de diversos gens. La majoria dels gens candidats a ser causants d'aquesta obesitat es troben a partir d'estudis d'anàlisi àmplia del genoma (GWAS, *genome wide association studies*), però els resultats han mostrat fins ara un modest efecte en l'obesitat dels gens descoberts. L'*Human Obesity Gene Map* identifica al voltant de sis-cents llocs possiblement implicats en l'obesitat. La seva primera edició fou publicada l'any 1996, i en l'última actualització es van incloure cent vint-i-set gens candidats pels quals almenys en un estudi es va observar una associació significativa amb alguna característica d'obesitat. No obstant això, cal tenir en comp-

te que la majoria dels estudis publicats que mostren associacions entre gens i obesitat consideren com a indicador d'obesitat l'índex de massa corporal, amb les limitacions que té aquesta mesura.

Segons estudis d'obesitat monogènica, han sorgit diversos gens candidats com a base per a l'estudi de l'efecte genètic en l'obesitat, i que poden classificar-se en tres grups:

- Els gens relacionats amb la ingesta energètica i la sensació de sacietat (sistema hipotalàmic leptina-melanocortina).
- Els gens relacionats amb situacions d'inflamació (citoquines secretades pel teixit adipós).
- Els gens associats a la diferenciació i el control metabòlic del teixit adipós i la sensibilitat a la insulina. Molts dels gens en els quals hi ha aquestes variants també s'han vist associats a l'obesitat poligènica, detectats mitjançant estudis d'associació a genoma complet, o GWAS.

1) Variants associades al sistema hipotalàmic leptina-melanocortina

Aproximadament onze gens diferents relacionats amb aquest sistema han estat associats a causes d'obesitat monogènica (al voltant d'un 5% de totes les causes d'obesitat severa o poligènica). El seu principal efecte sembla que està relacionat amb les sensacions de gana i de sacietat.

L'any 1994 es va identificar el gen que codifica la leptina i la mutació responsable de l'obesitat massiva i hiperfàgia que caracteritza els ratolins ob/ob, la qual cosa dona com a resultat entre una baixa i una nul·la producció de leptina. L'administració exògena de leptina humana recombinant a humans que puguin presentar aquesta mutació tendeix a reduir substancialment el pes corporal i la ingesta en pacients homozigots. Tanmateix, l'efectivitat del tractament tendeix a disminuir amb el temps, possiblement per una reacció immunitària en contra de la leptina administrada exògenament. En relació amb el gen receptor de la leptina, s'han observat insercions, canvis d'aminoàcids o presència de codons prematurs de terme, que podrien ser responsables de l'obesitat monogènica de fins al 3% dels obesos mòrbids.

L'MC4R, un receptor de tres-cents trenta-dos aminoàcids codificat per un sol exó en el cromosoma 18q22, s'expressa principalment en el cervell. Cinc tipus de mutacions han estat observades en aquest gen, que poden donar lloc a:

- receptors no funcionals,
- receptors mutants atrapats en el citosol,
- receptors amb defectes en els llocs d'unió,
- defectes en la transmissió del senyal, i
- altres defectes desconeguts.

Sistema hipotalàmic leptina-melanocortina i el seu efecte en la regulació de la sacietat

El control de l'homeòstasi energètica és el resultat de la integració de senyals del teixit adipós (leptina), les cèl·lules β del pàncrees (insulina) i diversos pèptids gastrointestinals de sacietat (GLP-1, GIP, PYY i CCK, entre altres), així com d'estimuladors de la gana (grelina). Cadascun d'aquests senyals està integrat en el cervell i dona com a resultat una regulació en la ingesta d'aliments, la despesa energètica i l'estatus neuroendocrí, entre altres. La leptina és una hormona que circula en plasma en una concentració proporcional al greix corporal, travessa la barrera hematoencefàlica i interactua amb el receptor específic en neurones hipotalàmiques, actuant com un senyal indicador de les reserves energètiques.

Més de cent variants han estat detectades en humans (essent rs17782313, rs17700633, rs12970134, rs477181, rs502933 i rs4450508 les sis més freqüents), de les quals el 50% mostren problemes de funcionalitat del receptor *in vitro*. Tanmateix, els defectes en MC4R tenen una prevalença molt baixa en la població (entre un 0,5% i un 5,8%).

2) Variants associades a situacions d'inflamació crònica subclínica

La inflamació crònica subclínica afecta diverses malalties, com l'obesitat, en les quals el teixit adipós mostra una influència inflamatòria en el cos. Les citocines proinflamatòries poden mediar en diversos canvis fisiològics, com ara insensibilitat a la insulina, hiperlipèmia, pèrdua proteica muscular i estrès oxidatiu, entre altres. Hi ha certa evidència que els nivells de producció de citocines en cada individu poden estar altament relacionats amb diferències en determinats polimorfismes, i que, a més, determinats nutrients (àcids grassos poliinsaturats i antioxidants) tenen un efecte modulador en l'expressió d'aquests polimorfismes.

Una de les primeres indicacions de l'efecte de la genètica en marcadors d'inflamació va sorgir en experiments *in vitro* per mitjà de la diferència en la síntesi de mediadors de la inflamació sobre la producció de TNF α a partir de cèl·lules perifèriques mononuclears de pacients sans i malalts. Altres estudis posteriors van demostrar que les diferències en SNP a les regions promotores per TNF i linfoxina α estaven associades a una producció diferencial de TNF α . Un resum d'aquestes variants es mostra a la taula 1. També s'han descobert polimorfismes en factors intracel·lulars d'inflamació com l'NF κ B, factor de resposta a dany oxidatiu, en la formació de leucotriens per modificacions en 5-lipoxigenasa i en les defenses antioxidants, com la superòxid dismutasa i glutatí peroxidasa-1, entre altres.

