
Aspectes complementaris de la nutrigenòmica

PID_00268730

David de Lorenzo López

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores



David de Lorenzo López

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

1. L'epigenoma	5
1.1. Nutrients epigenèticament actius	6
1.2. Mecanismes d'acció epigenètica	6
1.2.1. Mecanismes d'acció de l'epigenètica	8
1.2.2. Metilació de l'ADN	9
1.2.3. Modificació d'histones	9
1.3. Factors ambientals associats a canvis epigenòmics	10
2. El microbioma (també conegut com el metagenoma)	13
2.1. El microbioma i l'obesitat	14
3. Tractament de dades complexes	16
3.1. Ús de bases de dades d'informació «òmica»	18
3.1.1. Ciències òmiques aplicades a les malalties complexes	18
4. Consideracions ètiques i limitacions de la nutrigenòmica	20
4.1. Bioètica en la nutrigenòmica	20
4.2. Limitacions actuals de la nutrigenòmica	21
4.2.1. Genètica complexa de les malalties complexes	22
4.2.2. Modificació del component genètic al llarg del temps	23
5. Conclusions finals	24
Bibliografia	27

1. L'epigenoma

Fins fa poc es pensava que la major part de la variació heretable que s'observava en poblacions era deguda a canvis en la seqüència de l'ADN, que produïen un canvi en la proteïna derivada d'aquesta seqüència (per al cas de regions codificants) i d'aquest canvi es derivava un efecte fenotípic, per exemple un canvi en el color dels ulls o la susceptibilitat a una malaltia. El Projecte Genoma Humà era en part un esforç de catalogació d'aquesta variació genètica. Una vegada assolit aquest objectiu, es pensava que seria relativament fàcil i ràpid relacionar aquesta variació amb les malalties que tinguessin un component genètic. Però no ha estat així, i en gran part es deu al fet que no solament els canvis en la seqüència d'ADN influeixen en el fenotip. Els canvis epigenètics (no de seqüència) també poden modificar un determinat fenotip, però no ho fan mitjançant el canvi de la forma o de la funció del producte de l'activitat gènica (com ho fan els canvis en la seqüència d'ADN), sinó per l'alteració de la seqüència temporal d'aquesta activitat i de la quantitat de producte generat.

Es defineixen com a **canvis epigenètics** les alteracions de l'ADN que no impliquen la modificació de la seva seqüència de bases de nucleòtids. Aquests canvis consisteixen en marques químiques que influeixen en la funció gènica, és a dir, en la determinació d'on i quan un determinat gen s'ha d'activar.

Sovint, ens referim a l'epigenètica com l'eina per mitjà de la qual l'ambient en general i la nutrició en particular tenen la seva influència sobre la nostra genètica. No obstant això, els seus mecanismes conflueixen per vies diferents: l'epigenètica pot modificar l'expressió d'un gen i modificar així la quantitat d'un enzim (i per tant la seva activitat), mentre que els canvis genètics poden tenir efectes molt més variats (per exemple, la termolabilitat d'una proteïna, o la seva ineficiència enzimàtica).

Durant els últims anys s'ha estudiat l'associació entre ambient, canvis epigenètics i algunes de les malalties complexes més comunes, com ara el càncer, les malalties cardiovasculars, la diabetis de tipus 2 i fins i tot l'obesitat. Com que les modificacions epigenètiques fins i tot poden ser heretades, són de fet factors hereditaris de predisposició a la malaltia (encara que no genètics). En aquest cas, en incorporar l'estudi de l'epigenoma individual en la determinació del risc de malalties i la personalització de la nutrició, la pregunta que ens hem de plantejar és no solament quines variants genètiques de risc té una persona, sinó també quins gens i/o quines variants es troben activats o silenciats epigenèticament. Si coneguéssim els factors ambientals (entre els quals els factors nutricionals) que modifiquen aquests factors, seria possible personalitzar la nutrició per a reduir la probabilitat individual de patiment de la malaltia per mitjà del canvi (intervingut per la nutrició) de les marques epigenètiques.

Al contrari que les mutacions de l'ADN, els canvis epigenètics són reversibles. Per tant, encara que no podem modificar la nostra predisposició genètica a les malalties, sí que és possible, si més no teòricament, modificar les predisposicions epigenètiques (per mitjà de fàrmacs o nutrients epigenèticament actius).

1.1. Nutrients epigenèticament actius

Els nutrients epigenèticament actius són els que afecten els enzims implicats en la creació i l'esborrament de marques epigenètiques. Per exemple, alguns polifenols –com ara la genisteïna de la soja i el gal·lat d'epicatequina del te verd– són inhibidors de les ADN-metiltransferases (DNMT, enzims que catalitzen la metilació de l'ADN), mentre que altres –com ara el resveratrol (antioxidant present en el vi negre) i els isotiocianats (presentes en aliments com el bròcoli, les cols de Brussel·les o la coliflor)– inhibeixen l'activitat de les histones desacetilases (HDAC, modificadors d'histones). Els efectes en la maquinària de programació epigenètica d'aquests components bioactius en fruites i verdures podrien explicar la clara associació observada entre el seu consum i la disminució del risc de patir diversos tipus de càncer. En concret, aquests compostos probablement redueixen la hipermetilació i la consegüent inactivació que s'observa en gens supressors de tumors (per exemple els gens reparadors d'errors en l'ADN, com ara hMLH1, BRCA1 i MGMT), que eviten l'aparició de mutacions que produirien una transformació neoplàsica de la cèl·lula i la consegüent aparició del tumor.

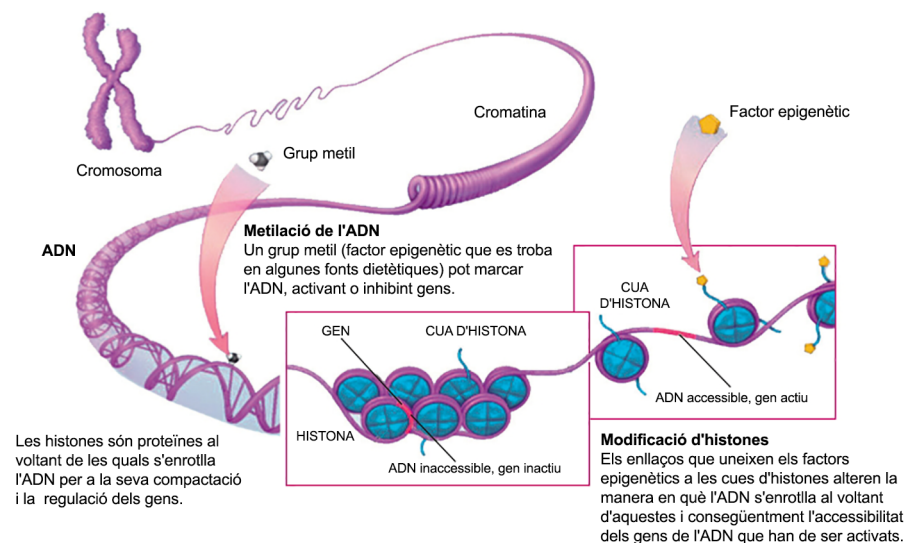
1.2. Mecanismes d'acció epigenètica

Les bases moleculars d'aquest mecanisme epigenètic de modificació de l'activitat gènica són diverses, encara que les més ben estudiades són (figura 1):

- la metilació de l'ADN i
- la modificació de les histones.

