
Genòmica nutricional: nutrigenòmica i nutrigenètica

PID_00266066

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. Genètica vs. ambient | 5 |
| 2. Fenotip, genoma i nutrició | 8 |
| 2.1. Els components del nostre fenotip | 8 |
| 2.2. El genoma humà | 10 |
| 2.2.1. Variació genètica | 13 |
| 2.2.2. Predisposició genètica a malalties | 15 |
| 2.2.3. Proves d'associació | 16 |
| 2.3. Interacció gens-nutrients | 17 |
| 2.4. Nutrició personalitzada i «talles» nutrigenòmiques | 18 |
| 2.5. Interacció entre la ingesta total de greixos i el gen APOA5 | 19 |
| 2.6. Interacció entre una beguda de soia i el gen VDR | 21 |
| 2.7. Interacció entre els àcids grassos poliinsaturats i el gen APOA1 | 23 |
| 2.8. Bases moleculars de la interacció gens vs. nutrients | 24 |
| 2.9. Conseqüències de la comprensió de les interaccions gens vs. nutrients | 25 |
| 3. Nutrigenòmica i nutrigenètica | 27 |
| Bibliografia | 29 |

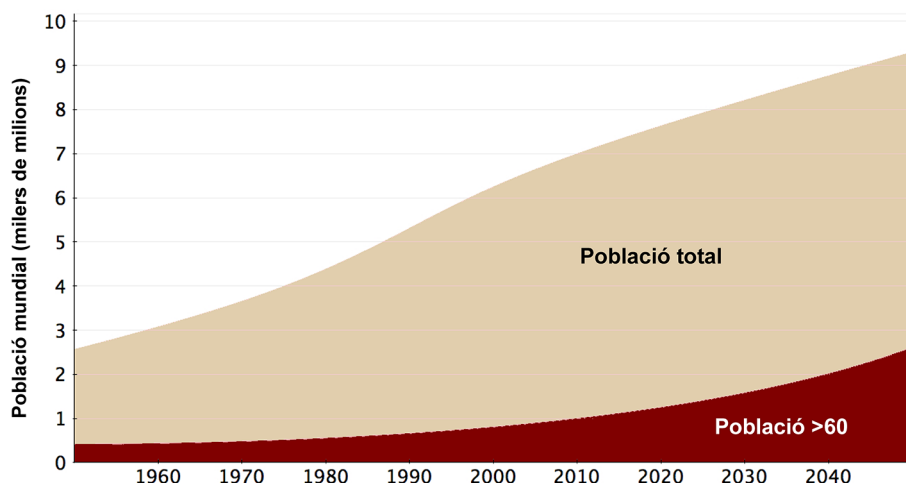
1. Genètica vs. ambient

Transcorria l'any 1911 a Wollaton Hall, un petit castell del camp anglès, prop de Nottingham. Per atzar, dins d'un vell bagul amb la inscripció «Documents no importants» es van trobar una sèrie de papers, entre els quals una novel·la escrita al segle XIII per un autor fins llavors desconegut, Heldris de Cornouailles (encara que el nom segurament és un pseudònim). Aquesta novel·la, *Le Roman de Silence*, narrada en francès antic, descriu la història de Silence, l'única filla d'una família noble, presentada i educada per la seva família com un fill home perquè pogués heretar les possessions familiars sense problemes. A part del lògic interès que la novel·la suscita per al coneixement de la societat patriarcal anglesa a l'edat mitjana, hi ha un altre aspecte d'aquesta novel·la que l'ha feta internacionalment coneguda: la disputa entre dos personatges, Nature i Culture, al·legories respectivament de les bases biològiques (Nature) i culturals (Culture) de la personalitat de Silence. Independentment del resultat final (guanya la naturalesa femenina de Silence i aquesta es casa amb el rei), la novel·la és una de les primeres evidències escrites d'un dels principals problemes de la psicologia actual: fins a quin punt són determinants de la personalitat aquests dos conceptes de la biologia i l'ambient?

Aquest debat seria descrit brillantment el 1874 per Francis Galton, a la seva obra *English Men of Science: Their Nature and Nurture*. Galton descriu la *nature* i la *nurture* com un joc de paraules que dona nom a dos grups d'elements que formen la nostra personalitat: *nature* és tot allò que porta amb ella una persona al món (i que correspondria al que avui dia denominem la nostra biologia, o les nostres característiques innates, com ara la nostra genètica), mentre que *nurture* seria tot el que influeix en una persona després del seu naixement (també conegut com l'ambient). Aquest enfrontament entre *nature* i *nurture*, innatisme enfront d'empirisme, o, el que és el mateix, la importància relativa de la genètica individual enfront de l'ambient en el qual es desenvolupa ha estat i és una de les preguntes més importants que ha de resoldre la ciència. I és indubtable que l'alimentació és actualment un dels factors ambientals més rellevants a l'hora de determinar el nostre estat de salut.

L'alimentació és, de tots els factors ambientals als quals estem exposats, el més important a l'hora de determinar l'aparició de les malalties més comunes en la nostra societat occidental actual. Així, les malalties cardiovasculars, l'obesitat, el càncer i la diabetis són responsables de 35 milions de morts a l'any a tot el món. A Europa, aquestes malalties cròniques no infeccioses representen el 70% de totes les defuncions, i s'estima que aquesta quantitat augmentarà fins al 80% l'any 2030. És sabut des de fa temps que una elevada proporció d'aquestes patologies (al voltant d'un 80% d'infarts i diabetis de tipus 2 i d'un 40% de càncers) podrien ser evitades amb una dieta adequada i un augment del consum d'aliments beneficiosos per a la salut, com les fruites i les verdures. L'estudi i posterior coneixement dels principis bioactius que produeixen aquests efectes beneficiosos per a la salut, i també el seu mecanisme d'acció, ha propiciat la denominació de **nutricèutics** a tots els compostos presents en els nutrients d'interès per a la salut humana. Per tal com l'efecte de l'alimentació és a mitjà i llarg termini, la importància d'una alimentació correcta en el manteniment de la salut serà més gran a mesura que vagi envellint la població mundial, en què una de cada quatre persones tindrà més de 60 anys l'any 2050 (figura 1).

Figura 1. La població mundial està creixent i envellint



Font: United Nations Population Division (2011).

Però, com podem definir el significat d'una alimentació correcta? Existeix una dieta efectiva per a tots? Encara que les recomanacions nutricionals són generals, és sabut des de fa dècades que la resposta a canvis en les pautes nutricionals és molt variable entre persones. Per exemple, enfront d'una intervenció nutricional per a reduir els nivells de colesterol en sèrum, hi ha individus hiporesponsius, normoresponsius i hiperresponsius, segons la seva resposta als canvis en la dieta. De fet, la personalització de les recomanacions nutricionals ja es fa a la consulta, i avui dia no és estrany que un professional nutricionista dietista proporcioni les seves recomanacions basant-se en l'edat o en el gènere de la persona que ha de ser tractada. Però, és possible anar més enllà? O potser la pregunta més adequada és si cal anar més enllà? És a dir, existeixen suficients

Lectures recomanades

D. E. Bloom i altres (2011). *The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases*. Ginebra: World Economic Forum.

R. Doll; R. Peto (1981). «The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today». *J Natl Cancer Inst* (vol. 66, núm. 6, pàg. 1191-308).

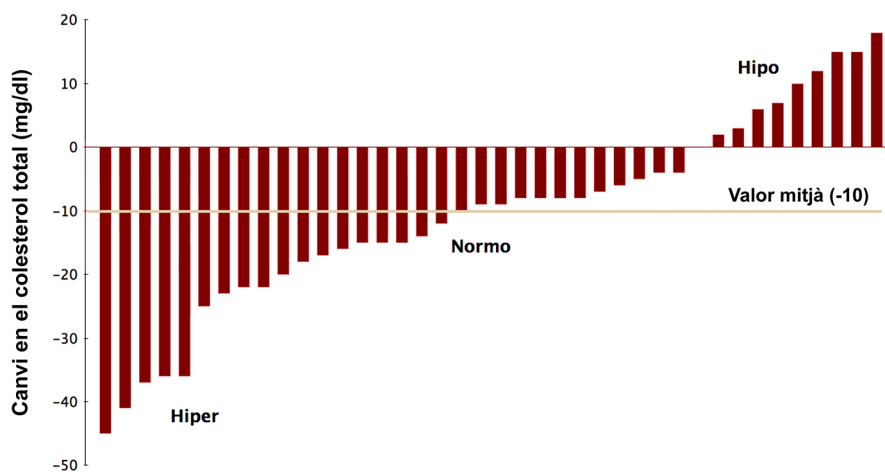
Lectura recomanada

B. Martijn i altres (1986). «Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man». *Am J Epidemiol* (123 (2), pàgs. 221-34).

diferències entre persones d'una mateixa població respecte als requeriments nutricionals, o en la resposta a un tractament nutricional, que justifiqui un grau més alt de personalització?