Taula 1. SNP en gens de citocines i genotips associats a nivells alterats de producció de citocines.

Gen i localització del polimorfisme a la regió promotora	Base canviada involucrada en la creació de la variant al·lèlica	Genotip resultant associat a un increment en la producció de citocines o a una alteració clínica
Citocines proinflamatòries TNF α -308 LT α +252 IL-1 β -511 IL-6-174	G \rightarrow A (TNF1 \rightarrow TNF2) G \rightarrow A (TNFB1 \rightarrow TNFB2) C \rightarrow T C \rightarrow G	AI·lel A (TNF2) AA (TNFB2:2) CT o TT AI·lel G
Citocines antiinflamatòries IL-10-1082 TGF-1 β +915 (Arg25-Pro)	A \rightarrow G G \rightarrow C	GG GG

Entre les possibles variants associades a la inflamació i a l'obesitat, el polimorfisme en el gen del TNF α (loci 6p21.3, -308 GàA, rs1800629) ha estat relacionat a un increment en els valors d'IMC, amb la relació cintura-maluc i amb el diàmetre abdominal sagital. Aquest mateix al·lel mostra en un altre estudi

un increment en els nivells plasmàtics de cortisol matutí, així com un augment en la secreció postprandial de cortisol. En relació amb altres paràmetres relacionats amb la inflamació, també s'han observat modificacions en l'enzim convertidor d'angiotensina, ACE (inserció/deleció en l'intron 16), la qual pot contribuir considerablement a la variabilitat observada en els nivells d'ACE en plasma, associant-se a un percentatge elevat de greix corporal en adults. A més, en individus japonesos, el polimorfisme -240 AàT (rs4291) ha mostrat una correlació amb els valors d'IMC, essent l'al·lel T el que mostra més protecció contra l'obesitat.

3) Variants associades a la diferenciació i el control metabòlic del teixit adipós i a la sensibilitat a la insulina

Entre les variants associades al teixit adipós i a la sensibilitat a la insulina, les modificacions en PPAR γ han estat de les més estudiades i les més ben relacionades amb el desenvolupament d'obesitat i la seva interacció amb factors ambientals, principalment la ingesta de greixos. El gen del PPAR γ codifica un factor de transcripció (PPAR γ 2) que controla l'expressió de gens involucrats en la diferenciació adipositària, l'emmagatzematge de greix i la sensibilitat a la insulina. Fins avui han estat identificades, amb poca freqüència, una variant comuna (Pro12Ala) i setze mutacions. La freqüència del polimorfisme Pro12Ala pot variar entre el 2% i el 25% de la població depenent de l'ètnia. Els individus que tenen aquest polimorfisme mostren una afinitat baixa del PPAR γ cap a l'ADN, així com una activitat transcriptacional alterada en diversos gens diana.

D'altra banda, el gen INSIG2 expressat de manera ubíqua, però que durant la diferenciació adipositària té una expressió marcadament elevada, codifica una proteïna de membrana del reticle endoplasmàtic que regula el processament de les proteïnes responsables de la síntesi d'àcids graus i de l'adipogènesi. La variant rs7566605 s'ha associat a un increment en l'IMC, i específicament els carregadors de la variant C que siguin físicament inactius mostren valors d'IMC d'1 kg/m² major que els físicament inactius, que tenen la variant G.

Finalment, els polimorfismes en el gen FTO (*fat mass and obesity associated gene*), identificat a partir de GWA, sembla que és un dels gens més prometedors per a determinar la susceptibilitat a l'obesitat. L'FTO codifica una demetilasa d'àcid nucleic dependent de 2-oxoglutarat, que aparentment té alguna funció específica en la reparació d'ADN i d'ARN. S'expressa en diversos teixits, incloent el teixit adipós, els illots pancreàtics, el teixit muscular i el cervell (incloent regions hipotalàmiques). La variant més estudiada en diverses poblacions ha estat la rs9939609, que s'ha associat a nivells elevats de pes corporal i un major risc d'obesitat.

2.5.1. L'obesitat com un fenotip dinàmic no estàtic

L'obesitat és una malaltia complexa resultat del desajustament entre ingesta i despesa energètica, i amb una excessiva acumulació de dipòsits de greix.

Aquest greix és difícil de mesurar directament i els mètodes indirectes de mesurament no solen estar a l'abast de tota la població. En aquest sentit, s'ha utilitzat àmpliament l'índex de massa corporal (IMC) –pes de l'individu en quilograms dividit per l'alçada en metres al quadrat– com una mesura fàcil per a classificar l'estat nutricional en estudis poblacionals. Segons aquest paràmetre, l'Organització Mundial de la Salut va definir l'obesitat com un IMC superior a 30 kg/m², mostrant una alta sensibilitat (0,90 en homes i 0,95 en dones) per a predir excessos en greix corporal. Tanmateix, l'especificitat per a aquest fenotip és molt baixa (0,56 i 0,49, respectivament), és a dir, que no correlaciona adequadament amb els mesuraments de percentatge de greix corporal, per la qual cosa molts dels estudis genètics relacionats amb l'obesitat que inclouen només mesuraments d'IMC poden donar associacions errònies entre la relació genotip-fenotip.