Altres mecanismes descrits són els complexos de remodelació de la cromatina dependents d'ATP, els complexos de proteïnes de tipus Polycomb/Trithorax i la silenciament gènica intervinguda per ARN no codificant (microARN). Ens centrarem principalment en els mecanismes de metilació de l'ADN i de modificació de les histones, no solament perquè són els més ben coneguts, sinó també perquè a més són els mecanismes que estan més lligats a la interacció entre la nutrició i l'epigenètica.

Figura 1. Mecanismes epigenètics



1) **Metilació de l'ADN**, consistent en la incorporació de grups metil en posicions concretes de l'ADN. 2) **Modificació d'histones**. Les histones són proteïnes al voltant de les quals es compacta l'ADN per a donar-li estabilitat en el cromosoma. Aquesta modificació canvia la seva capacitat d'adhesió i compactació de l'ADN.

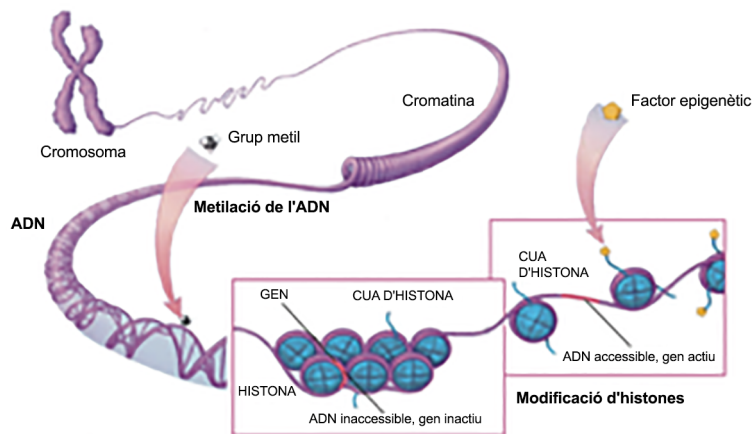
L'estudi dels mecanismes epigenètics va començar principalment amb Conrad Waddington, que ja havia proposat que l'ambient era capaç de produir una influència significativa en els gens i determinar d'aquesta manera el desenvolupament cel·lular. El 1942 va denominar *epigenètica* -resultat de la unió de les paraules *epigènesi* i *genètica*- la interacció de gens i ambient per a produir un determinat fenotip. L'epigènesi era una teoria aristotèlica del desenvolupament, que postulava que els òrgans d'un embrió es formaven del no-res, per mitjà d'inducció per part de l'ambient. I encara que en aquella època es desconeixia l'estructura física dels gens, la paraula *genètica* es va usar des del 1905, quan va ser proposada per William Bateson per a denominar l'estudi de la variació biològica i la seva herència.

Malgrat tot, els mecanismes moleculars pels quals es produïa aquesta interacció genètica-ambient van romandre desconeguts fins a finals del segle xx. L'ús de la paraula *epigenètica* es va estendre i es va emprar en situacions per a les quals la genètica clàssica no tenia una explicació convincent. El 1987, Robin Holliday va publicar un article en el qual proposava la ja coneguda metilació de l'ADN com un dels possibles casos de control sobre l'activitat de l'ADN, és a dir, de control epigenètic (la paraula *epigenètica* també es podria entendre com tota la informació que afecta el material genètic però que no el modifica en la seva essència, ja que el prefix grec *epi-* significa 'sobre'). L'ús actual de la paraula segueix aquesta mateixa línia i l'epigenètica és l'estudi de tots els canvis heretables que no impliquen modificació en la seqüència de l'ADN (evidentment, l'efecte transgeneracional de la gran fam neerlandesa és un exemple d'epigenètica en acció). L'estudi d'aquests canvis epigenètics en relació amb el genoma complet és el que actualment es denomina *epigenòmica*.

1.2.1. Mecanismes d'acció de l'epigenètica

Fins fa poc es pensava que la major part de la variació heretable que s'observava en poblacions era deguda a canvis (mutacions) en la seqüència de l'ADN, que produïen un canvi en la proteïna derivada d'aquesta seqüència (per al cas de regions codificants) i d'aquest canvi es derivava un efecte fenotípic, com ara, un canvi en el color dels ulls o fins i tot la susceptibilitat a una determinada malaltia. El **Projecte Genoma Humà** era en part un esforç de catalogació d'aquesta variació genètica. Una vegada que s'assolís aquest objectiu, es pensava que seria relativament fàcil i ràpid relacionar aquesta variació amb les malalties que tinguessin un component genètic. L'aparició de l'epigenètica ha canviat aquest concepte, i se sap que no solament els canvis en la seqüència d'ADN influeixen en el fenotip. Els canvis epigenètics –no de seqüència– també poden modificar un determinat fenotip, però no ho fan mitjançant el canvi de la forma o de la funció del producte de l'activitat gènica –com ho fan els canvis en la seqüència d'ADN–, sinó per mitjà de l'alteració de la seqüència temporal d'aquesta activitat i de la quantitat de producte generat.

Figura 2



Es defineixen com a *canvis epigenètics* les alteracions de l'ADN que no impliquen la modificació de la seva seqüència de bases de nucleòtids. Aquests canvis consisteixen en marques químiques que influeixen en la funció gènica, és a dir, en la determinació d'on i quan un determinat gen s'ha d'activar. Les bases moleculars d'aquest mecanisme epigenètic de modificació de l'activitat gènica són diverses, encara que les més ben estudiades són la metilació de l'ADN i la modificació de les histones (vegeu la figura 2).

1.2.2. Metilació de l'ADN

La metilació de l'ADN consisteix en la incorporació per mitjà d'un enllaç covalent d'un grup metil en el carboni 5 d'una de les bases nitrogenades de l'ADN, concretament la citosina, que es converteix en una 5-metilcitosina. Encara que aquesta metilació no afecta l'estructura de l'ADN, el grup metil sobresurt del nucleòtid al qual està unit i provoca dos efectes principals:

- Ocupa un espai important al voltant de l'estructura tridimensional de l'ADN, que impedeix la unió a aquest de factors de transcripció implicats en l'activació gènica i la síntesi de les molècules d'ARN que més tard seran traduïdes a proteïnes.
- Atreu proteïnes que tenen una gran afinitat per grups metil, i que estan associades amb la inactivació de gens i la compactació de l'ADN en cromatina (probablement per mitjà del segon mecanisme de modificació de les histones).