A la figura 2 es representa una simulació (basada en dades reals) dels canvis en el colesterol total que experimentarien 40 persones després d'una intervenció nutricional, suposant una distribució normal (amb una mitjana de -10 mg/dl i una desviació típica de 20 mg/dl) dels valors obtinguts. De manera similar al que ocorre en els casos reals analitzats, la simulació mostra que un nombre elevat d'individus presenten una resposta entorn de la mitjana (individus normoresponsius), mentre que hi ha un percentatge no menyspreable d'individus que presenten una disminució molt elevada en els nivells de colesterol (individus hiperresponsius, a l'esquerra del diagrama) i, a l'altre costat de la distribució, un subconjunt d'individus que, o bé no presenten disminució dels nivells de colesterol, o fins i tot presenten uns nivells de colesterol més elevats després de la intervenció nutricional.

Figura 2. Simulació dels valors de canvi en els nivells de colesterol total després d'una intervenció nutricional



Se suposa una distribució normal amb una mitjana de -10 mg/dl i una desviació típica de 20 mg/dl. Cada barra en l'eix de les X representa un individu, i la seva resposta en el canvi de colesterol és el corresponent valor en l'eix Y.

Aquesta variabilitat en la resposta a canvis en la dieta està parcialment causada tant per factors externs, com ara les diferències en la fidelitat al tractament de cadascun dels participants, com per factors interns (el metabolisme individual del colesterol). Les primeres són aleatòries i difícils de quantificar. Les segones són innates, és a dir, que segurament els seus progenitors responien de la mateixa manera i són part de la seva biologia. Aquestes diferències «innates» són degudes a les diferències interindividuais en la seqüència del genoma humà i es denominen *heretabilitat*. L'estudi de com aquestes diferències afecten la resposta individual a l'alimentació és un dels objectius de la genòmica nutricional.

2. Fenotip, genoma i nutrició

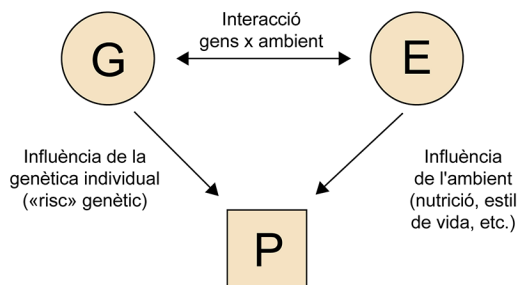
2.1. Els components del nostre fenotip

En biologia, i concretament en genètica, es denomina *fenotip* l'expressió del genotip sota un determinat ambient. Per exemple, el canvi en la concentració de colesterol del que es parlava prèviament.

Els fenotips poden ser simples, per exemple el conegut cas del color dels pèsols de Mendel, determinat per un únic gen. Però normalment el fenotip és complex i resulta de la combinació del valor de múltiples genotips (de múltiples gens), expressats en un ambient determinat. Exemples de fenotips complexos són el pes corporal o l'alçada. Recentment s'han popularitzat proves genètiques no clíniques que intenten estimar el valor d'un fenotip complex sobre la base de la informació provinent d'un o dos gens, o sense tenir en compte l'efecte de l'ambient. Lògicament, la fiabilitat d'aquestes proves és més que dubtosa, i és molt poc probable que l'estimació coincideixi d'alguna manera amb l'aspecte real.

Finalment, a més de la contribució de la genètica i de l'ambient, hi ha un tercer factor denominat «interacció gens-ambient» que explica que alguns gens, en determinats ambients, fan una contribució X al fenotip, mentre que en un altre ambient la seva contribució és diferent. En conclusió, el fenotip és qual-sevol característica detectable d'un organisme (ja sigui estructural, bioquímica, fisiològica o conductual) determinada per la contribució de la seqüència d'ADN (genètica), la influència de l'ambient sobre aquesta característica i, finalment, la interacció entre un genotip i el medi en el qual es desenvolupa (figura 3).

Figura 3. Influència del genotip (G) i l'ambient (E) en el fenotip (P, de l'anglès *phenotype*)



Fenotip = genotip + ambient + interacció (gens x ambient).

Per exemple, suposem que la contribució del genoma d'una persona per al seu pes corporal és d'un pes final de 60 kg. Aquesta persona viu en un ambient obesogen, que augmenta el pes final respecte a la predicció genètica en 20 kg (i a tots els genotips en aquest ambient és necessari augmentar en 20 kg la seva

predicció final). Però a més a més, resulta que el genoma d'aquesta persona conté una variant genètica que fa que la contribució de l'ambient obesogen sigui el doble (per tant, 20 kg més). Així:

Cas 1: Pes final d'una persona amb genoma X, en ambient obesogen

Pes final = 60 kg (genètica) + 20 kg (ambient obesogen) + 20 kg (per tenir en el seu genoma la variant d'interacció, que multiplica per 2 la contribució de l'ambient si aquest és obesogen) = 100 kg.

Si aquesta mateixa persona (genoma X) visqués en un ambient no obesogen, en el qual la contribució de l'ambient al pes fos de 10 kg, el seu pes seria:

Cas 2: Pes final d'una persona amb genoma X, en ambient no obesogen

Pes final = 60 kg (genètica) + 10 kg (ambient no obesogen) + 0 kg (encara que té en el seu genoma la variant d'interacció, aquesta variant només multiplica per dos la contribució de l'ambient si aquest és obesogen, que no és el cas) = 70 kg.

Per tal d'acabar d'entendre el concepte d'«interacció genoma-ambient», vegem què passarà amb el pes d'una altra persona amb un genoma diferent, que no conté la variant genètica d'interacció.

Cas 3: Pes final d'una persona amb genoma Y, sense interacció genoma x ambient, en ambient obesogen

Pes final = 60 kg (genètica) + 20 kg (ambient obesogen) + 0 kg (no hi ha contribució per interacció, en no estar present la variant que determina aquesta interacció) = 80 kg.

Finalment:

Cas 4: Pes final d'una persona amb genoma Y, sense interacció genoma x ambient, en ambient no obesogen

Pes final = 60 kg (genètica) + 10 kg (ambient no obesogen) + 0 kg (no hi ha contribució per interacció, en no estar present la variant que determina aquesta interacció) = 70 kg.

Podem observar que l'ambient obesogen afecta més uns genotips que uns altres (concretament aquells amb la variant d'interacció sensible a l'ambient obesogen). Aquest concepte és la base de la personalització de la nutrició sobre la base de la informació genètica, sobre el qual es donaran més detalls en la secció següent.

Factors ambientals: expliquen l'efecte de l'ambient sobre el fenotip (per exemple, proporcionen coneixement sobre quin tipus d'aliments engreixen més pel seu contingut calòric o quin estil de vida és més beneficiós a l'hora de mantenir un pes adequat). Aquest és el tipus d'informació que rebem quan anem a la consulta d'un nutricionista.

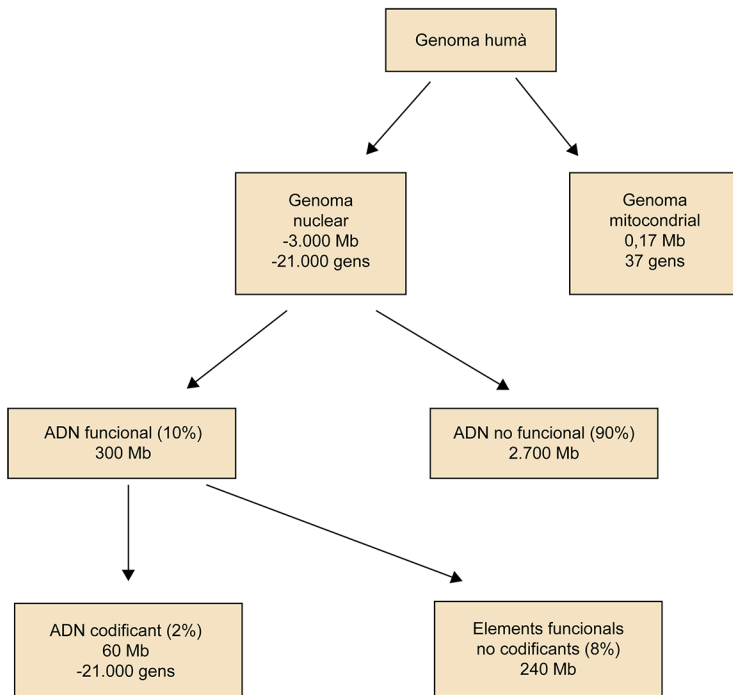
Factors genètics: expliquen l'efecte de les variants genètiques presents en el nostre genoma i que determinen la nostra predisposició per exemple a tenir sobrepès. Aquest és el tipus d'informació que rebem quan et fan una prova genètica que determina el nostre risc a malalties com l'obesitat.

Interacció entre els nostres factors genètics i els factors ambientals: expliquen per què responem de manera diferent a factors ambientals com ara l'ambient obesogen. Aquestes variants són les que ens permetran establir una recomanació personalitzada per a poder optimitzar «fenotips» complexos com ara el pes corporal, ja que permetran establir les estratègies amb més probabilitat d'èxit a l'hora d'optimitzar el pes corporal.

