

# NUTRIGENÓMICA: REVISIÓN DEL ESTADO ACTUAL Y APLICACIONES

RIDNER E, GAMBERALE MC, ARAGONA SH, BASILE R, SAAD G,  
GARCÍA E, MARSÓ A, LOZANO MG

Grupo de Trabajo de Alimentos, Sociedad Argentina de Nutrición

Correspondencia: [eridner@intramed.net](mailto:eridner@intramed.net)

## RESUMEN

**Introducción:** Una de las nuevas disciplinas surgidas a la luz del avance tecnológico en genética es la Nutrigenómica, que analiza la interacción entre los nutrientes y el genoma. Los especialistas en Nutrición vienen acompañando este desarrollo sin tener todavía una indicación clara de la forma de aprovecharlo en su práctica cotidiana. El Grupo de Trabajo de Alimentos de la Sociedad Argentina de Nutrición ha intentado colaborar reuniendo la evidencia acumulada a la fecha para informar de un modo sencillo los avances y su posible aplicación. Este informe describe los genes que han sido estudiados, el impacto de algún nutriente según variantes individuales, y la posible intervención nutricional que se desprende del mismo.

**Objetivo:** realizar un inventario actualizado sobre los genes candidatos a responder frente a una intervención nutricional.

**Materiales y métodos:** Revisión bibliográfica sobre investigación básica y estudios clínicos sobre nutrigenómica en dos bases de datos generales (PubMed y Lilacs) y en publicaciones seleccionadas (*American Journal of Clinical Nutrition*, *Journal of American Dietetic Association*, *Obesity Research*, *Nutrition Reviews*, *Journal of Nutrition*, *The Lancet*, *New England Journal of Medicine*) como fuentes primarias, y referencias tomadas de los artículos seleccionados publicadas en otras revistas, desde 2001 hasta 2009 inclusive. Excepcionalmente se consideraron algunas referencias anteriores cuando se las consideró relevantes y vigentes.

**Resultados:** El incipiente estado del conocimiento sobre este tema, cuya expectativa supera los logros, sumado al acceso restringido a los análisis genéticos, limita la aplicación cotidiana del consejo nutrigenómico a muy pocos casos. La evidencia reunida muestra que el consejo nutricional basado en la nutrigenómica continúa siendo una promesa. Es posible que a corto plazo esta situación se revierta y el campo de acción se incremente notablemente. Por lo tanto, es esperable que la integración de la información genómica ayude a definir en el futuro el "fenotipo nutricional", pero incluso en ese momento, una dieta realmente personalizada deberá considerar básicamente el estado nutricional, las necesidades basadas en la edad, la actividad física y la composición corporal.

**Palabras clave:** Nutrigenómica, nutrigenética, fenotipo nutricional

English

Português

NUTRIGENOMICS: A REVIEW OF PRESENT  
KNOWLEDGE AND POSSIBLE APPLICATIONS

### SUMMARY

**Introduction:** Nutrigenomics is a new field of Genetics that has arisen as a consequence of recently available techniques, which allows more accessible DNA sequencing and focuses on nutrients and genome interactions. Nutrition scientists are becoming increasingly interested in its development, looking for applications in everyday

NUTRIGENÔMICA: REVISÃO DO CONHECIMENTO  
ATUAL E POSSÍVEIS APLICAÇÕES

### RESUMO

**Introdução:** Uma das novas disciplinas que respondem aos avanços tecnológicos em Genética é a Nutrigenômica, que explica como os genes interagem com os nutrientes. Os nutricionistas têm acompanhado esse desenvolvimento com o intuito de aproveitá-lo na prática cotidiana, mas ainda é uma tarefa pendente. A

practice, but this still remains a pending matter. An initiative of the Food working group of the Argentine Society of Nutrition (SAN) was to gather the present evidence on Nutrigenomics aiming to update recent developments and establish possible use in the clinical field. The present report describes the studied genes, the impact of certain nutrients according to individual genetic variations, and speculations on dietetic interventions that could be proposed according to the personal genetic profile.

**Objective:** To compose an updated inventory of candidate genes where individualized Single Nucleotide Polymorphisms may allow a beneficial nutritional intervention.

**Materials and Methods:** Bibliographic review on basic research and clinical studies in two generic databases (PubMed and Lilac) and in 7 nutrition specialized journals (American Journal of Clinical Nutrition, Journal of American Dietetic Association, Obesity Research, Nutrition Reviews, Journal of Nutrition, The Lancet, New England Journal of Medicine) as primary sources, and a collection of selected references from other scientific journals from 2001 to 2009. A few older references were exceptionally taken into account when considered relevant and valid.