La regulació del pes corporal i la ingesta energètica és difícil de destriar en individus que estan en equilibri energètic, és a dir, amb un pes estable. En canvi, seria més important definir i utilitzar fenotips dinàmics de resposta a la ingesta, despesa i partició energètica (la manera com l'individu administra l'energia), que no pas fenotips estàtics com ara la composició corporal. En aquest sentit, es planteja el mesurament de dos fenotips relacionats amb:

- el desequilibri en sensacions de sacietat (fenotip amb alta ingesta energètica), i
- la baixa despesa energètica (fenotip estalviador o de taxa metabòlica baixa).

La idea d'un **genotip estalviador** fou proposada fa més de cinquanta anys per James V. Neel, i descriu l'ésser humà actual com un ésser excepcionalment eficient en la ingesta i la utilització dels aliments. Segons aquest concepte, la majoria de les malalties actuals, incloent l'obesitat, són fruit de la discordança entre el medi ambient i la nostra adaptabilitat genètica evolutiva a aquest. És a dir, que la nostra informació genètica està més adaptada a viure sota circumstàncies d'escassetat d'aliments i d'elevada activitat física que d'alta disponibilitat d'aliments, baixa activitat física i canvis en els ritmes circadians (aspecte que es tindrà en compte més endavant), tal com ocorre en l'actualitat. Aquesta predisposició es veu clarament accentuada pel gran increment de l'esperança de vida, desenvolupat principalment pels avenços mèdics i no per adaptacions genètiques que induïxin a un augment en la capacitat de vida màxima.

La relativa baixa velocitat de l'evolució genètica queda en evidència, des d'un punt de vista molecular, pel fet que els humans i els ximpanzés –la divergència dels quals va succeir fa set milions d'anys– només difereixen genèticament en un 1,6%. La hipòtesi del gen estalviador implica que les bases genètiques de l'obesitat, per exemple, no estan en mutacions genètiques recents, sinó més aviat en la conservació de versions ancestrals de gens rellevants implicats en la metabolització i en l'ús d'energia. Amb la qual cosa, les modificacions observades actualment poden estar evolutivament més relacionades amb adaptacions als estils de vida actuals, i a individus resistents a l'efecte del medi ambient, que no pas a susceptibilitats genètiques a certes patologies com l'obesitat. La variació produiria efectes protectors, mentre que la no variació genètica produiria una major susceptibilitat a l'obesitat a causa d'una baixa adaptació al medi ambient actual. L'estratègia de determinació de gens susceptibles a l'obesitat, segons aquesta hipòtesi, hauria d'estar encaminada a destriar gens comuns d'origen ancestral implicats en el metabolisme estalviador i en com la variació en aquests provoca protecció.

Si aquesta hipòtesi és certa, els gens implicats en el metabolisme estalviador haurien de regular les dues principals fonts d'energia dels humans: el glucogen i els triglicèrids. El cos humà té una capacitat mitjana d'emmagatzemar al voltant de 900 kcal en forma de glucogen i 120.000 kcal en forma de triglicèrids. La pregunta és inevitable: per què l'evolució ha decidit emmagatzemar tan poca energia, insuficient per a sobreviure un dia sense ingesta energètica, en forma de carbohidrats? Una possible explicació és que part del glucogen emmagatzemat en el fetge està destinat principalment a proveir glucosa al cervell i als glòbuls vermells; en canvi, en situacions d'activitat física, el substrat preferible per al múscul serien els àcids grassos. De fet, l'entrenament físic provoca canvis en l'expressió de gens relacionats amb el metabolisme energètic en el múscul, amb un increment en la síntesi d'enzims implicats en la β -oxidació. Això fa suposar que durant períodes d'alta disponibilitat energètica s'afavoreix la síntesi de triglicèrids i s'utilitza preferentment la glucosa com a font d'energia; i en contraposició, en períodes de restricció energètica s'indueix la conservació de glucogen i l'oxidació de greixos com a font principal d'energia.

Tot i que hi ha poca informació en aquest sentit, alguns gens candidats activats durant la deprivació energètica i l'activitat física, com ara la quinasa de piruvat, la deshidrogenasa 4, les hexoquinases, la GLUT4, la carnitina palmitoyltransferasa 1, les proteïnes desacoplants (UCP) i la PGC1 α , entre altres, podrien donar alguna idea dels gens ancestrals que influeixen en la nostra evolució estalviadora. El tractament segons aquesta hipòtesi no dista gaire de les recomanacions nutricionals actuals, és a dir, restringir la ingesta d'energia i propiciar-ne la despesa mitjançant activitats físiques.

2.5.2. Cronobiologia i obesitat

El sistema circadià té una gran influència en les pertorbacions metabòliques. La majoria de les hipòtesis apunten a una desincronització interna dels ritmes circadians implicats en el metabolisme. La feina per torns, la privació del son i l'exposició a la llum brillant durant la nit s'han relacionat amb un augment de l'adipositat i el predomini de la síndrome metabòlica. Estudis epidemiològics demostren que la feina nocturna està associat a l'obesitat, la hipertriglicèridèmia, els baixos nivells d'HDL, l'obesitat abdominal, la diabetis i les malalties cardiovasculars. Addicionalment, s'observa que les persones que dormen menys tenen nivells significativament reduïts de leptina i incrementats de grelina.