2.2. El genoma humà

El genoma humà consisteix en tres mil milions de nucleòtids repartits en **24 cromosomes** (22 autosomes i 2 cromosomes sexuals), que contenen tota la informació necessària per a construir un cos humà i fer-lo sobreviure el màxim de temps possible, si més no un temps prou llarg per poder reproduir-se i traspassar noves còpies d'aquests genomes a nous individus. Cada cèl·lula del nostre cos posseeix dues còpies completes del genoma, que fa un total d'uns sis mil milions de nucleòtids presents a l'interior del nucli de cada cèl·lula humana, compactat en un total de 46 cromosomes (22 parells d'autosomes i dos cromosomes sexuals) (figura 4).

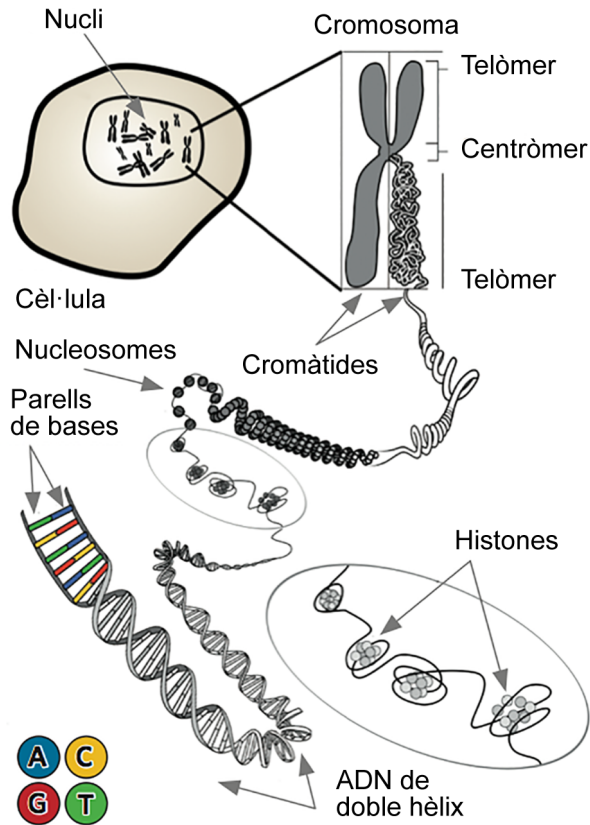
Figura 4. Els nombres del genoma humà



Font: D. Lorenzo i altres (2011). *Nutrigenòmica y nutrigenética: hacia la nutrición personalizada*. Barcelona: Editorial Libbooks.

Cada cèl·lula del nostre cos posseeix dues còpies completes del genoma —un heretat del pare i l'altre de la mare—, que fan un total d'aproximadament sis mil milions de lletres presents a l'interior del nucli de cada cèl·lula humana, compactat en un total de 46 cromosomes (22 parells d'autosomes i dos cromosomes sexuals) gràcies a unes proteïnes denominades histones, que permeten i estableixen l'estructura dels cromosomes (figura 5).

Figura 5. Situació de l'ADN dins de la cèl·lula



Font: Wikimedia Commons/Creative Commons 3.0.

La informació genètica està emmagatzemada en forma d'una molècula química, l'ADN (àcid desoxiribonucleic), construïda per la unió d'una sèrie d'unitats denominades nucleòtids o també bases. Els nucleòtids de l'ADN es componen bàsicament d'un sucre (la desoxiribosa, d'on prové el nom d'*àcid desoxiribonucleic*) i una molècula nitrogenada denominada base. Aquestes bases poden ser de quatre tipus: adenina, citosina, guanina i timina (conegudes per les seves inicials A, C, G i T), i la seva seqüència és la que determina la informació genètica. La maquinària cel·lular llegeix aquesta seqüència en trios, i a cada trio hi adjudica un aminoàcid, les unitats que componen les proteïnes. Finalment aquestes proteïnes seran les eines que s'usaran per a la construcció i el correcte funcionament de l'organisme (figura 6). Aquesta correspondència entre trios de bases de l'ADN i aminoàcids és el que es denomina **codi genètic**.

La informació genètica s'emmagatzema en unitats denominades **gens**. Durant molt temps es va pensar que cada gen del genoma produïa una única proteïna, que tenia una única funció biològica. Avui dia se sap que existeixen al voltant de 10 vegades més proteïnes que gens, per la qual cosa és evident que cada gen és capaç de contenir la informació per a més d'una proteïna. Així mateix, aquestes proteïnes poden o bé treballar soles, o bé combinar-se amb altres per a generar noves funcions. Així, i gràcies a totes aquestes possibles combinacions,

amb només uns 20.000 gens, nombre comparable als gens presents en ratolins i fins i tot en la mosca de la fruita, és possible crear l'extrema complexitat del cos humà.

No obstant això, la informació d'aquests 20.000 gens representa únicament un 2% del genoma. Aquesta petita part del genoma humà que conté la informació genètica per a construir la maquinària metabòlica es denomina ADN codificant, o també exoma, en ser la part del genoma que s'expressa (figura 7). El 98% restant, l'ADN no codificant, encara que no conté informació per a crear proteïnes a partir de si mateix, té altres funcions, entre les quals funcions reguladores i estructurals. I probablement altres que de moment desconeixem.

Des del començament 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 n'hi ha una diversitat considerable en l'ADN codificant, de tal manera que el fet que dues persones tinguin diferent seqüència de lletres en el mateix gen, per exemple en el receptor de la vitamina D, implicarà que es generin receptors diferents en cadascuna d'elles. 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 persones. Aquí radica la base de la **nutrició personalitzada**, ja que cadascuna d'aquestes màquines té diferents requeriments i condicions òptimes de treball.

Però analitzar els sis mil milions de lletres que componen el genoma d'una persona per a buscar diferències en la maquinària metabòlica és una tasca complexa. Afortunadament, ja des dels començaments de la genètica molecular, a la fi del segle passat, es va començar a buscar i a catalogar la diversitat genètica existent en el genoma humà.

2.2.1. Variació genètica

Una vegada obtinguda la seqüència del genoma humà, el següent gran projecte va ser la identificació de les diferències existents en el material genètic. Des dels anys vuitanta, i gràcies als primers estudis de variabilitat genètica molecular, se sabia que existien diferències entre diferents versions del genoma humà, aproximadament una diferència cada 1.000 nucleòtids. Es van classificar, catalogar i localitzar algunes d'aquestes variacions, que es van utilitzar com a marcadors en el genoma. Així, de la mateixa manera que en els mapes de carreteres els punts quilomètrics hi identifiquen determinades posicions, es van fer mapes genètics que contenien uns quants milers de marcadors, en aquella època localitzats gràcies a estudis dels patrons d'herència d'aquests en diferents famílies. Gràcies a aquests marcadors es van poder començar a localitzar els canvis genètics responsables d'algunes malalties hereditàries. Avui dia es coneix 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.

Tipus de marcadors genètics

Un marcador genètic és un segment d'ADN amb una localització física coneguda dins del genoma humà. La seva presència en una persona és fàcilment determinable i se'n pot rastrejar la manera en què 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 juntament amb la malaltia, és que el gen causant d'aquesta malaltia ha d'estar situat a prop del marcador —per a poder ser heretat conjuntament—. D'aquesta manera, s'han descobert les bases genètiques de moltes malalties.

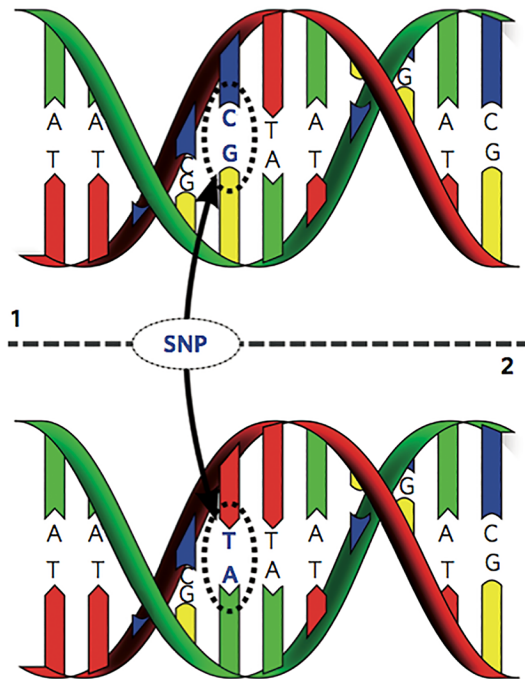
Els marcadors genètics poden ser seqüències d'ADN curtes, fins i tot d'un únic nucleòtid. Segons el tipus de canvi que produeixen en la seqüència d'ADN es poden classificar en dos grups:

- **Insercions, deleccions i repeticions**: consisteixen en l'addició o substracció de nucleòtids en una determinada posició del genoma. Si s'insereix una seqüència curta diverses vegades en la mateixa posició, es denomina una repetició. Les repeticions són molt utilitzades en genètica forense i criminalista, per la seva elevada variabilitat i la seva facilitat de determinació. Entre aquestes trobem els denominats 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.
- **Canvis en la seqüència de bases** (figura 6): denominats SNP (polimorfismes d'un sol nucleòtid), impliquen 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 de caracteritzats uns tres milions, encara que probablement el seu nombre real sigui molt superior, ja que encara hi ha molts canvis poc freqüents que no han estat descoberts—, per la qual cosa actualment són els més utilitzats en els estudis d'identificació de bases genètiques de malalties.