**Conclusion:** Knowledge of Nutrigenomics is still in its initial phase, and expectations seem to be larger than achievements, limiting the nutrigenomic advice to relatively few cases. The present review shows that Nutrigenomics is still a promise. It is highly possible that the situation will change soon, increasing the spectrum of nutrigenomic interventions significantly in the short term. Hence it could be expected that genomic testing will help in the near future to define a sort of "nutritional phenotype". However, it will remain valid that a real personalized diet should keep considering the individual nutritional status and the specific needs based on age and sex, physical activity and body composition.

**Key words:** nutrigenomics, nutrigenetics, nutritional intervention

fim de comunicar em linhas gerais os avanços e a sua possível aplicação, o Grupo de Trabalho de Alimentos da Sociedade Argentina de Nutrição tentou colaborar ajuntando a evidência acumulada até esta data. Esse informe descreve os genes estudados, o impacto de algum nutriente segundo variantes genéticas individuais e a possível intervenção nutricional resultante.

**Objetivo:** gerar um inventário atualizado dos genes candidatos a responder a uma intervenção nutricional.

**Materiais e métodos:** Revisão bibliográfica sobre pesquisa básica e estudos clínicos sobre nutrigenômica em duas bases de dados gerais (PubMed e Lilacs) e em revistas especializadas (American Journal of Clinical Nutrition, Journal of American Dietetic Association, Obesity Research, Nutrition Reviews, Journal of Nutrition, The Lancet, New England Journal of Medicine) como fontes primárias, e referências em artigos selecionados de outras publicações científicas, de 2001 até 2009 inclusive. Excepcionalmente foram consideradas algumas referências anteriores quando relevantes e vigentes.

**Resultados:** O incipiente conhecimento sobre este tema, cuja expectativa supera o sucesso, além do acesso restringido às análises genéticas, limita a aplicação cotidiana do conselho nutrigenômico a muitos poucos casos. Segundo as provas reunidas, o conselho nutricional baseado na nutrigenômica continua sendo uma promessa. É possível que, em curto prazo, essa situação mude e o campo de ação aumente de maneira considerável. Portanto, se espera que a integração das informações genômicas ajude a definir o "fenótipo nutricional" no futuro. Contudo, seguirá sendo necessário que uma dieta realmente personalizada focalize o estado nutricional, os requerimentos baseados na idade, a atividade física e a composição corporal.

**Palavras-chave:** Nutrigenômica, nutrigenética, fenótipo nutricional

## INTRODUCCIÓN

El estudio de la influencia que los nutrientes puedan tener sobre la expresión de genes (nutrigenómica) y el conocimiento del efecto de las variaciones genéticas individuales en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética) son partes de una de las nuevas áreas de la medicina, nacidas a partir de los recientes adelantos tecnológicos.

Esta tecnología nos ha permitido conocer el genoma humano, asociar a gran parte de los genes con proteínas específicas, descifrar la función de muchas de ellas y comenzar a entender las complejas interacciones entre los múltiples caminos metabólicos.

Secuenciar fragmentos de ADN es hoy posible en forma relativamente rápida y accesible y en un futuro próximo podría ser parte de la práctica cotidiana. Identificar polimorfismos específicos e incluso conjuntos particulares de ellos que conformen determinados haplotipos, permitiría explicar diferentes comportamientos del individuo frente a igual exposición de alimentos. Y con estas técnicas también se podría ajustar la alimentación según el genotipo, corrigiendo vías metabólicas no deseables o estimulando las que puedan contribuir a mejorar la salud.

Hay numerosas investigaciones publicadas, así como

trabajos de revisión sobre este tema, por lo que el Grupo de Trabajo de Alimentos de la Sociedad Argentina de Nutrición creyó oportuno hacer una síntesis de los avances hasta la fecha a fin de lograr en una lectura rápida, una puesta al día sobre la materia.

## OBJETIVO

Actualizar las conclusiones de las investigaciones publicadas en medios científicos reconocidos sobre Nutrigenómica.

## MÉTODOS

Se revisaron sistemáticamente dos bases generales de datos (National Library of Medicine conocida como PubMed y Lilacs (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y varias publicaciones especializadas (*American Journal of Clinical Nutrition*, *Journal of American Dietetic Association*, *Obesity Research*, *Nutrition Reviews*, *Journal of Nutrition*, *The Lancet*, *New England Journal of Medicine*) como fuentes primarias. En los casos en que se encontraron referencias de interés en los artículos seleccionados se analizaron desde su fuente original, en todos los casos desde 2001 hasta 2009 inclusive. En forma excepcional, se consideraron algunas referencias de fecha anterior cuando se las consideró relevantes y vigentes. Los resultados se discutieron conjuntamente en el grupo de trabajo para finalmente redactar este informe.