El sistema de control del ritme circadià en mamífers està format per una xarxa de generació i de sincronització jeràrquica de senyals ajustats al medi ambient; el formen un marcapassos central, localitzat al nucli supraquiasmàtic de l'hipotàlem, i diversos rellotges perifèrics. A més del nucli supraquiasmàtic s'han assenyalat altres àrees cerebrals com a marcapassos del ritme circadià, entre elles el bulb olfactori i retinià. Relacionats amb l'obesitat s'han descrit diversos rellotges circadians perifèrics (fora del sistema nerviós central), com ara el cor, el pulmó, el fetge, l'intestí i el teixit adipós. Un exemple:

L'adaptació a la disponibilitat d'aliments

En temps de restricció energètica, l'organisme tendeix a adaptar el ritme circadià al moment del dia amb més disponibilitat d'aliments; mentre que en ambients d'alta disponibilitat d'aliments, sembla que és la llum el senyal dominant per a la sincronització.

Des d'un punt de vista molecular, els rellotges circadians estan formats per un conjunt de proteïnes que generen oscil·lacions rítmiques mitjançant bucles de retroalimentació positius i negatius de control transcripcional i translacional.

2.5.3. Funcionament molecular del sistema circadià en mamífers

El mecanisme molecular del rellotge circadià central i dels oscil·ladors circadians perifèrics involucra la interacció de senyals positius i negatius que regulen la transcripció rítmica dels gens rellotge. En els mamífers s'han descrit almenys nou gens rellotge, anomenats Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Clock, Bmal1, Ckle i Rev-Erb. La regulació d'aquests gens es dona per mitjà de dues nanses d'activació/repressió transcripcional. La nansa de senyals positius està controlada pels gens Clock i Bmal1, mentre que la nansa negativa pels gens Per i Cry. A l'inici del dia circadià (primeres hores del matí) l'heterodímer que formen les proteïnes CLOCK:BMAL1 s'uneix a seqüències reguladores, conegudes com a caixes E, i activa la transcripció dels gens Per i Cry. Els missatgers d'aquests gens són traduïts a les seves proteïnes corresponents (PER i CRY) en el citosol. Cap a la meitat del dia circadià (començament de la nit) les proteïnes PER i CRY s'associen i formen heterodímers (PER:CRY) que es fosforilen per l'enzim CKI per a després ser translocats al nucli, on s'acumulen. Els heterodímers PER:CRY segresten els heterodímers CLOCK:BMAL1, interferint-ne

la unió al lloc promotor dels gens *Per* i *Cry*. Addicionalment, la transmissió de la informació circadiana generada al sistema nerviós central pot ser transmesa a la resta de l'organisme per via neuroendocrina, per exemple, per l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal mitjançant la secreció de glucocorticoides.

Figura 2. El rellotge circadià i els gens involucrats

Font: Nitramus, treball propi, CC BY-SA 3.0. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7836804>

L'expressió rítmica dels gens circadians (per exemple, el gen *CLOCK*) no només existeix en el cervell, sinó també en altres teixits com l'adipós. Algunes hipòtesis suggereixen que una forma evolutiva de l'organisme per a preparar-se per a l'hivern consisteix a augmentar els dipòsits de greix durant l'estiu, augment regulat principalment per la quantitat de llum diürna en època estival, de manera que s'indueix un estat d'insulinorresistència que prepara el nostre cos per a períodes de privació d'aliments que mai no arriben a causa de l'excés de llum nocturna durant l'hivern. En un altre context, l'excés d'ingesta energètica provoca un desajustament progressiu en la comunicació de diversos senyals de sacietat (per exemple, la sincronicitat entre leptina-grelina i l'alliberament d'NPY a l'hipotàlem), la qual cosa modifica la durada i les freqüències de la seva ritmicitat.

S'han descrit recentment els aspectes genètics que poden alterar la cronobiologia en ratolins mutats en els gens *Clock* i *Bmal1*, els quals mostren obesitat, hiperfàgia i metabolisme glucídic i lipídic alterat. En humans, diversos estudis han relacionat mutacions en els gens *Clock* i *Bmal1*, els quals mostren una alta correlació amb l'obesitat (taula 2). Altres gens relacionats que tenen a veure amb el metabolisme i la utilització d'energia-nutrients, per exemple els gens que codifiquen per als enzims (colesterol 7-hidroxilasa, *PEPCK*, glucogen sintasa, glucogen fosforilasa i factors de transcripció que governen en el metabolisme d'àcids grassos -*PPAR γ* -), presenten patrons d'expressió circadiana. L'expressió d'alguns d'aquests últims gens (com el *PPAR γ*) mostra certa activitat moduladora per l'expressió dels gens *Bmal1*.

Taula 2. Gens associats a l'obesitat.

Gen	Referència SNP	Al·lel menor o freqüència haplotip	Resultat
Clock	rs1801260 3111T/C	C:53	No s'observen diferències significatives entre la freqüència d'obesitat, però sembla que tendeix a predisposar a índexs de massa corporal més alts.
	rs1554483 C/G rs6843722 A/C rs6850524 G/C rs4864548 G/A Haplotip: rs1554483/rs4864548 CG/GA	G:43 C:41 C:34 A:43	Els quatre SNP mostren diferències significatives entre els individus normals i amb sobrepès/obesitat. L'haplotip rs1554483/rs4864548 va ser associat a un increment del risc 1,8 d'obesitat.

Gen	Referència SNP	Al·lel menor o freqüència haplotip	Resultat
Bmal	Haplotips rs7950226/rs11022775 rs6486121/rs3789327/rs969485		Cinquanta-nou SNP van ser identificats en aquest gen; tanmateix, només dos haplotips van mostrar associació amb un increment en risc de diabetis tipus 2 i d'hipertensió.