La metilació de l'ADN com a mecanisme de regulació gènica es dona principalment en unes petites regions de l'ADN riques en nucleòtids que contenen les bases citosina i guanina. Aquestes regions, amb un contingut en aquestes dues bases nitrogenades superior al 50%, estan formades per la seqüència CG repetida diverses vegades, en el que actualment es coneix com a **illes CpG** (la *p* entre la C i la G representa el fosfat que uneix tots dos nucleòtids en la seqüència de l'ADN).

Les illes CpG, encara que no gaire freqüents en el genoma humà, es troben situades principalment a les regions promotores dels gens, cosa que destaca el seu important paper en la regulació de l'activitat gènica. Normalment, presenten un baix grau de metilació i la seva metilació implica la inactivació del gen corresponent.

1.2.3. Modificació d'histones

Els tres mil milions de nucleòtids del nostre genoma es troben compactats en el nucli cel·lular, i redueixen els seus dos metres de longitud aproximats a unes poques mil·lèsimes de mil·límetre, és a dir, una reducció de mida d'un ordre de magnitud de quaranta mil vegades. Aquest elevat grau de compactació és possible gràcies a una sèrie de proteïnes denominades **histones**, que tenen una gran afinitat química amb l'ADN i creen una espècie de matriu al voltant de la qual l'ADN es pot plegar i compactar. La unió histones-ADN es fa en unitats bàsiques denominades nucleosomes, que consisteixen en un nucli de vuit histones envoltades per ADN. A més d'aquest efecte de compactació, les histones participen en la regulació de l'activitat gènica segons les modificacions químiques que pateixen i que alteren, per tant, el grau de compactació de l'ADN.

Les histones, com totes les proteïnes, consisteixen en una cadena d'aminoàcids plegada sobre si mateixa que forma una estructura tridimensional. En el cas de les histones, aquestes cadenes tenen unes cues terminals que sobresurten del nucleosoma i que poden patir modificacions químiques, i alterar d'aquesta manera el grau de compactació de l'ADN (normalment d'1,7 voltes d'ADN per nucleosoma) al voltant d'aquest. Les modificacions de les cues d'histones del nucleosoma poden consistir en metilacions, acetilacions, fosforilacions, ADP-ribosilació o ubiquitinació (unió d'una petita proteïna denominada ubiquitina), i es creu que les diferents possibles combinacions de totes aquestes modificacions constitueixen el que es denomina el codi d'histones (*histone code*), en analogia amb el codi genètic. Segons la teoria del codi d'histones, cada combinació de modificacions tindria unes conseqüències específiques en la facilitat d'accés de la maquinària enzimàtica cel·lular a l'ADN, que ampliaria la informació continguda en l'ADN.

1.3. Factors ambientals associats a canvis epigenòmics

Durant els últims anys s'ha estudiat l'associació entre ambient, canvis epigenètics i algunes de les malalties complexes més comunes. La lògica darrere d'aquests estudis és que l'epigenètica pot ser el factor comú que connecta l'ambient amb les malalties complexes, per exemple:

- el càncer
- les malalties cardiovasculars
- la diabetis de tipus 2
- l'obesitat

Com que les modificacions epigenètiques fins i tot poden ser heretades, poden arribar a convertir-se en factors hereditaris de predisposició a la malaltia. En aquest cas, la pregunta que ens hauríem de plantejar per a establir les predisposicions individuals a la malaltia seria no solament quines variants genètiques de risc té una persona, sinó també quins gens i/o quines variants es troben activats o silenciats epigenèticament. Si coneguéssim els factors ambientals (entre els quals els factors nutricionals) que influeixen en la susceptibilitat a malalties, seria possible modificar aquests factors per a reduir la probabilitat individual de patiment de la malaltia. S'ha de tenir en compte que, al contrari que les mutacions de l'ADN, els canvis epigenètics són reversibles. Per tant, encara que no podem modificar la nostra predisposició genètica a les malalties, sí que és possible, si més no teòricament, modificar les predisposicions epigenètiques per mitjà de fàrmacs o nutrients epigenèticament actius.

En la taula següent es presenten alguns factors ambientals que s'ha demostrat que influeixen en l'estat epigenètic de l'ADN, i per tant que influeixen en la predisposició a patir certes malalties mitjançant aquest mecanisme. Els nutrients donadors de grups metil actuen principalment sobre el mecanisme de metilació de l'ADN. Aquest mecanisme depèn sobretot de la concentració de dos metabòlits, la S-adenosilmetionina (SAM) i la S-adenosilhomocisteïna

(SAH). Concentracions elevades de SAM afavoreixen la metilació, mentre que concentracions elevades de SAH la inhibeixen. Així, qualsevol nutrient o compost bioactiu que afecti els nivells de SAM i SAH en qualsevol teixit pot alterar el patró de metilació de l'ADN i de les histones.

Taula 1. Factors ambientals que influeixen en l'ADN

Factor ambiental	Evidències experimentals
Donadors de grups metil (folat, vitamina B12, colina, betadina)	La seva administració a ratolins causa un canvi en el color del pelatge intervingut per la metilació de l'ADN de la regió propera al gen agutí, determinant del color del pèl.
Tabac	Obesitat com a efecte transgeneracional, només en la línia paterna.
Nutrició escassa	Efecte transgeneracional en la mortalitat (en determinades línies parentals).
Vitamina D	El complex d'unió del receptor de la vitamina D pot causar canvis epigenètics.
Estrès	En rates, situacions d'estrès i situacions límit causen canvis epigenètics en el promotor del receptor de glucocorticoides. En éssers humans, les persones que han patit abusos durant la seva edat infantil presenten canvis epigenètics en el mateix promotor del receptor de glucocorticoides.

El **folat** (o àcid fòlic, també conegut com a vitamina B9 o vitamina Bc), una vitamina hidrosoluble del complex de vitamines B, és un dels nutrients més estudiats pel seu efecte en la metilació de l'ADN, ja que és portador d'un grup metil que per mitjà del metabolisme s'utilitza per a la síntesi de SAM. De fet, s'ha observat que els nivells de folat en la dieta estan correlacionats amb el nivell de metilació genòmic. El folat és essencial per a la reprogramació epigenètica durant la primera fase del període embrionari. Es pensa que els defectes en l'embrió a causa d'una deficiència de folat (com els defectes del tub neural) poden ser deguts a una reprogramació epigenètica errònia durant aquesta època, causada pels baixos nivells d'aquest donador de grups metil. De fet, s'ha observat que els nens de mares que van usar àcid fòlic com a suplement nutricional durant la primera fase de l'embaràs tenien uns nivells de metilació en el gen IGF2 (factor de creixement II-similar a insulina) que eren un 4,5% superiors als de nens descendents de mares sense suplement d'àcid fòlic.