## DEFINICIONES

De las diferentes formas que se encontraron para definir "Nutrigenómica", se ha elegido la mencionada al comienzo: Nutrigenómica o Genómica Nutricional es el estudio de la influencia de los nutrientes sobre la expresión de genes, para identificar componentes de la dieta que puedan tener efectos beneficiosos o perjudiciales para la salud

## LA ERA PREGENÓMICA

El concepto de adecuar la intervención nutricional a la persona no es nuevo. Aún antes de haberse identificado algunos genes cuyas variantes se asocian a diferentes efectos para ciertos componentes de la dieta, ya se conocía que algunos individuos reaccionaban de manera diferente a la misma intervención y eventualmente se utilizaba esto en la práctica para enfatizar la mayor susceptibilidad individual. Tal vez los ejemplos más claros sean la variación en la respuesta hipotensora al menor consumo de sodio, o a la normoglucemia con la normalización del peso. Aunque hoy todavía no tenemos indicaciones precisas sobre las variantes exactas de genes que permitirán focalizar las intervenciones nutricionales del futuro en aquellas medidas más efectivas para un individuo en particular, pode-

mos afirmar que estamos en una "era pregenómica", en la cual se comienza a entender mejor la razón del mayor éxito de algunas medidas dietoterápicas. Esto preparará al especialista para utilizar las herramientas de diagnóstico cuando estas se encuentren disponibles con costos accesibles.

## La interacción gen – nutriente: un inventario actualizado

La nutrigenómica se basa en las siguientes consideraciones

- Algunos componentes de la dieta pueden alterar la expresión o la estructura de los genes.
- La dieta incide sobre la salud y puede llegar a ser un factor de riesgo para ciertas enfermedades crónicas.
- Las variaciones individuales del genotipo constituyen una oportunidad para realizar intervenciones dietéticas específicas a fin de prevenir y tratar dichas enfermedades crónicas.

Como ha sucedido en la mayoría de los grandes descubrimientos médicos, las raíces de la nutrigenómica son observacionales.

Numerosos estudios epidemiológicos han encontrado asociaciones entre las características de la dieta y la expresión de ciertas enfermedades crónicas. Pero cuando se ha tratado de encontrar los componentes bioactivos que podrían ser responsables de esta interacción, el análisis se ha vuelto muy complejo.

Un alimento sencillo en apariencia contiene muchas sustancias, a veces cientos, y cada una de ellas puede ser responsable parcial o totalmente del efecto observado, e incluso dos o más de ellas pueden interactuar dando innumerables combinaciones a ser estudiadas. Entre los principales mecanismos que podrían mediar en la regulación de la expresión génica, pueden citarse:

- Activación de factores de transcripción actuando como ligandos.
- Alteración de las concentraciones de substratos o intermediarios de rutas metabólicas.
- Influencia (positiva o negativa) sobre rutas de señalización.

Además, la regulación del proceso de remodelación cromosómica mediante reacciones como la acetilación de las histonas o la metilación del DNA, tiene consecuencias a corto plazo y a largo plazo, lo cual puede explicar la correlación frecuentemente hallada entre el tiempo de exposición a un componente de un alimento (o incluso a alimentos complejos) y la detección de efectos ya sean favorables o no.

El hecho de que algunos componentes de la dieta juegan un papel clave en la regulación de la expresión genética está fuera de dudas. El genoma humano es sensible al entorno nutricional, de forma tal que algunos genes se pueden modificar como respuesta a los componentes de la dieta, ya sean de origen vegetal o animal.

Numerosos componentes dietarios pueden alterar eventos genéticos y epigenéticos y, de ese modo, tener influencia en la salud. Además de los nutrientes esenciales, tales como calcio, zinc, selenio, folato y vitaminas C y E, hay una variedad de nutrientes no esenciales y componentes bioactivos que parecen influenciar significativamente la salud al modificar un número de procesos celulares asociados con salud y prevención de enfermedades, incluyendo metabolismo de carcinógenos, el balance hormonal, el señalamiento celular, el control del ciclo celular, la apoptosis, y la angiogénesis. A menudo los componentes bioactivos modifican varios procesos simultáneamente. Por ello, uno de los desafíos reales es la identificación de cuáles de dichos procesos, tanto por separado o en combinación, son importantes en determinar un cambio fenotípico.<sup>1</sup>

Algunas sustancias no nutritivas afectan de forma bien conocida vías metabólicas específicas, especialmente en la señalización, tal como ciertos polifenoles (el epigallocatequin galato ó EGCG) que inhiben la fosforilación de la tirosina de ciertos receptores, y se han asociado con algunas formas de cáncer de mama, el inositol hexafosfato capaz de inhibir la transformación celular inducida por el factor de crecimiento celular por sus acciones sobre la PI-3 (Fosfo inositol-3) quinasa, otros fenoles como el resveratrol, isoflavonas como la genisteína, o los retinoides (vitamina A y sus metabolitos) por solo mencionar algunas sustancias.