En l'actualitat no hi ha informació sobre els tractaments més efectius en relació amb les diferències en genotip observades. No obstant això, és possible que determinats canvis en els hàbits dietètics i els estils de vida, com ara la reducció en la ingesta de carbohidrats a la nit, l'augment de les hores de son o el maneig preventiu de l'estrès, puguin mostrar algun efecte sobre la predisposició d'aquests gens a l'obesitat.

2.6. Nutrigenòmica en la prevenció i en el tractament de l'obesitat

Les investigacions basades en el genotipat es duen a terme amb la finalitat de prescriure un tractament personalitzat, en el qual es considerin factors d'interacció entre gens, estils de vida i medi ambient. Tanmateix, la informació que hi ha de moment impedeix fer recomanacions específiques en cada cas o individu.

Un dels gens més estudiats en relació amb la seva interacció entre els components dietaris i adipositat és el PPAR γ , específicament la variació en el Pro12Ala. La majoria dels estudis s'han basat en l'efecte de la ingesta de greix i la interacció amb els factors de transcripció del PPAR γ , a causa que els àcids grassos lliures són els seus agonistes naturals. De manera general, s'observa que els individus que mostren la variant Pro12Ala quan ingereixen dietes altes en greix tenen índexs d'obesitat elevats, i que a una major relació d'ingesta de greixos poliinsaturats i saturats s'observen menors índexs d'obesitat i menors nivells d'insulina.

Quant a la interacció entre gens i activitat física, el gen de la FTO associat al control de la despesa energètica, específicament la variant de risc en el polimorfisme rs9939609 (en comparació de la variant TT), mostra nivells elevats d'IMC, greix corporal i circumferència de cintura major en adolescents que no compleixen l'activitat física diària recomanada. D'altra banda, l'al·lel A en la variant genètica rs8050136, associada amb un major IMC, mostra més pèrdua de pes corporal després d'un programa d'intervenció d'activitat física en comparació dels subjectes CC.

Tenint en compte la informació obtinguda a partir d'estudis nutrigenètics, nutrigenòmics i epigenètics, en el futur podria ser factible una intervenció nutricional personalitzada.

Actualment sembla una visió optimista, però els avenços en el desenvolupament de mètodes de genotipat més accessibles i econòmics posaran aquests coneixements a disposició del públic general. De moment, la millor teràpia sembla que està enfocada a la modificació dels hàbits dietètics i al nivell d'activitat física, però en el futur s'espera optimitzar l'efectivitat dels tractaments basats en la informació genètica individual.

3. Nutrigenòmica i esport

La principal aplicació de la nutrigenòmica en l'optimització de la pràctica esportiva és resultat de la determinació de les potencials interaccions de tots els polimorfismes amb els diferents factors ambientals, concretament **l'entrenament i la nutrició**. Un exemple:

L'alimentació de l'atleta

Un atleta amb la variant menys eficient de la SOD2 (implicada en la reducció de l'estrès oxidatiu produït després de l'entrenament) haurà de consumir una major quantitat d'antioxidants en la dieta per a evitar l'augment del risc de determinats tipus de càncers proporcionat pel seu genotip particular.

A continuació, en la taula 3 es presenta una sèrie de polimorfismes per als quals es coneix una interacció amb diferents factors ambientals (tant en el pla d'entrenament com de nutrició), i per tant potencialment útils a l'hora de dissenyar una estratègia d'entrenament i nutrició personalitzada que ens permeti optimitzar el rendiment esportiu.

Taula 3. Alguns polimorfismes d'interès per al manteniment de la salut en general, i per a la pràctica esportiva en particular, per als quals es coneix una interacció amb diferents factors ambientals/nutricionals.

Gen i polimorfisme	Descripció	Interacció
ACE (I/D)	Intervé en la regulació de la pressió arterial i l'equilibri d'electròlits.	La variant D pot augmentar la sensibilitat als carbohidrats refinats i provocar una reduïda sensibilitat a la insulina. Aquest efecte es redueix amb l'exercici regular.
ADRB2 (Gln27Glu)	Receptor per a les hormones estimulants naturals catecolamines epinefrina (adrenalina) i norepinefrina. Involucrats en la mobilització del greix, els nivells de glucosa en sang i la vasodilatació.	L'al·lel Gly16 està associat a un augment de pes després d'una dieta, sobretot quan hi ha una ingesta elevada de greixos saturats. Poden beneficiar-se d'una major intensitat d'exercici per a la pèrdua de greix.
ADRB2 (Arg16Gly)	Receptor per a les hormones estimulants naturals catecolamines epinefrina (adrenalina) i norepinefrina. Involucrats en la mobilització del greix, els nivells de glucosa en sang i la vasodilatació.	La variant Glu27 contribueix a una major sensibilitat als carbohidrats refinats i a un augment de l'acumulació de greix visceral, especialment en les dones. Una major intensitat de l'exercici augmenta la pèrdua de greix.
ADRB3 (Arg64Trp)	Els receptors Beta (3) adrenèrgics tenen un paper clau en el metabolisme energètic, que està involucrat en la regulació de la lipòlisi (descomposició dels greixos) i la termogènesi (procés de generació de calor utilitzant greix per a obtenir energia).	La variant Arg64 està associada a una lipòlisi reduïda i per tant a un major índex de massa corporal quan augmenta la ingesta d'energia, especialment dels greixos. Els individus amb l'al·lel Arg tenen una sensibilitat reduïda a l'exercici i pot caldre fer un exercici més intens.
APOA2 (C/T)	L'apolipoproteïna A-II és un dels components de les partícules d'HDL.	Major sensibilitat als greixos saturats: en dietes altes en aquests greixos, l'IMC és significativament major en els individus homozigots CC.
CYP1A2 (G/A)	Aquest citocrom està involucrat en el metabolisme de xenobiòtics en el cos (detoxificació fase I), representant entre un 10% i un 15% de l'activitat citocrom P450 del fetge. Està involucrat en el metabolisme de metilxantines com la cafeïna i la teofilina.	El risc individual que aporta la cafeïna a patir una pressió arterial alta i un atac al cor està modulats per una variant del gen CYP1A2. Segons el genotip individual del gen CYP1A2, es recomanaran uns nivells de cafeïna majors o menors.