Una de les característiques dels marcadors és que són polimòrfics, la qual cosa significa que poden presentar diferents variants, denominades **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 bàsicament dependent de l'atzar. Encara 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 té el nostre genoma fa que cadascun de nosaltres tingui una mitjana de 60 mutacions noves. Encara que moltes d'aquestes mutacions no passaran a la nostra descendència, algunes sí que ho faran, i incrementaran en freqüència i es convertiran en nous marcadors polimòrfics

d'un sol nucleòtid (SNP). No obstant això, i a causa de la seva baixa freqüència inicial, molts no podran ser detectats i continuaran essent desconeguts per a la ciència.

Figura 6. Exemple d'un canvi en la seqüència de bases de l'ADN



Font: Wikimedia Commons/Creative Commons 3.0.

Mentre que la seqüència original del genoma humà en una determinada posició es representa en 1, el procés de mutació provoca un canvi en la seqüència, i substitueix una parella de nucleòtids CG per la parella TA. Aquesta nova mutació pot o bé ser innòcua per al seu portador, o bé estar associada a una malaltia. Encara que inicialment totes aquestes mutacions són rares (apareixen en un únic individu), poden per atzar augmentar en freqüència i arribar a ser relativament freqüents.

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 es troben a una freqüència superior al 5%, i actualment hi ha en marxa un projecte de seqüenciació de 1.000 genomes per a detectar noves variants en freqüències d'un mínim de l'1%.

2.2.2. Predisposició genètica a malalties

Per a què s'estudia 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 escrita, en part, en el genoma. Però... on exactament? Lògicament, si la predisposició genètica és diferent per a cada individu, haurem de mirar quina part de la

nostra genètica és diferent entre individus. 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 prèviament). Un canvi en l'ADN provoca que el gen que el conté produeixi una proteïna que és incapaç de fer la seva funció correctament, cosa que provoca l'aparició d'una malaltia.

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 seu genoma tindran més probabilitat de patir la malaltia. Aquest és el cas de la majoria d'SNP que s'utilitzen per a predir la probabilitat de patir una malaltia complexa com ara la diabetis o el càncer.

2.2.3. Proves d'associació

Com es descobreix una variant genètica associada a una determinada malaltia? L'eina més habitual és la denominada **prova d'associació genètica**, que consisteix bàsicament en el que el seu nom indica: descobrir l'associació genètica entre una variant del genoma i una malaltia. Es fa 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 existeixen variants genètiques més freqüents en el grup de persones malaltes que en el grup de control, és perquè s'hereten juntament amb la malaltia. Són les variants associades a la malaltia. Si l'estudi es fa del genoma complet (és a dir, s'estudia la possible associació amb la malaltia de milers de variants genètiques repartides per tot el genoma), ens referim a l'estudi com un estudi d'associació en genoma complet, o GWAS, com es coneix habitualment per les seves sigles en anglès (*genome-wide association study*).

Cap a finals de 2010, el catàleg d'estudis d'associació en genoma complet indicava un total de 700 estudis publicats, que lligaven unes 3.000 variants a unes 150 malalties, com la diabetis o l'addicció al tabac. Pràcticament cada setmana es publiquen nous estudis d'associació, per la qual cosa aquest catàleg creix incessantment. Tanmateix, la major part de les variants oposades expliquen només una part de les diferències interindividuales en la predisposició genètica a la malaltia (heretabilitat).

Una anàlisi publicada el juny de 2010 estimava que, sumant tots els estudis fets per a la malaltia de Crohn (malaltia crònica autoimmune en la qual el sistema immunitari de l'individu ataca el seu propi intestí i hi 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. És a dir, hi ha una sèrie de variants genètiques encara no descobertes que són capaces d'explicar fins a un 80% de la variació genètica causant de la malaltia de Crohn.

Les causes d'aquesta ineficàcia dels estudis d'associació encara es discuteixen. Actualment hi ha diverses teories que intenten explicar aquesta «heretabilitat 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. Per exemple, s'ha postulat si no deuen ser els marcadors poc freqüents (amb una freqüència menor d'un 1%) els que expliquen gran part del

component genètic associat a una malaltia. Aquesta explicació es basa 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 per haver arribat a estendre's tant i assolir altes freqüències es van haver d'originar fa molt temps (ja que l'expansió i la freqüència depenen bàsicament del temps transcorregut des de la seva aparició per mutació en una persona). Com que són marcadors antics, l'acció de la selecció natural sobre la regió genòmica en la qual es troben localitzats, encara que feble ha tingut temps suficient per a eliminar les variants situades a prop dels marcadors que poguessin tenir efectes grans en la salut de les persones que les portessin, i només han quedat variants amb efectes petits.

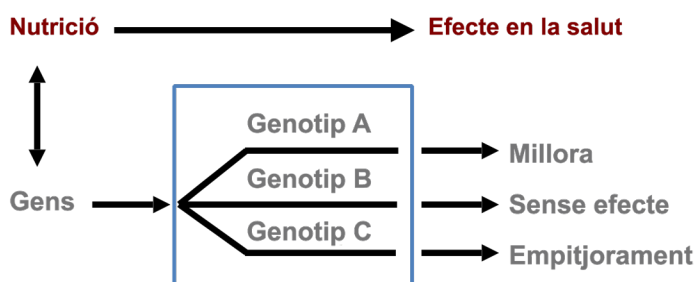
2.3. Interacció gens-nutrients

No existeixen dues còpies del genoma humà idèntiques: de mitjana, un 1% de la seqüència nucleotídica és diferent entre dos genomes triats a l'atzar d'una població, la qual cosa implica entre 3 i 6 milions de diferències en la seqüència de l'ADN entre dues persones qualssevol. Aquestes diferències són les que en part expliquen l'heterogènia resposta humana a la dieta: és la denominada interacció gens-nutrients, que es produeix quan l'efecte de l'exposició a un nutrient sobre un cert fenotip (com ara el patiment d'una malaltia) difereix en magnitud entre els diferents genotips (figura 5). D'aquí es dedueix que les recomanacions sobre quin ambient pot ser més recomanable per a una persona concreta dependran del seu genotip, o per a ser més precisos, de la variació present en el seu genotip i que la diferència de la resta de persones.

Lectures recomanades

- E. Lander i altres (2001). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature* (vol. 409, núm. 6822, pàg. 860-921).
- J. C. Venter i altres (2001). «The sequence of the human genome». *Science* (vol. 291, núm. 5507, pàg. 1304-51).

Figura 7. Interacció gens/nutrients



La interacció entre gens i ambient/nutrients es produeix quan l'efecte de l'exposició a un nutrient sobre un cert fenotip (com ara el patiment d'una malaltia) difereix en magnitud entre els diferents genotips.

La pregunta que sorgeix a continuació és: si cada genoma és individual, significa això que hi haurà tantes recomanacions com persones? No necessàriament. De la mateixa manera que no existeixen dos cossos humans diferents, però tots ens ajustem a talles de roba limitades en nombre, és molt probable que l'estudi del genoma permeti obtenir recomanacions de «talles» nutricionals, o grups de recomanació, en els quals el criteri per a incloure-hi una persona depengui de com sigui d'adequades les recomanacions per al global de la seva variació genètica. No serà tampoc la dieta «perfecta», però sí ben segur que serà millor (o el que és el mateix, tindrà més probabilitat de millorar la salut de la persona) que una dieta generalista.

Per descomptat que la «ultrapersonalització», en la qual cada persona rep una recomanació única, és possible. Però no és convenient, de moment. De la mateixa manera que els sastres que feien vestits a mida van desaparèixer per motius principalment econòmics, i van donar pas a empreses de fàbriques massives de roba en talles, és molt probable que la nutrigenòmica, també per motius econòmics, vegi inviablada aquesta personalització. Potser serà possible en un futur en el qual disposem de noves eines, però de moment caldrà esperar.

2.4. Nutrició personalitzada i «talles» nutrigenòmiques

Del vist fins ara es dedueix, per tant, que les recomanacions ambientals per a viure millor i amb més salut dependran del genotip individual, i més concretament de variants genètiques d'interacció genoma x ambient.

De factors ambientals que interaccionen amb els nostres gens per a determinar la nostra salut n'hi ha molts, entre els quals l'estrès, l'exercici-estil de vida, el tabac, la contaminació, i, sobretot, l'alimentació. De l'estudi de la interacció entre gens i alimentació va néixer la ciència de la genòmica nutricional o nutrigenòmica, que es pot definir com la unió de dues àrees de la ciència el coneixement de la qual és essencial per a la salut humana:

- la genètica
- la nutrició

Encara que cadascuna per separat ha tingut gran èxit a l'hora de resoldre problemes específics, quan es tracta d'abordar les malalties més comunes que castiguen la societat industrialitzada, com ara les cardiovasculars, el càncer, l'obesitat, etc., aquestes disciplines es necessiten molt l'una a l'altra. La genètica interacciona amb el medi ambient (per exemple amb la dieta) per a definir la predisposició individual a patir aquestes malalties, però també per a millorar-ne la prevenció i la teràpia.