Los ejemplos más claros de la forma en que las consecuencias de una alteración génica pueden compensarse con una modificación dietaria continúan siendo sin embargo las enfermedades monogénicas. Son clásicos los casos de la fenilcetonuria, tratada con un régimen bajo en fenilalanina y alto en tirosina, o la galactosemia tratada con un régimen sin galactosa.

Más sutil es la intolerancia a la lactosa, producto de varios polimorfismos posibles en la expresión del gen de la lactasa, agrupados en haplotipos de diversa prevalencia regional, y el tipo A que confiere mayor tolerancia a la lactosa en el adulto sugiere un posible surgimiento en el norte de Europa hace varios miles de años. Tal vez en el futuro la categorización haplotípica permita anticipar la restricción de lactosa en niños susceptibles.

Igualmente se observa que no todos los individuos reaccionan igual a la manipulación dietaria de macronutrientes. Dietas moderadamente bajas en carbohidratos producen mayor descenso de peso en sujetos obesos hiperinsulinémicos que en normoinsulinémi-

cos, así como las dietas bajas en grasas no siempre se asocian a igual grado de corrección de los triglicéridos plasmáticos.<sup>2</sup>

La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados n-3 (ácido alfa linolénico o ALA, ácido eicosapentaenoico o EPA y ácido docosa hexaenoico o DHA) produce diferentes respuestas en el estado inflamatorio medido por expresión de citoquinas según los polimorfismos del gen para el TNF $\alpha$  (factor de necrosis tisular alfa), y dichos polimorfismos también condicionan los niveles de HDL-colesterol tras la intervención.<sup>3,4</sup>

Las variantes de la Apo E (2, 3 y 4) así como las del gen PLIN (perilipina) se han visto asociadas a condiciones crónicas como dislipidemias, obesidad e insulinoresistencia en forma dependiente de la composición de la dieta. La variante Apo E 4 se ha relacionado también con menor incidencia de degeneración macular, lo cual sugiere que la intervención con ácidos grasos poliinsaturados en personas con este fenotipo también sería útil.<sup>5</sup>

Los portadores de la sustitución A54T en la FABP2 (*fatty acid binding protein 2*) suelen presentar hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina. Curiosamente, las personas T54 presentan mayor quilomicronemia como respuesta a los aceites (girasol y oliva) que a la manteca.<sup>6</sup>

La respuesta de lípidos séricos a la dieta está también influenciada por polimorfismos dentro de genes que codifican la lipasa hepática, una enzima lipolítica involucrada en la hidrólisis de los triglicéridos y fosfolípidos a partir de lipoproteínas plasmáticas y que también puede jugar un rol como un ligando en la captación celular de lipoproteínas. Las altas concentraciones de lipasa hepática se asocia con partículas pequeñas y densas HDL y un perfil más aterogénico.<sup>7</sup>

Los receptores nucleares activados por los proliferadores de peroxisomas (PPARs), regulan la expresión de genes involucrados en el almacenamiento y metabolismo de las grasas. Tres subtipos han sido identificados e incluyen  $\alpha$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$ . El PPAR $\gamma$  es reconocido por su participación en la regulación de la insulinoresistencia y la presión sanguínea. En individuos con un polimorfismo específico en el PPAR $\gamma$  (pro12Ala), un cociente bajo de grasas poliinsaturadas/saturadas, está asociado con un incremento en el Índice de Masa Corporal (IMC) y con la concentración de insulina en ayunas. Cuando el cociente dietético de grasas poliinsaturadas/saturadas es alto, lo contrario es verdad. Esta información sugiere que cuando el ratio P:S (poliinsaturadas : saturadas) es bajo, el IMC en los portadores Ala es mayor que en los Pro homocigotos, pero cuando el ratio es alto, se ve lo opuesto. La interacción entre el tipo de grasas y el genotipo PPAR  $\gamma$  enfatiza la complejidad encontrada al examinar las interacciones, y que los cocientes de los

nutrientes puedan ser muy importantes. Cuanta más información aparezca sobre las interacciones dietéticas, deberíamos estar en una posición mejor para explicar la gran heterogeneidad.<sup>18</sup>

Un polimorfismo bien estudiado es el (Ala222Val) en el gen de la metileno- tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) que ha mostrado alterar el metabolismo del folato, que incrementa severamente el riesgo de defectos del tubo neural y de enfermedad cardiovascular, pero que disminuye el riesgo de cáncer de colon, lo que podría ser corregido con una mayor ingesta de ácido fólico.<sup>9-15</sup>