Gen i polimorfisme	Descripció	Interacció
FABP2 (Ala/Thr)	La proteïna està implicada en l'absorció i el transport de tots dos àcids grassos saturats i insaturats.	L'al·lel Thr està associat a un augment de la sensibilitat als greixos saturats i a carbohidrats refinats.
FTO (A/T)	La proteïna FTO està associada a la massa grassa i a l'obesitat en adults i infants. La seva funció encara no ha estat determinada amb exactitud, tot i que se sap que el gen és particularment actiu a les àrees del cervell associades a la conducta alimentària.	L'al·lel A està associat a un augment significatiu de la sensibilitat als greixos. Els portadors d'aquest al·lel poden beneficiar-se d'un augment dels nivells i de la intensitat de l'activitat física.
GST (+/null)	Les glutatión S-transferases (GSTs) són una família d'isoenzims que participen en la fase II del procés de detoxificació, al catalitzar la conjugació de diferents substrats xenobiòtics amb la forma reduïda del glutatión (GSH), per a la seva eliminació posterior.	Mutacions <i>null</i> (delecions) d'aquest tipus de gens s'han relacionat amb un augment en la probabilitat de diversos càncers, a causa d'una major susceptibilitat a les toxines ambientals i carcinògens. La ingesta d'activadors de la fase II (com els sulforafans de les crucíferes) disminueix aquest risc en aquests genotips <i>null</i> .
MTHFR (C677T)	La proteïna generada pel gen MTHFR és l'encarregada de sintetitzar 5-metil tetrahidrofolat (conegut com FH4, és la forma predominant de folat en circulació i el principal donador de grups metil en la metilació de l'ADN), a partir de 5,10 metilè-tetrahidrofolat.	El canvi C677T (ala-val) genera una variant termolàbil de la MTHFR, que presenta una reducció de fins a un 50% de l'activitat específica de la MTHFR. Els individus TT/CT tenen, per tant, uns requeriments de folat dietari majors per a compensar-ne l'efecte.
PPARG (Pro/Ala)	És un receptor nuclear important en la formació i el desenvolupament dels adipòcits.	L'al·lel Pro és més sensible als efectes negatius dels greixos i els hidrats de carboni refinats en la dieta i a un estil de vida sedentari. També està afectat per la proporció de PUFA o MUFA en la dieta.
SOD2 (T/C-Val16Ala)	El gen SOD2 codifica una proteïna de la matriu mitocondrial que forma un homotetràmer i s'uneix a un ió manganès per subunitat (també coneguda com MnSOD). Aquesta proteïna transforma superòxid tòxic, un subproducte de la cadena de transport d'electrons mitocondrial, en peròxid d'hidrogen i oxigen diatòmic, protegint així contra l'estrès oxidatiu.	Una valina en el codó 16 redueix l'activitat de l'enzim, i per tant condueix a un augment de l'estrès oxidatiu, la qual cosa pot suposar un augment del risc de certs tipus de càncer, com el de mama o pròstata, però només quan els nivells d'antioxidants en la dieta són baixos.
TCF7L2 (C/T)	Factor de transcripció implicat en l'homeòstasi de la glucosa en sang.	L'al·lel T s'associa a un augment de la sensibilitat a la ingesta de greixos, especialment als greixos saturats. L'augment de la intensitat de l'exercici és més beneficiós per a aquest al·lel.
VDR (T/t-Taql)	El gen VDR codifica per a un receptor nuclear que, després de la seva unió amb el seu lligant, la vitamina D, forma un heterodímer amb el receptor X retinoide i s'uneix a l'element de resposta a hormones (HRE) en l'ADN, la qual cosa origina l'expressió o la transrepressió de determinats gens (és a dir, modula l'activitat gènica).	Encara que en general les dones amb ingestes elevades de cafeïna presenten taxes significativament més altes de pèrdua òssia en la columna vertebral que les d'ingestes baixes, les dones amb el genotip TT en el polimorfisme Taql del VDR tenen taxes de pèrdua fins a vuit vegades major que les dones amb el genotip TT, quan el consum de cafeïna és >300 mg/d.

L'ús del perfil genètic individual per a establir recomanacions nutricionals i d'exercici personalitzades ja té prou grau de prova científica per a considerar-se en la pràctica esportiva, de manera que, juntament amb l'avaluació rutinària de diverses dades biològiques (com ara alçada, pes, sexe, origen ètnic, antecedents clínics, etc.), és evident que el genotip també s'hauria d'incloure en la formulació d'un assessorament esportiu personalitzat. De fet, diferents estudis han descrit efectes positius de l'assessorament nutrigenòmic tant en hàbits de salut com en el control del pes a mitjà i llarg termini.