És molt probable que els factors genètics i epigenètics de risc a malalties no s'hagin de considerar per separat, sinó que moltes vegades existeixin interaccions entre aquests que han de ser tingudes en compte. En el cas del folat, com s'ha vist anteriorment, hi ha un polimorfisme genètic en el gen de la metiltetrahidrofolat-reductasa, un enzim que catalitza la reacció de reducció del 5,10-metilentetrahidrofolat en 5-metiltetrahidrofolat. Aquesta molècula, el 5-metiltetrahidrofolat, és la molècula donadora de grups metil per al reciclatge de SAH en SAM, la molècula activa que s'utilitza en les reaccions epigenètiques de metilació. Per tant, uns nivells baixos de folat en la dieta serien molt més perjudicials epigenèticament en les persones amb la variant T –que produeix

una variant termolàbil de l'enzim, i per tant menys eficient– en la posició 677 d'ambdues còpies genòmiques del gen MTHFR. En aquest cas, els nivells de marques epigenètiques de metilació en individus TT i amb una dieta baixa en folat seran molt més baixos que en individus CC (amb la variant normal del gen) que tinguin una dieta baixa en folat, amb les conseqüències per a la salut a llarg termini que això implica.

Altres compostos bioactius de la dieta afecten els enzims directament implicats en els canvis epigenètics. Per exemple, alguns **polifenols** –com ara la genisteïna de la soja i l'epigallocatequina del te verd– són inhibidors de les ADN-metiltransferases (DNMT, enzims que catalitzen la metilació de l'ADN), mentre que altres –com el resveratrol (antioxidant present en el vi negre) i els isotiocianats (presentes en aliments com el brècol, les cols de Brussel·les o la coliflor)– inhibeixen l'activitat de les histones desacetilases (HDAC, modificadors d'histones). Aquests efectes en la maquinària de programació epigenètica dels components bioactius inclosos en les fruites i verdures podrien explicar la clara associació observada entre el seu consum i la disminució del risc de patir diversos tipus de càncer. En concret, aquests compostos probablement redueixen la hipermetilació i la consegüent inactivació que s'observa en gens supressors de tumors. La hipermetilació de gens supressors de tumors és una de les causes moleculars més conegudes de l'aparició de càncer. En parlar de gens supressors de tumors estem parlant d'una gran varietat de gens, que poden estar implicats en diverses funcions cel·lulars, per exemple:

- el cicle cel·lular
- la reparació de l'ADN
- l'eliminació de carcinògens
- la interacció cel·lular
- la mort (apoptosi) cel·lular
- l'angiogènesi (creació de vasos sanguinis que nodreixen el tumor en creixement)

Tots tenen en comú que la seva inactivació afavoreix l'aparició de tumors. Per exemple, la inactivació de gens reparadors d'errors en l'ADN (hMLH1, BRCA1 i MGMT) afavoreix l'aparició de mutacions que produiran una transformació neoplàsica de la cèl·lula i la consegüent aparició del tumor.

La hipermetilació del gen GSTP1

Un cas ben conegut és el de la hipermetilació del gen GSTP1 (glutatió S-transferasa, implicat en la desintoxicació de l'organisme) en els casos de càncer de pròstata. En aquestes circumstàncies, s'ha observat que el gen GSTP1 està hipermetilat en un 90% dels pacients, mentre que en individus sans no està metilat.

2. El microbioma (també conegut com el metagenoma)

El microbioma humà pot arribar a constituir el 40%-50% del volum de la matèria present en el tracte digestiu, amb importants efectes nutricionals, fisiològics i immunomoduladors. Només recentment, amb l'aparició de les noves tècniques de seqüenciació d'ADN, s'han pogut caracteritzar i estudiar les diferents espècies presents, i també el seu efecte en la nostra salut. Un dels primers estudis duts a terme amb aquest tipus d'aproximació va revelar que, malgrat la gran diversitat existent en les espècies de microorganismes que poden estar presents en el microbioma, i per tant la gran diversitat potencial de microbiomes possibles, només existeixen tres grans grups de microbiomes (denominats enterotips), determinats per un conjunt de gèneres que caracteritzen cadascun d'aquests enterotips:

- firmicuts(40%)
- bacteroidetes (20%)
- actinobacteri (5%)

Aquest tipus de distribució (amb uns pocs grups principals i molts grups a baixes freqüències) és fruit del tipus de procés pel qual es fa la colonització de l'intestí: unes poques espècies aconsegueixen sobreviure a la pressió selectiva produïda tant pels mecanismes de defensa de l'amfitrió com per la competència entre tots els microorganismes presents, i arriben a dominar l'intestí.

A més d'identificar els gèneres bacterians que caracteritzen cadascun dels enterotips, l'estudi també va analitzar les vies metabòliques pròpies de cadascun. Cada enterotip té diferents maneres d'obtenir energia dels nutrients disponibles en el tracte digestiu. Però a més de trencar carbohidrats i proteïnes en un format que els enteròcits assimilïn millor, també són capaços de sintetitzar vitamines. Així, cada enterotip es pot caracteritzar no solament pels seus requeriments nutricionals òptims, sinó també pels subproductes que sintetitza i que són utilitzables per l'amfitrió en el qual s'allotgen:

- Els bacteris de l'enterotip 1, caracteritzat per la presència de bacteroides, obtenen la seva energia principalment de la fermentació de carbohidrats i proteïnes, sobretot polisacàrids d'origen vegetal. I quant a la síntesi de vitamines, són més efectives a l'hora de sintetitzar biotina (vitamina B7), riboflavina (vitamina B2), pantotemat (vitamina B5) i àcid ascòrbic (vitamina C).
- L'enterotip 2, ric en Prevotella, sembla ser especialment hàbil en la degradació de les mucines, glicoproteïnes constituents del biofilm mucós que

Lectura recomanada

M. Arumugam i altres (2011). «Enterotypes of the human gut microbiome». *Nature* (vol. 473, pàg. 174-180).

envolta la paret del tracte digestiu, i en la síntesi de tiamina (vitamina B1) i àcid fòlic (vitamina B9).

- Finalment, l'enterotip 3, el més freqüent, caracteritzat pel gènere *Ruminococcus*, a més de poder igualment degradar mucines, és capaç de degradar la cel·lulosa present a la paret cel·lular dels teixits vegetals. També és ric en transportadors de membrana, principalment sucres, la qual cosa indica un òptim aprofitament de la seva activitat glicolítica.