Algunos polimorfismos de la Interleuquina 1 alteran la expresión de la proteína C reactiva como respuesta al estímulo con frutas ricas en antocianinas. Este mayor efecto antiinflamatorio beneficiaría a quienes tengan dichos polimorfismos.<sup>16</sup>

El gen GSTP (que codifica la glutatión transferasa) presenta polimorfismos estudiados en varios aspectos. El GSTP1 se expresa en mayor medida como respuesta a la ingesta de isotiocianatos, abundantes en plantas crucíferas. Esto se ha asociado a una menor incidencia de cáncer de mama y, en otras investigaciones, a una incidencia menor de infarto de miocardio. La misma variante GSTP1 ha mostrado también una mayor expresión como respuesta a la presencia de butirato, ácido graso producido en el colon por bacterias capaces de procesar ciertas fibras alimentarias, y se lo ha vinculado con una menor incidencia de cáncer de colon.<sup>17-19</sup>

Otro mecanismo presente en ciertos tumores colónicos es la baja absorción del magnesio de la dieta, proceso en parte regulado por receptores específicos conocidos genéricamente como "Transient Receptors".

Algunos polimorfismos, especialmente TRPM7 (transient receptor potential melastin 7) se asocian con una menor absorción de magnesio, lo que podría ser corregido con la dieta.<sup>20</sup>

La enfermedad inflamatoria intestinal en general ( más estudiado en la Enfermedad de Crohn), se ha asociado a ciertos polimorfismos de la proteína denominada NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*), un receptor de reconocimiento.<sup>21,22</sup>

Otro ejemplo de interacción entre el fenotipo y los alimentos es el TAS2R (*taste receptors*, familia de genes que codifican los receptores del gusto en la lengua conocidos como GPCRs "G protein-coupled receptors") que influyen sobre la conducta alimentaria.<sup>23</sup>

La reparación normal del ADN es un proceso de suma importancia en el mantenimiento de la salud celular, y algunos micronutrientes (Calcio, Vitamina E, Retinol, Folato, Vitamina B12, ácido nicotínico) han mostrado la capacidad de influir en dicho proceso, lo que implica la existencia de diferencias tanto en procesos tumorales como en el envejecimiento.<sup>24,25</sup>

En síntesis, hasta ahora se han identificado menos de una docena de genes que presentan polimorfismos relacionados con diferentes respuestas a un mismo nutriente. Algunos de ellos parecen tener potencial suficiente en la prevención de ciertas enfermedades como para justificar su indicación en las personas que los portan. Esta evidencia proviene de la observación, y por lo tanto se requerirá de investigación clínica adecuadamente diseñada para formular recomendaciones firmes en el futuro.

CUADRO 1

**Ejemplos de genes que presentan polimorfismos sensibles a la intervención nutricional**

Gen	Intervención	Efecto estudiado
TNFa	AGP (Acidos grasos poliinsaturados)	Descenso marcadores inflamación
ApoE4	AGP	Descenso LDL-colesterol
FABP2	Dieta baja en grasas totales	Corrección hipertrigliceridemia
PPARy	Grasas saturadas < 10% de la energía	Corrección hipertrigliceridemia
MTHFR	Suplementación ácido fólico	Menor enfermedad cardiovascular
IL-1	Antocianinas	Disminución estado inflamatorio
GSTP	Isotiocianatos (crucíferas)	Menor incidencia cáncer de mama, menor incidencia infarto de miocardio
TRMP7	Suplementación con magnesio	Menor incidencia cáncer de colon
NOD2	Probablemente ciertos micronutrientes (Zn, Se)	Reducción síntomas en Enfermedad de Crohn
TAS2R	Selección de sabores	Adherencia a modificaciones alimentarias

## APLICACIONES DE LA NUTRIGENÓMICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Todavía parecen no existir bases universalmente aceptadas para difundir consensos sobre intervenciones nutrigenómicas estandarizadas. Sin embargo, algunos ejemplos de las posibilidades que surgen de los estudios realizados son las siguientes:

### Hipertensión Arterial

La cantidad de angiotensina (AGT) circulante está asociada con incrementos en la presión sanguínea. Un SNP, llamado AA, en la posición del nucleótido 6 del gen de la AGN, está relacionado con el nivel de AGT circulante. Un gran porcentaje (alrededor del 60%) de los afroamericanos tiene la variante AA, y el resto son heterocigotas (A6G) u homocigotas GG para esta posición. Los individuos con el genotipo A6A que siguen en su ingesta las pautas del programa "Aproximaciones Dietéticas para Detener la Hipertensión" (DASH) muestran una reducción de la presión sanguínea, pero la misma dieta fue menos efectiva en la reducción de la presión sanguínea en individuos con los genotipos A6G o G6G.<sup>26</sup>