Lectures recomanades

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, pàg. 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, pàg. 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, pàg. 29).

4. Ús de tests genètics en la pràctica nutricional

La nutrigenètica estudia la influència de les diferents variants genètiques individuals en la interacció entre dieta i estat de salut. És una variació nutricional del paper clàssic que la genètica ha exercit en la determinació del risc de patir una determinada malaltia genètica, ja que se centra en la detecció de variants genètiques que influeixen en el risc de patir determinades malalties relacionades amb la dieta. L'estudi dels polimorfismes genètics del genoma humà ha deixat clar que aquests són determinants a l'hora d'establir els requeriments nutricionals individuals.

Per exemple, el gen de la metil-tetrahidrofolat reductasa (MTHFR) presenta dos possibles nucleòtids en la posició sis-cents setanta-set de la seqüència nucleotídica, una citosina (C) o una timina (T), la qual cosa dona lloc a dues possibles versions de la proteïna, una amb l'aminoàcid alanina, i l'altra amb l'aminoàcid valina, respectivament. S'ha observat que en les persones que tenen variant T en les dues còpies del gen (homozigots TT), l'enzim MTHFR és termolàbil (es destrueix fàcilment amb la calor corporal) i té, per tant, una activitat significativament menor que en les persones amb dues variants C (homozigots CC) o amb una variant C i una T (heterozigots CT). Com que aquest enzim és vital per a reduir els nivells d'homocisteïna (una molècula associada al risc de malalties cardiovasculars), aquests individus, que constitueixen el 20-40% de la població europea, presenten habitualment alts nivells d'aquesta molècula amb el consegüent augment del risc cardiovascular. La manca d'activitat enzimàtica pot compensar-se amb la presència d'àcid fòlic en la dieta, per la qual cosa els individus homozigots TT (individus amb la variant termolàbil de l'enzim MTHFR) que fan una dieta rica en àcid fòlic (vitamina B9) tenen uns nivells d'homocisteïna en plasma similars als individus amb la variant normal del gen, disminuint així el seu risc cardiovascular.

Aquest últim punt és clau per a entendre, comprendre i utilitzar tests genètics en la consulta nutricional: una variant genètica útil en nutrigenòmica és aquella la contribució al risc de desenvolupar una malaltia de la qual depèn de l'ambient nutricional en què estigui. Per exemple, en el cas del gen MTHFR, individus amb un genotip TT tenen més risc de desenvolupar problemes cardiovasculars, però aquest major risc es pot reduir si la ingesta d'àcid fòlic és elevada (figura 3).

Figura 3. Interacció gens-nutrients

La contribució al risc a desenvolupar una malaltia d'un genotip concret (RR) depèn en moltes ocasions de l'ambient (per exemple, la nutrició) en el qual es desenvolupa aquesta variant. Aquest tipus d'interacció gen-nutrient és el que més interessa a l'hora de realitzar recomanacions personalitzades basades en la genètica. En el gràfic podem observar que, donant valors alts d'àcid fòlic a portadors de l'al·lel R (R/R i NR/R), el risc que aporten aquestes variants passa de ser significativament major que el del genotip NR/NR a ser pràcticament igual (reduït).

Lectura recomanada

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

Així, la nutrigenòmica aconseguix en nutrició les «3 P» que també es busquen en medicina:

- **Preventiva**, perquè la millor estratègia nutricional es dissenya a partir d'aquella que minimitza els riscos a desenvolupar malalties, abans que apareguin.
- **Personalitzada**, perquè la recomanació es fa per a una persona en concret, en funció del seu genotip individual.
- **Precisa**, perquè si a més de la informació de la interacció gen-nutrient tenim dades d'intervencions nutricionals segons el genotip, podem arribar fins i tot a precisar la quantitat d'un nutrient o de nutrients que pot reduir un risc al màxim: en el cas de l'àcid fòlic de l'exemple anterior, mitjançant estudis d'intervenció per genotip s'ha estimat que la quantitat òptima d'àcid fòlic per a individus TT és de 800 µg/dia (enfront dels 400 µg/dia de la ingesta diària recomanada general).

De tot el que s'ha dit podem entendre que encara que el nostre genoma no canvia, i podria semblar que estem «condemnat» a una destinació genètica, sí que mitjançant canvis de factors ambientals, com ara la nutrició o l'estil de vida, podem arribar a canviar el risc al que contribueixen aquestes variants: són les dietes «personalitzades».

La nutrigenòmica ens permet arribar a la nutrició de les «3 P»:

- Preventiva, perquè està orientada a reduir el risc de patir una malaltia, abans que aparegui.
- Personalitzada, perquè la recomanació es fa a una persona en concret, segons el seu genotip individual.
- Precisa, perquè permet precisar millors IDR (ingesta diària recomanada) segons el genotip individual.

4.1. Les dietes personalitzades

Durant els últims anys s'ha estès el concepte de dietes personalitzades com la solució als trastorns de la salut derivats d'una mala alimentació, però en què consisteixen aquestes dietes exactament? El concepte de nutrició personalitzada consisteix bàsicament a saber adaptar l'alimentació a les necessitats individuals.