Existeixen per tant unes diferències metabòliques entre enterotips, potser com a vestigis d'una primitiva adaptació a nínxols ecològics específics. Però si bé la informació metabòlica disponible de cadascun dels enterotips encara és molt bàsica, una vegada més es posa en evidència que les recomanacions nutricionals generalistes no tenen sentit. La informació de l'enterotip que té cada persona en el seu tracte gastrointestinal pot contribuir a l'elaboració de dietes personalitzades que poguessin ser òptimament aprofitades pel microbioma personal. Un següent pas seria l'optimització de l'enterotip individual mitjançant la ingesta de prebiòtics i probiòtics, segons els requeriments nutricionals individuals, determinats pel genoma i l'epigenoma. Per exemple, si una persona és homozigota per a la mutació termolàbil de la metiltetrahidrofolat-reductasa i, per tant, requereix una quantitat més gran de folat circulant per a compensar aquest defecte metabòlic, en aquest cas li convindrà més tenir l'enterotip 2 (un productor de folat més eficient) que qualsevol dels altres dos enterotips.

2.1. El microbioma i l'obesitat

En un important estudi del 2006, el grup de recerca de Jeffrey Gordon va trobar una associació significativa entre la composició del microbioma i l'obesitat en humans. El descobriment que l'obesitat podria tenir un component microbiana va tenir un gran impacte en la comunitat tant científica com no científica, per les seves clares implicacions terapèutiques. Ja es coneixia des del 2004 que en trasplantar el microbioma de ratolins normals a ratolins mantinguts en un ambient estèril, aquests últims augmentaven el seu greix corporal sense un augment de la seva ingesta calòrica. L'explicació és senzilla: el microbioma ajuda a processar i digerir molts nutrients que sense aquests no és possible digerir. Per tant, la nova presència d'un microbioma desenvolupat en els ratolins trasplantats augmentava la quantitat d'energia extreta dels aliments ingerits, i això explica l'augment de la quantitat de greix corporal. També se sabia que les diferències en el microbioma de ratolins genèticament obesos enfront dels no obesos se centraven en els dos grups principals de bacteris del microbioma: els firmicuts i les bacteroidetes. Així, els ratolins obesos tenien fins a un 50% menys de bacteroidetes i, per tant, més firmicuts que els seus parents no obesos. En un estudi comparatiu, Gordon i el seu equip de col·laboradors van trobar que en els éssers humans es repetia el mateix patró: les persones obeses tenien més firmicuts i menys bacteroidetes en el seu microbioma que les persones no obeses. En un estudi paral·lel, l'equip de Gordon va trobar l'explicació: en comparar una mostra de l'ADN extret de bacteris de ratolins

Lectura recomanada

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

obesos i no obesos, van veure que el metagenoma dels ratolins obesos contenia una quantitat més gran de gens relacionats amb el metabolisme i la degradació de carbohidrats complexos, per exemple el midó. Així aconseguixen catalitzar els carbohidrats complexos d'una manera molt més eficient que els ratolins no obesos, cosa que proporciona als seus hostes més quantitat de molècules petites de sucres fàcilment absorbibles per l'intestí, i per tant més quantitat de calories a partir de la mateixa quantitat d'aliment.

Podem, per tant, concloure que la població de bacteris del microbioma està íntimament connectada amb l'alimentació: menjar rics en polícarbohidrats augmentaran la proporció en el microbioma de bacteris eficients en la degradació d'aquests compostos (firmicuts, que correspondrien a l'enterotip 3 descrit prèviament), i proporcionaran a l'individu que les conté uns carbohidrats més senzills i fàcils d'absorbir. No obstant això, encara no és clar si aquesta energia addicional obtinguda pot arribar a explicar la diferència en greix corporal observat per Gordon i el seu equip de col·laboradors. De fet, l'estudi dels enterotips prèviament descrit no va trobar una associació significativa entre la proporció de firmicuts en l'intestí i l'índex de massa corporal. L'obesitat resulta sense cap dubte d'un desequilibri en el balanç entrada-sortida d'energia i probablement el perfil metagenòmic observat contribuirà a aquest desequilibri, però segurament no en serà el factor determinant.

3. Tractament de dades complexes

Actualment és clara la importància de les dietes preventives/personalitzades/precises per a la solució dels trastorns de la salut derivats d'una mala alimentació. Però fins a quin punt està preparada la ciència de la genòmica nutricional, i els professionals que hi treballen, per a donar resposta a aquesta necessitat? Com hem vist, el futur de la nutrició i de la salut humana requereix la comprensió de les interaccions entre tres conjunts de genomes:

- **El Genoma Humà**, amb majúscules, en la seva versió més àmplia, que inclou genoma, epigenoma, transcriptoma, proteoma i metaboloma.
- **El genoma dels nostres aliments**, ja que hem de pensar que són, en la seva major part, éssers vius, i com a tals tenen un genoma que sintetitza molècules bioactives per al seu ús particular, però que, per similitud estructural, poden arribar a interferir en el nostre metabolisme. Un exemple clar serien els fitoestrògens presents en les begudes de soja (com la isoflavona genisteïna), molècules procedents de plantes i que, per la seva similitud amb l'estrogen animal, són capaces d'unir-se als mateixos receptors i competir amb l'estrogen natural.
- Finalment, un tercer genoma, **el genoma del nostre microbioma**. Tots els microorganismes que viuen en el nostre tracte digestiu formen un ecosistema complex que, per descomptat, influeix de manera molt important en el metabolisme del seu organisme amfitrió. De fet, el 90% de les cèl·lules del nostre cos són bacteris i solament un 10% són cèl·lules humanes. Durant el seu pas pel tracte gastrointestinal, els nutrients són metabolitzats per aquesta enorme quantitat i diversitat de bacteris, i nosaltres absorbim els resultats del seu metabolisme i els subproductes associats.

Aquest escenari, ja per si mateix complex, es complica si considerem que els nutrients són en realitat barreges d'una gran varietat de compostos en diferents concentracions.

L'exemple del vi

Un producte de la nostra dieta relativament simple, el vi, conté no solament diferents tipus d'alcohols (alcohol etílic, glicerol i butilenglicol, entre altres), sinó també àcids (tàrtric, màlic, cítric, succínic, làctic i acètic), sucres (glucosa i fructosa principalment), sals minerals (potassi, sodi, magnesi, ferro i calci), colorants naturals (antocianines i tanins) i altres substàncies en quantitats mínimes però rellevants (sulfits, aldehids, èsters i cetones).