Així doncs, la utilitat de la nutrigenòmica és conèixer les bases moleculars del nostre risc individual de malaltia, entendre com els components dels aliments actuen sobre el nostre metabolisme per a fer possible una prevenció real i una teràpia individual d'acord amb els nostres gens.

La rellevància de personalitzar les recomanacions queda demostrada pel fet que entre persones que mengen el mateix, unes patiran un augment de pes, unes altres patiran malalties i, en canvi, n'hi haurà altres que no els passarà gens. Persones amb bons gens es poden permetre llicències nutricionals i altres, no tan afortunades, estaran exposades a un alt risc de malaltia tret que segueixin una dieta prudent o, millor, una dieta apropiada a elles. Fixem-nos per exemple en el cas dels requeriments de micronutrients, com ara les vitamines.

Genètica i vitamines

En el cas dels requeriments vitamínics, la influència de la genètica es coneix des de fa temps. Per exemple, les persones amb raquitisme resistent a la vitamina D o amb homocistinúria a causa de deficiència de cistationina β -sintasa han de suplementar la seva dieta amb vitamina D o vitamina B-6, respectivament.

Aquests tipus d'alteracions genètiques són relativament rars i, en conseqüència, no han influït en la nostra percepció dels requeriments diaris per a la població en general. Però els avenços científics han estat imparables i ja hi ha nombrosos estudis recents de la interacció gens x ambient quant als requeriments de vitamines i oligoelements.

La identificació de variants genètiques que són comunes en la nostra població, i que determinen més requeriments de vitamines específiques, han bandejat la idea que existeixen unes recomanacions vàlides per a tothom. Aquest canvi de paradigma ha fet que el nostre concepte dels requeriments de vitamines per a les poblacions es desplaci cap a recomanacions més individualitzades.

Per exemple, una prova genètica pot analitzar aquestes variants que determinen requeriments específics de nutrients essencials com ara les vitamines, per a fer recomanacions personalitzades de dosis recomanades diàries amb l'objectiu de mantenir un òptim estat de salut.

La informació genètica, per si mateixa, no té cap valor. Per mitjà del coneixement científic és possible donar veritable valor a aquesta informació. Transformar la informació genètica individual en recomanacions i accions personalitzades que ens permeten millorar i mantenir un estat òptim de la salut és l'objectiu final de la nutrigenòmica.

2.5. Interacció entre la ingesta total de greixos i el gen APOA5

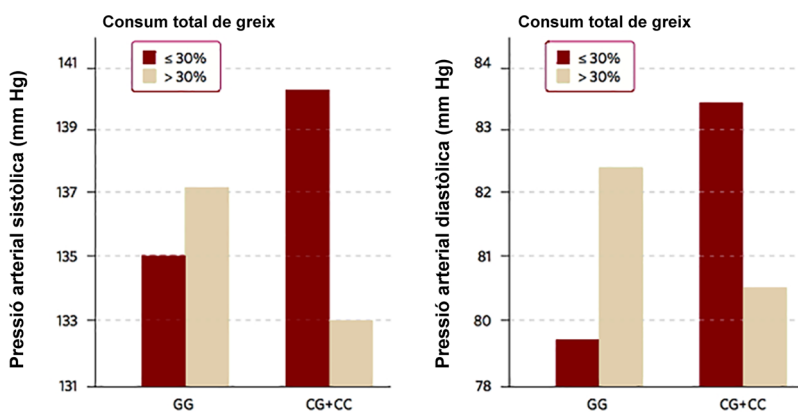
Un exemple molt il·lustratiu de la interacció entre la diversitat del genoma i els nutrients és el cas descrit per Mattei i col·laboradors, que relaciona la pressió arterial, la ingesta de greix i la variabilitat en el gen APOA5. Els valors òptims de pressió arterial es troben entre 90-120 mmHg per a la sistòlica i 60-80 mmHg per a la diastòlica. Quan la pressió arterial puja per sobre dels valors màxims recomanables (120/80), augmenta progressivament el risc de patir algun problema cardiovascular, com ara una retinopatia, un infart de miocardi o un vessament cerebral. Ja parlem d'hipertensió quan es detecten valors de pressió arterial per sobre de 140/90 mmHg. A Espanya, la seva incidència entre la població general adulta és d'aproximadament un 35%, i arribant a més del 60% en persones més grans de 60 anys. Afecta per tant més de 12 milions d'individus adults, i al món s'estima que més de 1.500 milions de persones pateixen hipertensió. Si bé les dietes per a reduir la hipertensió arterial han de limitar la ingesta de sal, la disminució del consum de greixos també és una forma de reduir la tensió arterial, ja que el consum excessiu de greix (nutrient que posseeix una gran quantitat d'energia) es relaciona amb un augment de pes i per tant de la tensió arterial. De fet, l'estratègia més habitual fins ara per a persones hipertenses és una dieta equilibrada i moderada en calories, principalment en greixos. En aquests casos, normalment es recomana que el greix de la dieta no superi el 30% del total de nutrients.

Lectura recomanada

J. Mattei i altres (2009). «Apolipoprotein A5 Polymorphisms Interact with Total Dietary Fat Intake in Association with Markers of Metabolic Syndrome in Puerto Rican Older Adults». *The Journal of Nutrition* (núm. 139, pàg. 2301-2308).

Mattei i col·laboradors van observar que l'efecte de la quantitat de greix ingerit sobre la pressió arterial interacciona amb la variació present en el gen APOA5 del cromosoma 11. En concret, amb el polimorfisme rs3135506 (C/G), un polimorfisme no sinònim que afecta el codó 19 de la seqüència gènica. Aquest codó pot ser TCG o TGG, segons la variant del polimorfisme present en aquest gen. El codó TGG presenta en la seva segona posició la variant més freqüent, G, i codifica per a triptòfan (W). El codó TCG conté la variant menys freqüent, C, i codifica per a serina (S). Aquest canvi S19W entre un aminoàcid polar (serina) i no polar (triptòfan) probablement té importants implicacions en l'estructura de la proteïna, i per tant en la seva activitat funcional. Quant a l'epidemiologia, es va observar que en aquells individus homozigots GG, una ingesta de greix superior al 30% de l'energia total ingerida estava associada significativament a més pressió arterial. No obstant això, en els individus que posseïen almenys una C en una de les dues posicions homòlogues del polimorfisme (individus CG o ben CC) s'observava el contrari, és a dir, menys pressió arterial associada a una ingesta de greix de més del 30% de l'energia dietètica (figura 8).

Figura 8. Modulació de l'efecte del greix total ingerit sobre la pressió arterial, per part de les variants del polimorfisme rs3135506 del gen APOA5.



Un percentatge més alt de greix total en la dieta està associat a més pressió arterial (tant sistòlica com diastòlica) en individus amb genotip GG. En la resta d'individus, l'associació es dona al contrari: més greix en la dieta s'associa a menys pressió arterial. Modificat de J. Mattei i altres (2009).

Per què, no obstant això, es recomana una reducció en la ingesta de greix a les persones amb hipertensió, si, com hem vist, podria arribar fins i tot a ser contraproductiu per a algunes persones amb el genotip CG o CC en el polimorfisme rs3135506 del gen APOA5? La resposta és immediata si observem que la freqüència de la variant C en la població europea és molt baixa (al voltant d'un 6%), i per tant també és baixa la freqüència d'individus CG+CC (un 14%). Així, la recomanació de reduir la ingesta de greixos si es pateix hipertensió serà adequada en una gran majoria de persones (el grup GG, un 86%).

D'aquest resultat en podem deduir dos punts importants a l'hora d'entendre la relació entre genètica i nutrició:

- Les recomanacions nutricionals generals dirigides a la societat (des del punt de vista de la salut pública) són les que produeixen un benefici òptim a la majoria de la població. Tanmateix, hi pot haver un subgrup de persones que no respongui de la mateixa manera que la majoria. La causa

d'aquest comportament anòmal serà molt probablement genètica, ja que la variació genètica és una de les principals fonts de diferències en les respostes a l'alimentació entre individus d'una mateixa població i que comparteixen un mateix ambient.

- Les recomanacions nutricionals dirigides a l'individu hauran de tenir en compte el seu perfil genètic i ser per tant personalitzades, per a poder detectar així les excepcions a les recomanacions generals que, d'una altra manera, podrien haver afavorit un estat patològic. Com que la freqüència d'aquestes excepcions sempre és baixa (per definició, ja que són «excepcions»), identificar i proporcionar les corresponents recomanacions personalitzades anirà de la mà molt probablement de la iniciativa privada, i no de la pública, aquesta última més interessada a fer recomanacions que serveixin a un nombre més gran de persones.

2.6. Interacció entre una beguda de soia i el gen VDR

Per a il·lustrar la importància de caracteritzar la diversitat genètica dels participants en assajos d'intervenció nutricional, es presenta a continuació un estudi de l'efecte d'una beguda de soia suplementada amb vitamina D en el perfil lipídic i el risc cardiovascular. La introducció de la variabilitat genètica en l'anàlisi de les dades va permetre detectar un efecte significatiu, que altrament hauria passat desapercebut.