### Enfermedad cardiovascular

La apolipoproteína A1 (ApoA1) juega un papel central en el metabolismo lipídico y en el desarrollo de enfermedad coronaria. El cambio de una guanina por una adenina (A-G) en el promotor del gen de la apoproteína ApoA1, está asociado con un incremento de las concentraciones del colesterol HDL, mientras que el alelo A se relaciona con menores niveles de colesterol-HDL.<sup>27</sup>

Pero el efecto específico de la recomendación más simple, que es el aumento o no de la ingesta de Ácidos Grasos Poliinsaturados, no puede aún ser establecida en función de los polimorfismos conocidos de los principales genes intervinientes (ApoA1, ApoA5 y PPAR) ya que diferentes combinaciones de polimorfismos experimentalmente dan variaciones contradictorias sobre el perfil lipídico.

Los individuos con partículas de LDL densas y pequeñas (fenotipo B) tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades coronarias que aquellos individuos con partículas de LDL mayores y menos densas (fenotipo A), y se ha demostrado que los patrones de LDL

están influenciados por las dietas bajas en grasas. Treinta y ocho hombres que mostraban el fenotipo A de LDL y que consumían dietas con una media de 32% de grasa fueron asignados a una dieta que contenía un 10% de grasa. Doce de estos 38 sujetos mostraron un fenotipo B de LDL después de 10 días en la dieta baja en grasa, lo cual sugiere que para esos 12 sujetos, la dieta baja en grasa no era beneficiosa. Los resultados sugieren la existencia de tres genotipos distintos. Dos genotipos dan lugar al fenotipo A o el B y un tercer genotipo que ocasiona el fenotipo A cuando los individuos siguen una dieta de contenido medio en grasa (32%), pero el fenotipo B cuando ingieren menor cantidad de grasa (10%), un resultado que puede ser explicado por las interacciones entre el genotipo y la dieta, un ejemplo interesante.<sup>28-32</sup> Lamentablemente aún carecemos de indicaciones claras para una intervención lipídica individual.

### Obesidad

En la mayoría de los casos, la etiología de la obesidad es de origen poligénico o multifactorial. La herencia genética a través de genes específicos puede influir en la regulación del apetito (leptina, ghrelina, receptores de melanocortina, receptores de péptido Y), la termogénesis y el metabolismo energético (Receptor adrenérgico  $\beta 2$  o ADRB2, Receptor adrenérgico  $\beta 3$  o ADRB3, Proteína desacoplante o UCP entre otros), así como en diferentes procesos incluyendo la adipogénesis (PPAR $\gamma$  ya mencionado, receptor X de adipono RXR, adiponectina...). Sin embargo existen variantes genéticas que parecen interactuar con la dieta de los sujetos. Así, los individuos portadores de la mutación Gln27Glu del gen ADRB2 o del polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR $\gamma 2$  que presentan además una ingesta elevada de carbohidratos poseen mayor riesgo relativo de obesidad.<sup>33-42</sup>

### Cáncer

Como ya se ha señalado, el gen que codifica la metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es clave en las reacciones de metilación. Varios laboratorios han publicado que el polimorfismo C667T (que resulta en la sustitución de Alanina por Valina), causa una disminución de la actividad enzimática y está inversamente asociado con la presencia de cáncer colorrectal y leu-

CUADRO 2  
Algunos ejemplos de enfermedades posibles de abordar nutrigenómico

Situación	Gen	Intervención	Efecto estudiado
Hipertensión arterial	AGT	Dieta DASH	Descenso presión arterial
Obesidad	ADRB2 PPAR $\gamma$	Énfasis en adherencia a dieta hipocalórica	Descenso grasa abdominal
Enfermedad cardiovascular	MTHFR	Suplementación ácido fólico	Menor incidencia
Cáncer colon	GSTP	Isotiocianato (crucíferas)	Menor incidencia

emia linfocitaria aguda. Una ingesta baja de folato, vitamina B12, vitamina B6 o metionina se asocia también con un mayor riesgo de cáncer entre aquellos con el genotipo MTHFR denominado TT. Además, algunas mutaciones de MTHFR parecen estar implicadas en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.<sup>43,44</sup>

Es esperable que en un futuro próximo tengamos recomendaciones más específicas y que las formas de identificación genotípica sean accesibles universalmente para poder comenzar a personalizar la nutrición con bases genéticas.<sup>45-49</sup>