Davant d'aquesta complexitat de nutrients, ADN, ARN, proteïnes i metabòlits, què pot fer la nutrigenòmica? És potser una utopia pensar que algun dia podrem no solament conèixer totes les possibles interaccions entre nutrients i biomolècules com l'ADN, sinó també les conseqüències en la nostra salut

d'aquestes interaccions? A curt termini és probable que no sigui així, encara que la seva contribució a la comprensió de les causes de les malalties comunes relacionades amb l'alimentació és avui dia considerable. Però la seva principal contribució a la salut humana del segle XXI serà a mitjà i llarg termini, quan evolucioni i passi de ser una ciència bàsicament experimental a ser una ciència gairebé exacta: sustentada en l'experimentació i l'observació, però que es pugui sistematitzar utilitzant el llenguatge matemàtic per a expressar els seus coneixements. Per a això, els objectius a mitjà i llarg termini de la recerca en genòmica nutricional han de ser clars i localitzats al voltant dels següents punts clau:

- La identificació dels factors (factors de transcripció, molècules transportadores, etc.) que actuen com a sensors de nutrients, i també dels nutrients als quals són sensibles i els gens sobre els quals actuen.
- La identificació de les vies metabòliques i els gens influenciats pels nutrients, i també la quantificació de les variacions que aquests produeixen en l'activitat gènica.
- La comprensió dels processos de desregulació metabòlica produïda per nutrients i la identificació de genotips, epigenotips i metagenotips de risc que els afavoreixen.
- El desenvolupament de models i biomarcadors que permetin detectar senyals de desregulació metabòlica o estrès cel·lular produït per la dieta i que pugui desembocar en trastorns de la salut.
- L'elaboració de sistemes experts que permetin, computacionalment, integrar tota aquesta informació per a poder determinar la nutrició òptima en funció del genoma individual.

Finalment, una altra de les aportacions més significatives dels estudis d'associació és que, gràcies a aquests, l'estudi de la genètica humana ha passat del determinisme clàssic (en el qual tenir una mutació equivalia a desenvolupar una malaltia) a un model probabilístic típic en l'estudi de malalties complexes (estar sa o malalt es determina amb una probabilitat: per exemple, tenir un 40% de probabilitat de patir una malaltia cardiovascular, predisposició genètica calculada a partir de les variants genètiques presents en el genoma individual). Gràcies a aquest factor, ha estat més fàcil per a la comunitat científica reconèixer el paper que els factors genètics tenen en la predisposició a patir trastorns lligats a la nutrició, com ara les malalties cardiovasculars, la diabetis i el càncer.

3.1. Ús de bases de dades d'informació «òmica»

El 1961, Marshall Nirenberg, bioquímic nord-americà i genetista, va fer un experiment que va permetre elucidar el mecanisme de codificació proteica en la seqüència d'ADN (mitjançant triplets de nucleòtids que codifiquen per a aminoàcids concrets). En el seu experiment va usar un mRNA artificial compost només d'Uracil, que va produir una proteïna composta únicament i exclusivament de l'aminoàcid fenilalanina. L'any 1968 va compartir el Premi Nobel de Fisiologia/Medicina amb Har Gobind Khorana i Robert W. Holley, per la descripció del codi genètic i dels processos implicats en la síntesi de les proteïnes.

Nirenber i els seus col·laboradors van ser pioners a comprendre com es codifica la informació per a fer un ésser viu en l'ADN. En aquells dies, els experiments es feien *in vitro* (en tubs de vidre). Avui dia, una nova generació de científics duu a terme els seus experiments *in silico* (en ordinadors). És el que es coneix com a **bioinformàtica**.

L'objectiu de la bioinformàtica és comprendre i desxifrar la informació biològica emmagatzemada en l'ADN, l'ARN i altres molècules biològiques. Una de les grans revolucions en la ciència d'avui dia és que les seqüències d'ADN pertanyents a centenars d'éssers vius estan a la disposició de qualsevol que tingui un ordinador i una connexió a internet. I no solament les seqüències, sinó també les eines necessàries per a la seva anàlisi. Internet pot usar les mateixes eines que usen els científics especialistes en les seves recerques d'última generació. No solament això, sinó que també es té accés a la mateixa informació. Per tant, per als professionals de la salut és important conèixer el tipus d'informació a què tenen accés els seus pacients potencials, i també el fet de poder aprofitar aquesta situació extraordinària en el seu propi coneixement.

3.1.1. Ciències òmiques aplicades a les malalties complexes

Atesa la falta d'un model teòric prou complex que permeti registrar les interaccions existents entre els nutrients i el genoma humà, els estudis epidemiològics i clínics fets fins ara s'han limitat a analitzar l'efecte de diferents components nutricionals en l'activitat d'un únic gen, i també el paper de variants genètiques individuals en l'aparició de malalties relacionades amb la dieta. Així, s'han aconseguit identificar relacions com ara la de la ingesta de greixos i l'aparició de malalties cardiovasculars, i s'han establert models simples de predicció de la malaltia basats en biomarcadors intermedis (com pot ser la relació entre LDL i HDL en la predisposició a arteriosclerosi). També s'han identificat variants genètiques que poden explicar la variabilitat interindividual observada en la resposta a la dieta: per exemple, en el gen de l'apolipoproteïna I, determinades variants predisposen a una pitjor relació LDL/HDL, i per tant a la formació de plaques arterioscleròtiques.

Els estudis clínics i epidemiològics duts a terme durant l'última dècada han permès un coneixement més gran no solament dels efectes que la dieta té en el metabolisme humà, sinó també de les variants genètiques de risc per a determinades malalties associades amb la nutrició. Aquesta informació, disponible en bases de dades públiques (vegeu la taula 2), ha permès l'aparició de serveis d'assessorament nutricional basats en la informació genètica individual. En molts casos, aquests serveis fan el seu assessorament nutricional sobre la base d'aliments ja existents en el mercat. No obstant això, algunes han creat i patentat la seva pròpia línia d'aliments (denominats nutricèutics o nutrifàrmacs) destinats, segons els seus fabricants, a optimitzar la disminució del risc genètic heretat.

Taula 2. Bases de dades públiques amb informació rellevant per a la nutrigenòmica pràctica

Nom	Contingut	Adreça web
EMBL	Informació sobre gens, en forma de seqüències d'ADN i ARN.	www.ebi.ac.uk/embl
dbSNP	Informació sobre la variació genètica humana en forma d'SNP.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/snp
HapMap	Catàleg de variants genètiques en diferents poblacions humanes.	hapmap.ncbi.nlm.nih.gov
1000 genomes	Variació continguda en les seqüències completes de mil individus humans adults (en construcció).	http://www.1000genomes.org/
SNPedia	Pàgina wiki amb informació sobre els efectes coneguts sobre l'ésser humà de la variant genètica d'un sol nucleòtid (SNP).	http://www.snpedia.com/
Uni-Prot	Informació sobre proteïnes en forma de seqüències d'aminoàcids i informació funcional.	http://www.ebi.ac.uk/uniprot
PIR	Eines per a l'anàlisi de seqüències proteïques.	pir.georgetown.edu
Brenda	Informació sobre enzims.	https://www.brenda-enzymes.org/
TRANSFAC	Informació sobre factors de transcripció i regulació gènica.	http://www.gene-regulation.com/
TRANSPATH	Informació sobre vies de transducció de senyal i les reaccions en les quals estan implicades.	http://www.gene-regulation.com/
GeneNet	Descripció i visualització de xarxes gèniques.	www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet
KEGG	Compendi de reaccions bioquímiques que relacionen gens i proteïnes, i també les vies metabòliques que les contenen.	https://www.genome.jp/kegg/
PubMed	Biblioteca electrònica de publicacions científiques.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

4. Consideracions ètiques i limitacions de la nutrigenòmica

4.1. Bioètica en la nutrigenòmica

El fet que la nutrigenòmica, com la resta de les ciències òmiques, treballi sobre el patrimoni genètic humà, implica la necessitat de parar esment en el tractament que es dona a aquesta informació i la manera com s'obté. En el cas de les recerques que es duguin a terme en persones, és important que la informació que se'ls proporciona sigui clara i reflecteixi els objectius de l'estudi. Un dels aspectes més importants és la manera com es comuniquen els resultats de la recerca als participants. La genòmica, i especialment l'estudi dels marcadors de risc genètic, són temes que encara inspiren una idea de determinisme en algunes persones. Per tant, les conseqüències dels resultats han de ser explicades amb el concepte probabilístic que realment té.