L'objectiu de l'estudi era doble: d'una banda, es pretenia esbrinar si la variabilitat genètica dels receptors de la vitamina D influeix en els beneficis de la suplementació nutricional de 25-hidroxivitamina D (interacció gen VDR i vitamina D). A més, si considerem que els aliments en realitat són barreges d'una gran varietat de compostos potencialment bioactius a diferents concentracions, es va voler avaluar la influència de les isoflavones de la soia en aquesta interacció (en ser reguladors endocrins de l'homeòstasi cardiovascular). Després de l'administració a 106 individus durant dos mesos de tres diferents quantitats (control, 250 ml/dia i 500 ml/dia) de la beguda de soia enriquida, en l'anàlisi prèvia, sense tenir en compte la variabilitat genètica present dins de cada grup de voluntaris, no es van trobar diferències significatives entre grups (figura 9A). Però en separar les dades de cada grup també sobre la base del genotip del polimorfisme rs1544410 (BsmI) del receptor de la vitamina D (VDR), es van observar dues tendències diferents (figura 9B): mentre que per als individus que presentaven almenys un al·lel G (individus AG i GG), s'observava una reducció significativa dels nivells de colesterol, en els individus AA, l'efecte de la ingesta de la beguda de soia era el contrari, és a dir, un augment (encara que no significatiu) en els nivells de colesterol total. En ser les tendències per als dos grups oposades, en l'anàlisi feta sense considerar el genotip, s'anul·lava el valor d'un grup amb el d'un altre, cosa que produïa un efecte observat de variació pràcticament nul·la, que es va desvelar en considerar el genotip.

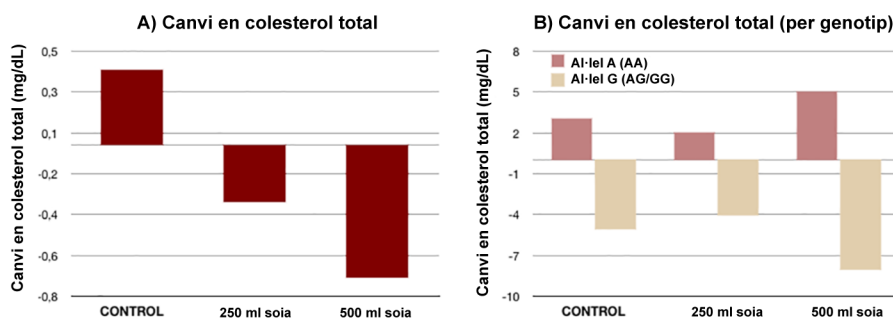
Lectura recomanada

J. C. Serrano; D. de Lorenzo; A. Cassanye; M. Martín-Gari; A. Espinel; M. A. Delgado; R. Pamplona; M. Porter-Otin (novembre 2013). «Vitamin D receptor BsmI polymorphism modulates soy intake and 25-hydroxyvitamin D supplementation benefits in cardiovascular disease risk factors profile». *Gens Nutr* (vol. 8, núm. 6, pàg. 561-9).

Podríem, per tant, concloure que la beguda de soia és cardioprotectora, en reduir significativament els nivells de colesterol? És evident que si veiem els resultats globals, no. Almenys no significativament. Si ens haguéssim quedat aquí, aquesta beguda no hauria estat mai classificada com a efectiva, almenys quant a risc cardiovascular. Una vegada separats els individus segons el seu perfil genètic, podem detectar significativament les diferències entre els diferents grups de beguda enfront de control (per a cada genotip).

En aquest exemple, la interacció gens-nutrients es detecta en observar com l'efecte de la beguda de soia en els nivells de colesterol total depèn del genotip concret en el polimorfisme BsmI: la ingesta diària de 500 ml de beguda de soia suplementada amb vitamina D redueix significativament els nivells de colesterol total, però solament en els individus amb almenys una G en el polimorfisme BsmI del gen VDR (seria, per tant, un efecte dominant de l'al·lel G, com ja s'ha observat en altres casos en els quals intervé aquest polimorfisme). En individus AA, no solament no es redueix sinó que la tendència és contrària, és a dir, a l'augment dels nivells de colesterol total.

Figura 9. Modulació del perfil lipídic per una beguda de soia suplementada amb 25-hidroxivitamina D, sense tenir en compte el genotip dels participants en l'estudi (A) i sobre la base del genotip polimorfisme rs1544410 (BsmI) del receptor de la vitamina D (B)



El polimorfisme BsmI del VDR afecta la resposta individual, i és el genotip AG/GG el que va mostrar una resposta significativa dependent de la dosi en la reducció del colesterol total (i també de l'LDL i triglicèrids, no mostrat) en comparació del genotip AA. Es va concloure que la resposta metabòlica a l'administració de suplementes de soia 25-hidroxivitamina és dependent del genotip VDR BsmI, a causa d'una major taxa de conversió (i per tant d'un major augment dels nivells plasmàtics de 1 α ,25-dihidroxivitamina D3) a partir de precursors de vitamina D de l'al·lel G⁵.

Sense entrar en les causes moleculars d'aquests resultats, hi ha dues conclusions importants d'aquest exemple.

- La interacció pot estar ocultant efectes significatius en estudis d'aliments funcionals, si obtenim respostes de sentit contrari en un genotip enfront de l'altre. Per tant, és important quantificar.
- En presència d'interacció, és important definir el genotip pel qual el nutricional presenta el major (o l'únic) benefici. En aquest cas, els individus amb genotip AG/GG serien els únics beneficiats (quant a nivells de colesterol total en aquest exemple) de la ingesta d'aquesta beguda de soia enriquida amb vitamina D.

2.7. Interacció entre els àcids grassos poliinsaturats i el gen APOA1

La majoria de les intervencions de prevenció i tractament tradicionals s'han centrat en el paper que la intervenció dietètica exerceix en la reducció dels factors de risc d'aquestes malalties complexes. Per exemple, en el cas de les malalties cardiovasculars, l'epidemiologia ens diu que alts nivells de colesterol HDL (colesterol «bo») i baixos nivells de colesterol LDL (colesterol «dolent») estan associats amb menys risc de malaltia coronària. Des d'un punt de vista nutricional, s'ha observat que, en general, el colesterol HDL augmenta amb l'activitat física o el consum d'alcohol, i disminueix amb el tabac. Així mateix, les dietes riques en àcids grassos poliinsaturats (AGPI) redueixen el risc cardiovascular, per tal com redueixen els nivells totals de colesterol, encara que tant el colesterol LDL com l'HDL. Evidentment, no és prudent suggerir a la població en general augmentar la ingesta d'alcohol més enllà de les recomanacions actuals amb la finalitat d'elevar els nivells de colesterol HDL (ja que tindria altres conseqüències negatives), per la qual cosa les recomanacions més apropiades per a reduir el risc cardiovascular són augmentar l'activitat física i la ingesta d'àcids grassos poliinsaturats (encara que aquestes també controladament, no més que un 10% de la ingesta de greixos).

Si totes les persones tinguessin la mateixa composició genètica, aquestes recomanacions tindrien el mateix efecte en tots i cadascun de nosaltres, i les intervencions dietètiques per a la disminució del risc cardiovascular podrien ser dissenyades d'una manera genèrica. Des d'una perspectiva genètica, però, aquest enfocament no és eficaç, ja que les diferències genètiques entre els éssers humans determinen en moltes ocasions una resposta diferent davant dels mateixos factors ambientals: és la denominada interacció gens-nutrients, la base de les recomanacions nutricionals personalitzades en nutrigenòmica.

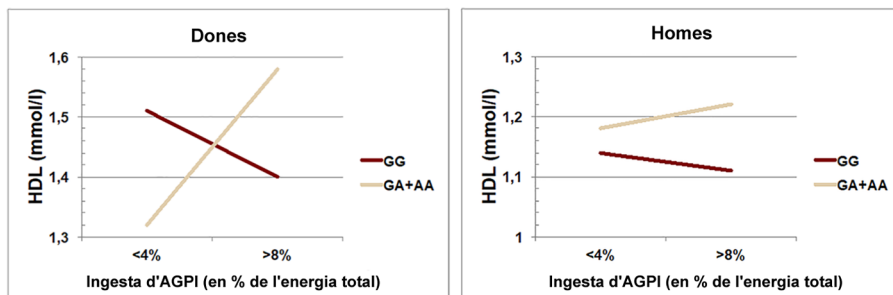
En relació amb el risc cardiovascular i la nutrició, un exemple molt il·lustratiu de la interacció entre la diversitat del genoma i els nutrients és el cas descrit per J. M. Ordovás i els seus col·laboradors, que relaciona els nivells de colesterol HDL, la ingesta d'àcids grassos poliinsaturats i la variabilitat en el gen APOA1. Aquest gen exerceix un paper central en el metabolisme dels lípids i per tant és clau per a determinar els nivells de colesterol HDL. Aquest gen codifica per a una proteïna, l'apolipoproteïna A1, que és el principal component proteic de l'HDL, una lipoproteïna d'alta densitat encarregada de facilitar la sortida de greix dels teixits cap al fetge per a la seva excreció. Una variant particular d'aquest gen en el qual una A (adenosina) és substituïda per una G (guanosi-na) en la posició -75 (rs670) afecta la manera en què la persona respon als nivells d'ingesta d'àcids grassos poliinsaturats: individus amb el genotip GG (al voltant del 70% de la població europea) presenten nivells de colesterol HDL més alts quan la ingesta d'àcids grassos poliinsaturats en la seva dieta és baixa (<4% de l'energia), mentre que en els heterozigots GA i homozigots AA (30% restant) la concentració de colesterol HDL és més alta quan la ingesta de AGPI és més del 8% de l'energia total. Aquest efecte era significativament més evi-

Lectura recomanada

J. M. Ordovas; D. Corella; L. A. Cupples; S. Demissie; A. Kelleher; O. Coltell; P. W. Wilson; E. J. Schaefer; K. Tucker (2002). «Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: The Framingham Study». *Am J Clin Nutr.* (núm. 75, pàg. 38-46).

dent en dones que en homes (figura 10). De fet, encara que la tendència era la mateixa en homes que en dones, els valors d'interacció únicament van ser significatius en aquestes últimes.