### ÉTICA DE LA GENÉTICA

La identificación de aspectos individuales del genotipo no solamente permite planear una intervención farmacológica o nutricional. También revela rasgos ocultos propios del individuo, ya sea a la sociedad o a él mismo. Cada persona tiene el derecho a decidir qué quiere saber, y qué quiere que los demás sepan de sí mismo. Esta situación plantea muchas preguntas que aún no han sido debidamente respondidas y que constituyen un desafío para la comunidad científica. El debate continúa y la moralidad de la identificación genética deberá ser establecida con el mayor grado posible de consenso por parte de todo el conjunto de la sociedad.<sup>50-52</sup>

### CONCLUSIONES

Podemos considerar a la nutrigenómica como una ciencia multidisciplinaria nacida a partir del conocimiento del genoma y que ha encontrado una importante aplicación en el entendimiento y la prevención de enfermedades crónicas tales como el cáncer, la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. La nutrigenómica se relaciona con la nutrigenética, que estudia la base genética de las diferentes respuestas individuales al mismo estímulo nutricional. Esto se origina en los polimorfismos de la población. Esta interacción permite que componentes ambientales como los nutrientes sean capaces de modificar la expresión genética.

Estas teorías son recientes, pero la perspectiva de adecuar la intervención nutricional es creciente.

***Una dieta realmente personalizada debe considerar el estado nutricional, las necesidades basadas en la edad, la actividad física y la composición corporal y también el genotipo.***

***La integración de toda esta información incluyendo la que emerge del análisis genómico, proteómico y metabolómico será sin duda útil para definir en el futuro el "fenotipo nutricional".***

### Referencias Bibliográficas

- 1- Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, Proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc* 2006;106:403-413.
- 2- Cornier MA. Insulin sensitivity determines the effectiveness of dietary macronutrient composition on weight loss in obese women. *Obesity Research* 2005; 13(4):703-9
- 3- Ordovas J. Diet/genetic interactions and their effects on inflammatory markers. *Nutr Rev* 2007 Dec;65(12 Pt 2):S203-7.
- 4- Fontaine-Bisson B, Wolever TM, Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R, Maheux P, Josse RG et al. Genetic polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha modify the association between dietary polyunsaturated fatty acids and fasting HDL-cholesterol and apo A-I concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007 Sep;86(3):768-74
- 5- Ordovas JM. Gender, a significant factor in the cross talk between genes, environment, and health. *Gen Med* 2007;4 Suppl B:S111-22
- 6- Dworatzek PD, Hegele RA, Wolever TM. Postprandial lipemia in subjects with the threonine 54 variant of the fatty acid-binding protein 2 gene is dependent on the type of fat ingested. *Am J Clin Nutr* 2004 Jun;79(6):1110-7
- 7- Fisler JS, Warden CH. Dietary fat and genotype: toward individualized prescriptions for lifestyle changes. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1255-6.
- 8- Low YL, Tai ES. Understanding diet-gene interactions: lessons from studying nutrigenomics and cardiovascular disease. *Mutat Res* 2007 Sep 1;622(1-2):7-13
- 9- Guenther BD, Sheppard CA, Tran P, Rozen R, Matthews RG, Ludwig ML. The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat Struct Biol* 1999;6:359-65.
- 10- Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983;1:1027-31.
- 11- Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N*