Fins ara, els consells nutricionals s'han donat en funció del coneixement experimental –si es proporciona un producte X (per exemple, suplement de greixos omega-3) a un grup de persones i s'observa que la major part millora la salut (per exemple, millora la salut cardiovascular), es conclou que el producte X ha de recomanar-se a tota la població–, en lloc d'estar basats en la nutrigenòmica. La nutrigenòmica, tanmateix, se sustenta en dos punts clau:

- La recerca de variants genètiques específiques que ajudin a determinar el risc d'una persona a patir un determinat trastorn, com pot ser l'obesitat, les malalties cardiovasculars o la diabetis.
- La recerca de nutrients específics que interaccionin amb les causes genètiques de la malaltia, tot disminuint-ne la contribució al risc (ja que moltes vegades compensen l'efecte negatiu que la variant genètica de risc té sobre els mecanismes moleculars del nostre organisme), per així poder fer recomanacions nutricionals personalitzades que disminueixin el risc particular d'un individu o, en el cas que la persona ja pateixi un trastorn de la salut, que pugui atenuar i fins i tot eradicar el problema que afecta al pacient.

De moment, el nombre de variants genètiques conegudes que causen alteracions del metabolisme són només uns centenars, encara que segurament n'hi haurà milers. Pràcticament en totes, els efectes es coneixen únicament de manera individual. És a dir, es desconeix si aquestes diferents variants genètiques interaccionen entre si, alterant el seu efecte en funció d'altres variants del genoma. Queda, per tant, un llarg camí per a recórrer, i el coneixement de com els aliments (i l'ambient en general) interaccionen amb el nostre genoma i determinen la diferència entre salut i malaltia és avui dia, i serà per diverses dècades, un dels temes candents de la investigació en nutrigenòmica.

Resum

- Les malalties relacionades amb l'alimentació són actualment la major causa de mortalitat en societats industrialitzades, però poden evitar-se en gran part per mitjà d'una adequada nutrició.
- Tanmateix, la variació genètica que hi ha entre els éssers humans determina que no existeixi una intervenció nutricional idònia per a tothom. Aquesta mateixa variació genètica determina no només el risc individual a patir malalties, sinó també amb quins nutrients es pot reduir el risc.
- La nutrigenètica/nutrigenòmica pretén proporcionar recomanacions nutricionals personalitzades en funció del genoma individual, per a així reduir el risc de malalties, o bé augmentar la probabilitat d'èxit d'una intervenció nutricional concreta.
- L'ús del perfil genètic individual per a establir recomanacions nutricionals i d'exercici personalitzades que beneficiaran tant el rendiment esportiu com l'estat de salut de la persona ja té un grau de prova científica suficient per a considerar-se en la pràctica esportiva, de manera que, juntament amb l'avaluació rutinària de diverses dades biològiques (com alçada, pes, sexe, origen ètnic, antecedents clínics, etc.), és evident que el genotip també hauria d'incloure's en les proves rutinàries per a la formulació d'un assessorament esportiu personalitzat.
- Les bases moleculars de la interacció gens enfront de nutrients han estat establertes més enllà de qualsevol debat raonable per nombrosos exemples, com en el cas de la fenilcetonúria i la tolerància o intolerància a la lactosa. Actualment, el debat és sobre si hi ha interacció o no en casos concrets. Els avenços en el coneixement de les bases moleculars i genètiques d'aquesta interacció ens permetrà anar resolent aquests debats.
- La comprensió de tots els factors que tenen un paper en la interacció nutrients-gens per a la determinació del risc de malalties complexes és el primer pas, però la integració d'aquests factors i les seves contribucions en algorismes que permetin establir la millor estratègia preventiva és necessàriament el següent pas.
- Principalment, la utilitat de la informació genètica s'aplica en el cas de les diverses interaccions gen-dieta, per a les quals hi ha un nombre suficient d'estudis científics realitzats, i ja s'han descrit efectes positius de l'assessorament nutrigenòmic tant en hàbits de salut com en el control del pes a llarg termini.

- És important destacar que amb la informació genètica no s'ha d'intentar estimar el risc de malalties, sinó que segons la interacció entre els polimorfismes analitzats i els nutrients específics s'han de proporcionar unes recomanacions nutricionals (i d'estil de vida) per a disminuir el risc, sigui quin sigui, o millorar l'èxit d'una intervenció nutricional.
- Finalment, convé destacar que sempre que hi ha una determinació d'un genotip, hi ha el perill que la informació pugui ser mal interpretada o mal utilitzada pel destinatari i el seu entorn. En el context de l'actual comprensió limitada de les relacions entre el genotip, la dieta i el risc de malaltia, així com del desconeixement de l'efecte que les intervencions nutricionals o d'estil de vida puguin conferir, ha de ser encara més evident que qualsevol informació genotípica s'ha de considerar confidencial, i no s'ha de proporcionar a tercers. També cal considerar el possible desig de les persones a no ser informades sobre el seu genotip particular.

Bibliografia

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, pàg. 29).

Durbin, R. M. i altres (2010). «A map of human genome variation from population-scale sequencing». *Nature*(vol. 467, pàg. 1061-1073).

Grierson, B. (2003, maig). «Eat right for your genotype». *The Guardian*.

International Human Genome Sequencing Consortium (2001, febrer). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature*(vol. 409, núm. 6822, pàg. 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, pàg. 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, pàg. 94-104).

Park, J. i altres (2010). «Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries». *Nature Genetics*(vol. 42, pàg. 570-575).

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

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

Venter, J. C. i altres (2001, febrer). «The sequence of the human genome». *Science*(vol. 291, núm. 5507, pàg. 1304-1351).