Figura 10. Efecte de la ingesta d'àcids grassos poliinsaturats en la lipoproteïna d'alta densitat (HDL) en plasma, segons el genotip en el polimorfisme rs670 del gen APOA1.



S'aprecia clarament que la recomanació d'una dieta rica en AGPI per a la disminució del risc cardiovascular incrementant els nivells d'HDL protector és efectiva únicament en els individus amb almenys un al·lel A en el polimorfisme rs670 del gen APOA1 (J. M. Ordovas i altres, 2002).

En resum, la ingesta elevada d'AGPI modula l'efecte del gen APOA1 en els nivells d'HDL, cosa que resulta en concentracions superiors de colesterol HDL en dones portadores de l'al·lel A en el polimorfisme rs670. Aquest grup de població específic es podria beneficiar, doncs, d'una dieta rica en àcids grassos poliinsaturats, que hauria d'augmentar les concentracions de colesterol HDL i reduir així el seu risc cardiovascular (gràcies a la reducció del risc de cardiopatia coronària), però tindria un efecte contrari, fins i tot potencialment perjudicial, en dones homocigotes GG (sense oblidar-nos que altres factors, com ara l'índex de massa corporal, la ingesta d'alcohol i l'activitat física, també són importants moduladors de les concentracions de colesterol HDL).

Aquest tipus de coneixement és útil en permetre als especialistes en nutrició dirigir les seves recomanacions a qui es beneficiarà d'una dieta rica en AGPI i als que fins i tot poden ser perjudicats per aquesta recomanació, sobre la base del coneixement del genotip individual. És el que es denomina **nutrició personalitzada**, base de la genòmica nutricional, basada en el coneixement de les interaccions entre variació genètica i nutrició.

2.8. Bases moleculars de la interacció gens vs. nutrients

Darrere de cadascun dels casos d'interacció gens-nutrició sempre hi ha una variant genètica present en una part de la població que, segons en quines condicions ambientals, o bé impedeix l'aprofitament d'un nutrient, o bé ho facilita, determinant així les diferents respostes. Un dels exemples millor compresos a nivell molecular és el de la **intolerància a la lactosa**, un fenotip derivat de la inactivació de l'enzim lactasa, que impossibilita la metabolització de la lactosa. De fet, fa uns 10.000 anys, tots els éssers humans érem intolerants a la lactosa, però fa uns 7.500 anys, en alguna població situada en les planes fèrtils d'Hongria, on s'havia desenvolupat la ramaderia i per tant els seus membres tenien accés a productes làctics, van sofrir una mutació en el cromosoma 2 (mutació coneguda com a al·lel LP, de «Persistència de la Lactasa») que perme-

Lectura recomanada

A. Curri (agost 2013). «Archaeology: The milk revolution». *Nature* (1;500(7460), pàgs. 20-2).

tia a l'organisme ignorar les ordres de disminució en la producció de lactasa, fent que aquesta se seguís produint al llarg de la vida i que els seus posseïdors continuessin consumint sense problemes llet fresca al llarg de les seves vides. Una vegada que l'al·lel LP va aparèixer, va oferir un important avantatge selectiu. S'ha estimat que les persones amb la mutació haurien produït fins a al voltant d'un 20% més de descendents que els que no la tenien, un grau de selecció entre els més forts coneguts actuant sobre el genoma humà. Lògicament aquest al·lel es va expandir en poblacions amb una cultura ramader-làctea (com l'europea) de tal manera que avui dia és majoritari a Europa, i les poques persones que no ho tenen i per tant sense incapaços de metabolitzar la lactosa són considerades «excepcions» (intolerants a la llet).

Un altre exemple d'interacció gens-nutrients molt bé conegut a nivell molecular és el cas de la **fenilcetonúria**, també coneguda com PKU. La fenilcetonúria és una alteració del metabolisme en el qual l'organisme no pot metabolitzar l'aminoàcid fenilalanina en el fetge. Aquesta malaltia és genètica i està provocada per la manca de l'enzim fenilalanina hidroxilasa (FAOH, cromosoma 12) o de la dihidropterina reductasa (DHPR, cromosoma 4) (també cridada tirosina hidroxilasa). Ambdues enzims són responsables de la hidroxil·lació de l'aminoàcid fenilalanina en la reacció que produeix tirosina. Per això, el defecte o falta d'alguna d'elles determina un increment de la concentració sanguínia de fenilalanina en impedir-se la seva transformació en tirosina. També s'augmenta la transaminació de la fenilalanina com a via metabòlica alternativa, i així mateix s'acumulen els metabòlits fenilpiruvato, fenilactato i fenilacetato.

El desconeixement de les interaccions gens-ambient (desconeixement desgraciadament molt habitual en nutrició fins a l'arribada de la genòmica) pot portar a interpretacions errònies de l'etiologia de les malalties associades a factors nutricionals.

En el cas de la fenilcetonúria podríem considerar la malaltia com 100% genètica si la fenilalanina fos un component habitual en la dieta d'una població, mentre que es consideraria 100% ambiental en una població on la mutació estigués fixada (freqüència 1), en aquest cas s'observaria que la ingesta de fenilalanina és la causant de la malaltia.

En general, avui dia les bases moleculars de la interacció gens vs. nutrients han estat mostrades més enllà de qualsevol dubte raonable amb nombrosos exemples (per exemple els casos de la fenilcetonúria i la tolerància/intolerància a la lactosa). El debat actual en els estudis d'interacció gens vs. nutrients té lloc sobre casos específics. Els avenços en el coneixement de les bases moleculars i genètiques d'aquesta interacció ens permetrà anar resolent aquests debats.

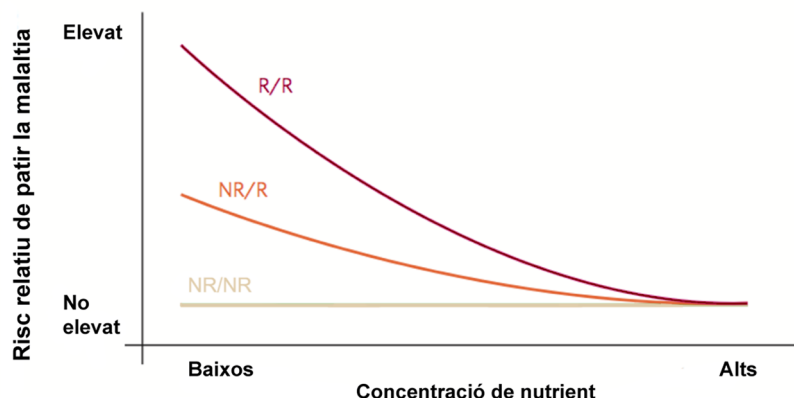
2.9. Conseqüències de la comprensió de les interaccions gens vs. nutrients

La major part de les nostres característiques físiques (com l'alçada, el pes o l'excel·lència esportiva) i de les malalties que patim són complexes (és a dir, estan determinades per factors tant biològics i genètics com ambientals), de

tal manera que el genotip amb el qual naixem configura una predisposició (probabilitat *a priori*) cap a determinats fenotips (per exemple ser obès), però l'ambient és el que determina la probabilitat final del fenotip en qüestió. És a dir, una persona pot tenir en el seu genoma una sèrie de variants genètiques que li confereixen més risc d'obesitat que altres individus de la mateixa població. Però si aquesta persona fa una dieta sana, amb uns nivells entre moderats i alts d'activitat física, la probabilitat que arribi a patir obesitat és més baixa que la mitjana d'individus en aquesta població.

No obstant això, una de les conclusions més importants que podem extreure de la comprensió de la interacció entre gens i ambient és que si bé el risc genètic *a priori* és modificable per l'ambient, quan existeix interacció, aquesta modificació del risc té diferent intensitat per a diferents variants genètiques d'un mateix gen. L'aplicació és immediata: hi ha determinades recomanacions nutricionals que són més efectives en la disminució del risc de patir una malaltia per a determinats genotips que per a uns altres. Aquesta és la base de la nutrició personalitzada desenvolupada per la genòmica nutricional sobre la base de l'estudi de les interaccions entre gens i nutrients. A la figura 11 es pretén representar de gràficament aquesta conclusió.