- Engl J Med 1992;327:1832-5.
- 12- Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study [MRC Vitamin Study Research Group]. *Lancet* 1991; 338:131-137.
- 13- Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001;103:2674-80.
- 14- Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997;57:1098-102.
- 15- Molloy AM, Scott JM. Foliates and prevention of disease. *Public Health Nutr* 2001;4:601-9.
- 16- Kornman K, Rogus J, Roh-Schmidt H, Krempin D, Davies AJ, Grann K. Interleukin-1 genotype-selective inhibition of inflammatory mediators by a botanical: a nutrigenetics proof of concept. *Nutrition* 2007 Nov;23(11-12):844-52.
- 17- Lee SA, Fowke JH, Lu W, Ye C, Zheng Y, Cai Q et al. Cruciferous vegetables, the GSTP1 Ile105Val genetic polymorphism, and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:753-760
- 18- Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. GSTT1 genotype modifies the association between cruciferous vegetable intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2007 Sep;86(3):752-8
- 19- Davis CD. Nutrigenomics and the prevention of colon cancer. *Pharmacogenomics* 2007 Feb;8(2):121-4
- 20- Dai Q, Shrubsole MJ, Ness RM, Schlundt D, Cai Q, Smalley WE et al. The relation of magnesium and calcium intakes and a genetic polymorphism in the magnesium transporter to colorectal neoplasia risk. *Am J Clin Nutr* 2007 Sep;86(3):743-51
- 21- Ferguson LR, Philpott M, Dryland P. Nutrigenomics in the whole-genome scanning era: Crohn's disease as example. *Cell Mol Life Sci* 2007 Dec;64(23):3105-18
- 22- Sutton KH. Considerations for the successful development and launch of personalised nutrigenomic foods. *Mutat Res* 2007 Sep 1;622(1-2):117-21
- 23- El-Sohemy A, Stewart L, Khataan N, Fontaine-Bisson B, Kwong P, Ozsungur S, Cornelis MC. Nutrigenomics of taste - impact on food preferences and food production. *Forum Nutr* 2007;60:176-82
- 24- Delcourt C. Application of nutrigenomics in eye health *Forum Nutr* 2007;60:168-75
- 25- Mathers JC. Nutritional modulation of ageing: genomic and epigenetic approaches. *Mech Ageing Dev* 2006 Jun;127(6):584-9
- 26- Svetkey LP, Moore TJ, Simons-Morton DG, Appel LJ, Bray GA, Sacks FM et al. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J Hypertens* 2001, 19(11):1949-56.
- 27- Ordovas JM: HDL genetics: candidate genes, genome wide scans and gene-environment interactions. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16:273-81.
- 28- Krauss RM, Dreon DM. Low-density-lipoprotein subclasses and response to a low-fat diet in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:478S-487S.
- 29- Krauss RM. Dietary and genetic effects of LDL heterogeneity. *World Rev Nutr Diet* 2001; 89:12-22.
- 30- Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM. A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:411-8.
- 31- Ordovas JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):443S-446S
- 32- Ordovas JM, Corella D, Cupples LA, et al. 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* 2002; 75: 38-46.
- 33- Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005; 13:381-490.
- 34- Ochoa MC, Marti A, Martínez JA: Obesity studies in candidate genes. *Med Clin Barc* 2004; 122:542-551.
- 35- Hebebrand J, Friedel S, Shauble N, Geller F, Hinney A: Perspective: molecular genetic research in human obesity. *Obes Rev* 2003; 4:139-146.
- 36- Moreno-Aliaga MJ, Santos JL, Marti A, Martínez JA: Does weight loss prognosis depend on genetic make up? *Obes Rev* 2004; 6:155-168.
- 37- Marti A, Corbalan MC, Forga L, Martínez JA, Hinney A, Hebebrand J. Presence of new mutation in the melanocortin-4 receptor in a Spanish population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:385-388.
- 38- Martínez JA, Corbalán MS, Sánchez-Villegas A, Forga L, Marti A, Martínez-González MA: Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism. *J Nutr* 2003; 133:2549-2554.

- 39- Marti A, Corbalán MS, Martínez-González MA, Forga L, Martínez JA: CHO intake alters obesity risk associated with Pro12Ala polymorphism of PPARgamma gene. *J Physiol Biochem* 2002; 58:219-220.
- 40- Martínez-Hernández A, Enríquez L, Moreno-Moreno MJ, Martí A. Genetics of obesity. *Public Health Nutr* 2007 Oct;10(10A):1138-44.
- 41- Arkadianos I, Valdes AM, Marinos E, Florou A, Gill RD, Grimaldi KA. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr J* 2007 Oct 18;6:29
- 42- Silveira Rodriguez MB, Martínez-Piñero Muñoz L, Carraro Casieri R. Nutrigenomics, obesity and public health. *Rev Esp Salud Publica* 2007 Sep-Oct;81(5):475-87.
- 43- Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:12810-5.
- 44- Kostulas K, Crisby M, Huang WX, Lannfelt L, Hagenfeldt L, Eggertsen G et al. A methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:285-9.
- 45- Stover PJ. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *Am J Clin Nutr* 2006 Feb; 83(suppl):4365-4425
- 46- Palou A. New challenges in basic and applied nutrition. *Rev Med Univ Navarra* 2006 Oct-Dec; 50(4):62-70
- 47- Miggiano GA, De Sanctis R. Nutritional genomics: toward a personalized diet. *Clin Ter* 2006 Jul-Aug; 157(4):355-61
- 48- Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc* 2006 Mar; 106(3):403-13
- 49- Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet A, Martínez JA. Advances in molecular nutrition: nutrigenomics and/or nutrigenetics. *Nutr Hosp* 2005 May-Jun; 20(3):157-64.
- 50- Reilly PR, Debusk RM. Ethical and legal issues in nutritional genomics. *J Am Diet Assoc* 2008 Jan; 108(1):36-40.
- 51- Ozdemir V, Godard B. Evidence-based management of nutrigenomics expectations and ELSIs. *Pharmacogenomics* 2007 Aug;8(8):1051-62
- 52- Slamet-Loedin IH, Jenie IA. Nutrition: ethics and social implications. *Forum Nutr* 2007;60:66-79