Precisament és en aquesta àrea (la dels assajos en humans) en què la genòmica nutricional es desvia quant a perspectives ètiques de la resta de les genòmiques: a diferència d'altres assajos més clínics, l'estudi dels efectes de la nutrició en la salut humana no té les mateixes implicacions en la salut del subjecte voluntari que altres assajos clínics, per la qual cosa és convenient considerar per separat un protocol d'actuació específic de la genòmica nutricional.

En l'emmagatzematge tant del material biològic i genètic com de la informació genètica dels subjectes participants en la recerca, s'han de seguir les normes que proporcionen institucions internacionals com ara:

- l'Organització Mundial de la Salut (OMS)
- l'Organització del Genoma Humà (HUGO - Human Genome Organisation)
- l'Organització de Genòmica Nutricional (NUGO - Nutrigenomics Organisation)

A la pàgina web d'aquesta última (<http://www.nugo.org>) hi ha disponible una guia bioètica per als estudis de nutrigenòmica.

No cal oblidar que sempre que existeix una determinació d'un genotip, existeix el perill que aquesta informació pugui ser mal interpretada o mal utilitzada per la persona analitzada, pels seus familiars, per la seva empresa de treball o per les seves asseguradores, i per tant convertir-se en una font potencial d'estigmatització o altres formes d'iniquitat. Sovint els resultats poden fins i tot tenir implicacions no solament per a la persona que està essent analitzada, sinó també per als familiars genèticament relacionats, com per exemple els

germans. Així, una família (pares i fills) que es faci un test genètic per a la personalització de la nutrició ha de ser conscient que un test genètic sempre és un test de paternitat, i que el resultat pot tenir conseqüències insospitades (i de vegades indesitjades) sobre les persones a les quals es fa el test.

Totes aquestes consideracions plantegen moltes preguntes sobre la informació que el pacient ha de compartir o no amb els seus familiars. En el context de l'actual comprensió limitada de les relacions entre el genotip, la dieta i el risc de malaltia, i també del desconeixement de l'efecte que les intervencions nutricionals o d'estil de vida puguin conferir, encara ha de ser 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.

4.2. Limitacions actuals de la nutrigenòmica

Els problemes amb els quals es troba la nutrigenòmica en el seu desenvolupament i posterior aplicació pràctica són diversos i alguns de difícil resolució amb la tecnologia actual. El més evident és que la nostra dieta està integrada per una barreja heterogènia de molècules químiques, algunes en concentracions relativament baixes, l'efecte de les quals en la salut ha de ser considerat únicament en el context d'una exposició crònica a aquestes.

El cas del resveratrol

Present en el vi negre, el resveratrol té efectes positius únicament en persones que han pres entre dues i tres copes de vi al dia durant diversos anys (i que de fet avui dia torna a ser una evidència controvertida).

Per aquest motiu, avui dia és difícil la identificació dels mecanismes moleculars per mitjà dels quals actuen aquests nutrients, presents a tan baixes concentracions.

Un segon problema seria comú a la genòmica i la genètica clínica: cap a finals de l'any 2010, el catàleg d'estudis d'associació a genoma complet indicava un total de set-cents estudis publicats, que vinculaven unes tres mil variants a unes cent cinquanta malalties, per exemple la diabetis. No obstant això, malgrat que aquest catàleg creix incessantment, la major part de les variants oposades fins ara només expliquen una part de les diferències interindividuals en la predisposició genètica a la malaltia (és el que prèviament es denominava *problema de l'heretabilitat perduda*). Una anàlisi publicada el juny del 2010 estimava que, sumant tots els estudis fets per a la malaltia de Crohn (malaltia crònica autoimmunitària en la qual el sistema immunitari de l'individu ataca el seu propi intestí i produeix inflamació), existien 142 SNP associats amb la malaltia, però que només podien explicar el 20% de la variació genètica existent per a aquesta malaltia (denominada *heretabilitat*). En altres paraules, en mitjana, aquestes variants estan presents en un 20 % dels malalts, i el 80 % restant presenten variants desconegudes que determinen l'aparició de la malaltia. Est és,

Lectura recomanada

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

avui dia, un dels majors problemes a l'hora de poder traslladar la nutrigenètica a la pràctica nutricional, ja que la seva capacitat predictiva és, de moment, reduïda.

Les causes d'aquesta **heretabilitat perduda** s'han explicat de dues maneres:

- Existeixen moltes variants comunes, la contribució de les quals a la malaltia és reduïda, de les quals només n'hem pogut arribar a identificar unes poques.
- Les variants amb més contribució a la malaltia no són comunes, sinó rares (amb una freqüència menor d'un 1%), i per tant difícils de detectar amb el tipus d'estudis utilitzats fins ara.

Ambdues explicacions no són mútuament excloents, i molt probablement ambdues siguin certes, en més o menys mesura segons la malaltia. Recents estudis d'una mida mostral més gran han permès trobar noves variants i augmentar el percentatge d'heretabilitat explicat en trets com l'índex de massa corporal, BMI () o els nivells de lípids en sang (). Malgrat que la contribució dels marcadors genètics coneguts és la majoria de les vegades moderat, en alguns casos l'efecte terapèutic després de l'actuació farmacològica sobre alguns dels gens implicats és significativament més gran. Tenim l'exemple el cas del gen HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductasa), una de les variants genètiques de la qual determina un petit canvi en els nivells d'LDL de només 2,8 mg/dl. Tanmateix, aquest gen és la diana de les conegudes estatines, un fàrmac que prenen milions de persones i que pot arribar a reduir significativament els nivells de colesterol LDL.

4.2.1. Genètica complexa de les malalties complexes

Avui dia sabem que la major part de les malalties complexes de l'ésser humà tenen la seva base genètica en un nombre relativament elevat de gens. La majoria de les variants comunes presents en aquests gens tenen un efecte moderat sobre la malaltia que determinen, i augmenten en el seu conjunt el risc de patir-la en un 10-50% (l'efecte és similar al de les variables ambientals). Molts dels gens identificats gràcies als estudis d'associació ja es coneixien, però molts altres són nous gens que han permès entendre les bases metabòliques d'aquestes malalties (taula 3).