Figura 11. Interacció gens-nutrients: la modificació del risc té diferent intensitat per a diferents variants genètiques d'un mateix gen



Existeixen determinades recomanacions nutricionals que són més efectives en la disminució del risc de patir una malaltia per a uns genotips que per a uns altres. Aquesta és la base de la nutrició personalitzada desenvolupada per la genòmica nutricional sobre la base de l'estudi de les interaccions entre gens i nutrients. A la figura es pot observar com la recomanació d'ingerir nivells alts d'un nutrient *x* és més efectiva per a reduir el risc dels individus R/R que per als altres genotips (D. Lorenzo i altres (2011). *Nutrigenòmica y nutrigenética: hacia la nutrición personalizada*. Barcelona: Editorial Libbooks).

De les dues variants al·lèliques presents a la figura 11 (R i NR), una d'aquestes (variant R) confereix un risc més gran de patir una malaltia X a qui la posseeix. En individus amb una o dues variants de risc (heterozigots NR/R i homozigots R/R), quan algun nutrient de la dieta es presenta en baixa concentració (com podria ser el cas dels nivells de calci o de vitamina D de l'exemple en el text), el seu risc de patir la malaltia és més elevat que la mitjana de la població. Tanmateix, si s'augmenta la quantitat de nutrient ingerit, els riscos relatius de tots dos genotips aniran disminuint, fins a arribar a un nivell mínim d'ingesta de nutrient, a partir del qual ja no presenten un risc més gran que el genotip de no risc (NR/NR).

3. Nutrigenòmica i nutrigenètica

La nutrigenòmica, o genòmica nutricional en general, es pot definir com l'estudi de les interaccions entre el genoma i els nutrients, entenent genoma com un concepte ampli que abasta no solament l'ADN, sinó també el conjunt d'ARN i proteïnes que es produeixen a partir de la informació continguda en l'ADN (també denominats transcriptoma i proteoma) i el conjunt de metabòlits que s'incorporen a la dieta i/o es produeixen per mitjà de l'activitat del metabolisme (metaboloma). Existeixen, doncs, múltiples possibles combinacions entre nutrients, ADN, ARN, proteïnes i metabòlits, la interacció dels quals en les cèl·lules del cos humà i el seu efecte en la salut és el primer objectiu de la nutrigenòmica.

Actualment, la genòmica nutricional es pot subdividir en dues parts (figura 12), definides per uns objectius de coneixement clarament diferents:

1) Entendre com els nutrients que incorporem amb la dieta influeixen en l'homeòstasi cel·lular i alteren l'activitat gènica, la producció de proteïnes i/o la producció de metabòlits és l'objectiu de la **nutrigenòmica** pròpiament dita. Un exemple de la interacció entre nutrients i genoma és el cas del metabolisme dels àcids grassos. La major part dels gens implicats en aquest metabolisme estan regulats per un dels tres membres de la família de receptors PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*). Tots aquests receptors s'activen mitjançant la seva interacció amb diferents àcids grassos de la dieta, i funcionen com a sensors i reguladors del metabolisme dels àcids grassos.

2) Caracteritzar com les diferents variants del genoma humà influeixen en la resposta de l'organisme als nutrients, i a com augmenten o disminueixen el risc de patir malalties relacionades amb la nutrició, és l'objectiu de la **nutrigenètica**. Un exemple clàssic és el gen de la metiltetrahidrofolat reductasa (MTHFR) que presenta dos possibles nucleòtids en la posició 677 de la seqüència nucleotídica, una citosina (C) o una timina (T), que 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 la variant T en les seves 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). En ser vital aquest enzim per a reduir els nivells d'homocisteïna (una molècula associada a risc de malalties cardiovasculars), aquests individus, que constitueixen el 20-40% de la població europea, presenten habitualment alts nivells d'aquesta molècula, i per tant un elevat risc de patir malalties cardiovasculars i altres malalties. Aquesta falta d'activitat enzimàtica es pot compensar amb la presència d'àcid fòlic en la dieta, per la qual cosa els individus homozigots

Lectura recomanada

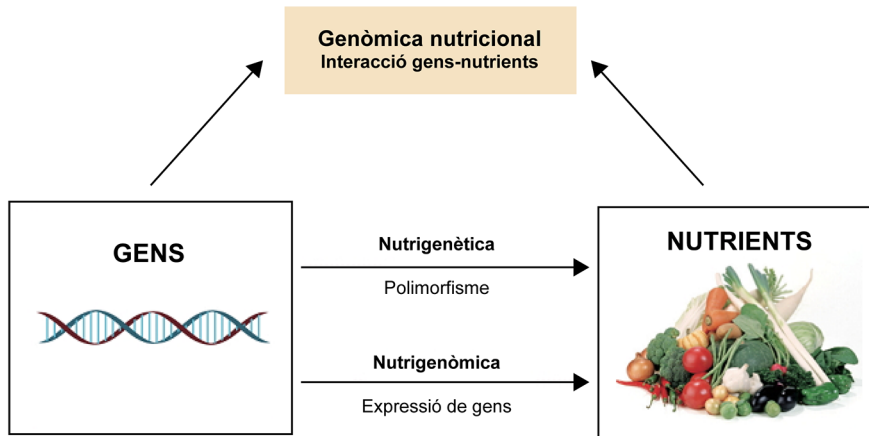
S. A. Kliewer i altres (2001). «Peroxisome proliferator-activated receptors: from gens to physiology». *Recent Prog Horm Res* (vol. 56, pàg. 239-63).

Lectura recomanada

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

TT (individus amb la variant termolàbil de l'enzim MTHFR) que fan una dieta rica en àcid fòlic presenten uns nivells d'homocisteïna en plasma similars als dels individus amb la variant normal del gen.

Figura 12. Nutrigenòmica o genòmica nutricional



Es divideix en: 1) nutrigenòmica pròpiament dita, que estudia l'efecte dels nutrients en l'activitat gènica, i 2) nutrigenètica, que analitza com la variabilitat del genoma afecta la manera en què utilitzem els nutrients, i com aquesta variabilitat va lligada a l'aparició de malalties (D. Lorenzo i altres (2011). Nutrigenòmica y nutrigenética: hacia la nutrición personalizada. Barcelona: Editorial Libbooks).

Finalment, encara que sí que és cert que la comprensió de tots els factors que fan un paper en la interacció nutrients-gens per a la determinació del risc a malalties complexes és el primer pas en genòmica nutricional, la integració d'aquests factors i les seves contribucions en algorismes que permetin establir la millor estratègia preventiva és necessàriament el següent pas, que actualment s'està fent en empreses d'assessorament nutrigenètic i en iniciatives de recerca públicoprivades com el projecte food4me.

Bibliografia

- Bloom, D. E. i altres** (2011). *The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases*. Ginebra: World Economic Forum.
- Curry, A.** (agost 2013). *Archaeology: The milk revolution*. *Nature* (vol. 1500, núm. 7460, pàg. 20-2).
- Doll, R.; Peto, R.** (1981). *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. *J Natl Cancer Inst.* (vol. 66, núm. 6, pàg. 1191-308).
- Kliwer, S. A. i altres** (2001). *Peroxisome proliferator-activated receptors: from gens to physiology*. *Recent Prog Horm Res* (vol. 56, pàg. 239-63).
- Lander, E. i altres** (2001). *Initial sequencing and analysis of the human genome*. *Nature* (vol. 409, núm. 6822, pàg. 860-921).
- Lorenzo, D. i altres** (2011). *Nutrigenòmica y nutrigenética: hacia la nutrición personalizada*. Barcelona: Editorial Libbooks.
- Martijn, B. i altres** (1986). *Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man*. *Am J Epidemiol* (vol. 123, núm. 2, pàg. 221-34).
- Mattei, J. i altres** (2009). *Apolipoprotein A5 Polymorphisms Interact with Total Dietary Fat Intake in Association with Markers of Metabolic Syndrome in Puerto Rican Older Adults*. *The Journal of Nutrition* (núm. 139, pàg. 2301-2308).
- Ordovas, J. M.; Corella, D.; Cupples, L. A.; Demissie, S.; Kelleher, A.; Coltell, O.; Wilson, P. W.; Schaefer, E. J.; Tucker, K.** (2002). *Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL- cholesterol concentrations in a sex-specific manner: The Framingham Study*. *Am J Clin Nutr.* (núm. 75, pàg. 38-46).
- Serrano, J. C.; De Lorenzo, D.; Cassanye, A.; Martín-Gari, M.; Espinel, A.; Delgado, M. A.; Pamplona, R.; Porter-Otin, M.** (novembre 2013). *Vitamin D receptor BsmI polymorphism modulates soy intake and 25-hydroxyvitamin D supplementation benefits in cardiovascular disease risk factors profile*. *Gens Nutr.* (vol. 8, núm. 6, pàg. 561-9).
- Schwahn, B.; Rozen, R.** (2001). *Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences*. *Am J Pharmacogenomics* (1 (3), pàg. 189-201).
- Venter, J. C. i altres** (2001). *The sequence of the human genome*. *Science* (vol. 291, núm. 5507, pàg. 1304-51).