Lectura recomanada

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

Lectures recomanades

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

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

Taula 3. Genètica d'algunes malalties complexes relacionades amb la nutrició

Malaltia	Nombre de marcadors	Gens i mecanisme	Referència
Diabetis de tipus 2	39 SNV	Situats en gens relacionats amb la secreció d'insulina, que apuntaria a ser la causa principal d'aquesta malaltia, més que cap a la resistència a la insulina.	B. F. Voight i altres (2010). «Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis». <i>Nature Genetics</i> (vol. 42, pàg. 579-589).
Síndrome de Crohn	71 SNV	Situats en gens relacionats amb la immunitat, autofàgia i senyalització cel·lular per interleucines.	A. Franke i altres (2010). «Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci». <i>Nature Genetics</i> (vol. 42, pàg. 1118-1125).
Genètica dels lípids (LDL, HDL i triglicèrids)	95 SNV	59 d'aquestes 95 regions genòmiques mai abans no havien estat associades amb el metabolisme lipídic. Alguns d'aquests nous gens oposats tenen un efecte directe en els nivells lipídics en plasma, la qual cosa ha permès identificar noves vies metabòliques que podrien ser diana de nous fàrmacs.	T. M. Teslovich i altres (2010). «Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids». <i>Nature</i> (vol. 466, pàg. 707-713).

4.2.2. Modificació del component genètic al llarg del temps

Una última barrera en la comprensió de la interacció gens-nutrició és la recent observació que el component genètic que determina l'aparició d'una malaltia o una característica física, com ara l'índex de massa corporal (BMI), pot variar al llarg del temps. Concretament, l'heretabilitat del BMI passa del 80% en l'adolescència al 70% en la primera fase adulta, la qual cosa indica una influència més gran de factors no genètics en les diferències en el BMI entre persones adultes que entre adolescents. Actualment, els factors genètics coneguts associats al BMI només expliquen un 17% de la seva heretabilitat, i per a poder arribar a conèixer la resta dels factors genètics, sembla evident que aquests només es podran identificar amb estudis longitudinals que tinguin en compte aquesta variació de l'heretabilitat en el temps.

Lectures recomanades

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 i altres (2011). «Genome partitioning of genetic variation for complex traits using common SNPs». *Nature Genetics* (vol. 43, pàg. 519-525).

5. Conclusions finals

El futur de la nutrició i la salut humana requereix la comprensió de les interaccions entre tres conjunts de genomes:

- El Genoma Humà, amb majúscules, en la seva versió més àmplia, que inclou genoma, transcriptoma, proteoma i metaboloma.
- El genoma dels nostres aliments, ja que hem de pensar que són, en la seva major part, éssers vius, i com a tals posseeixen un genoma que sintetitza molècules bioactives per al seu ús particular, però que, per similitud estructural, poden arribar a interferir en el nostre metabolisme. Un exemple serien els fitoestrògens presents en les begudes de soja (com la isoflavona genisteïna), molècules procedents de plantes i que, per la seva semblança amb l'estrogen animal, són capaços d'unir-se als mateixos receptors i competir amb l'estrogen natural.
- I finalment un tercer genoma, del qual encara no s'ha parlat, però del qual es tractarà més endavant: el genoma de la flora intestinal. Tots aquests microorganismes que viuen en el nostre tracte digestiu formen un ecosistema complex que per descomptat influeix de manera molt important en el metabolisme del seu organisme amfitrió. De fet, el 90% de les cèl·lules del nostre cos són bacteris, i només un 10% són cèl·lules humanes. Durant el seu pas pel tracte gastrointestinal, els nutrients són metabolitzats per aquesta enorme quantitat i diversitat de bacteris, i nosaltres absorbim els resultats del seu metabolisme i els subproductes associats.

En resum, la veritable nutrigenòmica serà la que aconseguirà tenir la visió més holística de la nutrició i la salut humana, inclosa la comprensió de la variabilitat del genoma humà i la regulació de la seva activitat en resposta a l'exposició al genoma dels nostres aliments (i els seus productes-nutrients), en interacció amb el genoma (microbioma) de la flora intestinal.

Una analogia clàssica que ens permetrà entendre la interacció entre genètica, ambient i salut és la del joc de cartes:

Quan naixem, rebem un genoma de cadascun dels nostres pares, que seria com la mà de cartes que rebem en començar el joc. En aquest joc no hi ha descarts, i encara que tinguem una mala mà haurem de saber-hi jugar. En el cas d'obtenir molt «bones cartes» en el repartiment (un bon conjunt de variants genètiques amb poques predisposicions a malalties), per poc que sàpiguem jugar és molt possible que aconseguim guanyar la partida, no caldrà que en siguem experts. Si comparem aquesta situació amb els nostres gens, les persones que rebin dels seus pares un bon conjunt de variants genètiques, sense predisposicions genètiques importants a cap malaltia, podran «guanyar la partida» i viure sense emmalaltir molt temps. En el cas d'haver rebut «males cartes», no significa que estiguem abocats a un futur de malaltia. Ens costarà més guanyar, haurem de saber jugar millor per a poder-ho fer, però serà possible. Des del punt de vista biològic, rebre males cartes significa rebre una o més variants de risc per a alguna malaltia important. En

aquest cas, haurem de reduir el component de risc ambiental (per exemple, modificant i adaptant la nostra nutrició o el nostre estil de vida a les necessitats concretes de les variants de risc genètiques) per a poder mantenir la salut.

Actualment, es calcula que l'edat màxima biològica de l'ésser humà és d'uns 130 anys, és a dir, l'edat màxima per a la qual estem programats genèticament. Si en general no arribem a aquesta edat, és perquè una sèrie de factors ambientals afecten la nostra maquinària metabòlica i l'esgoten abans d'hora. Com que avui dia la genètica amb la qual naixem no la podem manipular, l'única opció que ens queda per a mantenir la nostra salut és, sabent quines predisposicions genètiques tenim i a quines malalties, intentar modificar el nostre estil de vida o la nostra nutrició per a evitar desenvolupar la malaltia. Si coneixem quins són els factors de risc que ens afecten, i disposem d'una estratègia nutricional i d'estil de vida per a contrarestar-los, podríem arribar teòricament a viure aquests 130 anys. No obstant això, els riscos genètics, ambientals i nutricionals són individuals, i per tant les possibles solucions han de ser individuals i personalitzades, segons el risc individual.

Bibliografia

Arumugam, M. i altres (2011). *Enterotypes of the human gut microbiome*. *Nature* (vol. 473, pàg. 174-180).

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

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

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

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

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).

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

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

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

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

