



Séptimo Semestre

Nutrigenética y nutrigenómica

Unidad 1

Bases de la Nutrigenética y
Nutrigenómica

Programa desarrollado



División de Ciencias de la Salud, Biológicas y Ambientales



Bases de la Nutrigenética y Nutrigenómica



[Imagen](#) de Gen-alimentos



Índice

Presentación	4
Competencia específica	6
Logros	6
1.1 Nutrición y Genética.....	7
1.2 Genética.....	8
1.3 Genómica nutricional.....	17
1.4 Nutrigenética	20
1.5 Nutrigenómica	26
1.6 La genómica y la alimentación.....	31
1.7 Variación Genética.....	33
1.8 Epigenética	38
1.9 Implicaciones éticas, legales y sociales en estudios genéticos.....	42
Cierre	47
Para saber más	48
Actividades	49
Fuentes de consulta	50



Presentación

Es importante considerar, que la Nutrición va avanzando a pasos agigantados, gracias a los hallazgos científicos y metodológicos procedentes de la biología molecular los términos Nutrigenómica o Nutrigenética, eran desconocidos hasta hace poco.

Actualmente, los genes son la herramienta para entender procesos evolutivos, de identidad y de algunas enfermedades. Los genes se van modificando a lo largo del tiempo por diversos factores, incluso los factores ambientales.

Las diferencias genotípicas entre individuos explican el porqué de algunas personas necesiten consumir productos lácteos, animales, cereales o algún nutriente específico, la finalidad es brindar un manejo nutricio, para prevenir o tratar la enfermedad que actúen como señales químicas para incidir en la expresión de los genes con ello modificar la síntesis de proteínas, el funcionamiento de las diversas rutas metabólicas, analizar la respuesta de diferentes genotipos a la ingesta de los nutrientes y la forma en que esta relación amenora padecer una enfermedad en particular.

Esto incluye la identificación de las variantes génicas asociadas a las diferentes respuestas frente a los nutrientes, por lo anterior esta asignatura tiene el propósito de brindar a los estudiantes los conocimientos y las herramientas necesarias sobre la genómica nutricional, también se revisarán los contenidos sobre predisposición genética a enfermedades, Epigenética nutricional, Influencia de la nutrigenómica en la salud y la enfermedad y las implicaciones éticas, legales y sociales aplicada en estudios genéticos.

Partiendo de lo anterior, en esta primera unidad tendremos la oportunidad de estudiar las bases suficientes para diseñar un plan nutricional para el paciente, basado en el conocimiento de los requerimientos nutricionales, y en el genotipo, para prevenir, mitigar y/o conocer la relación de enfermedades crónicas con aspectos genéticos (Fig.1)

Figura 1. Genómica nutricional. Relación entre la expresión genética y nutrientes tomados de los alimentos





Esta unidad 1 se llama Nutrigenética y nutrigenómica y está organizada de la siguiente manera:



Figura 2. Estructura de la unidad 1.

U1 Bases de la nutrigenética y nutrigenómica



Competencia específica

Reconoce los conceptos de nutrigenética y nutrigenómica para establecer su relación con el desarrollo de la enfermedad mediante el estudio de los principios básicos de estas disciplinas

Logros

Revisa la importancia de Nutrición y genética, los conceptos y características de la nutrigenética y nutrigenómica.

Identifica la importancia de la genómica y alimentación, la Epigenética y su Influencia en la salud.

Analiza las implicaciones éticas, legales y sociales en estudios genéticos.



1.1 Nutrición y Genética

La Nutrición avanza a pasos agigantados en el siglo XXI será decisivo la vinculación de los descubrimientos del genoma humano y nutrición, para un mejor conocimiento de la relación entre dieta y la salud, así como para el diseño de dietas personalizadas para la prevención y tratamiento de la enfermedad.

Los adelantos tecnológicos recientes han permitido analizar simultáneamente una amplia serie de genotipos, proteínas expresadas en una muestra biológica, así como definir la heterogeneidad genética en la respuesta individual del organismo a los nutrientes. El uso de las nuevas técnicas de análisis del genoma será crucial para el desarrollo de las ciencias de la alimentación y nutrición en las próximas décadas y su integración en la era de los genomas funcionales.

Como hemos visto la Nutrición contribuye a retardar o prevenir la aparición de enfermedades crónicas que quebrantan negativamente en la cantidad y calidad de vida de los individuos. Por tanto, debemos brindar un manejo nutricional adecuado proporcionando los nutrientes, así como la expresión de genes relacionados. Además de la modificación y síntesis de proteínas para el funcionamiento de diversas rutas metabólicas; así como la interacción de la variación genética, la dieta y enfermedades.

Al momento de adentrarnos en el estudio de la Genética y Nutrición nos hacemos una pregunta ¿hasta qué punto podemos cambiar una ruta metabólica de un nutriente para prevenir o curar una enfermedad? Cuando incorporamos los nutrientes a nuestro cuerpo a través de los alimentos que son moléculas químicas y tienen la capacidad de influir en la vida de nuestro organismo, a nivel genómico o metabólico, ya sea brindando nutrientes en forma óptima seremos capaces de retrasar la aparición de enfermedades, si al contrario el paciente ingiere nutrientes que alteren negativamente el metabolismo, la enfermedad se presentará antes.

Para los nutriólogos será igual de importante realizar una evaluación del estado nutricional para determinar un diagnóstico nutricional, así como el estudio de Nutrigenómica y Nutrigenética, estas ciencias deben ser estudiadas juntas y no se deben separar. La ciencia de la nutrición incorpora el conocimiento del metabolismo, de las interacciones genes-nutrientes y de los alimentos, con la finalidad de mejorar la alimentación y la salud y ofrecer, una nutrición personalizada. Uno de los pilares fundamentales de la nutrición funcional es el desarrollo de la Nutrigenómica.

Por lo anterior, es preciso que exista un conocimiento previo de los antecedentes del genoma, que reúna toda la información que le permita procesar la posible interacción entre las variantes genéticas y no solo con brindar una dieta al paciente; un manejo nutricional basado en un conocimiento de los requerimientos nutricionales de acuerdo, al genotipo y así tratar de evitar o prolongar la llegada de enfermedades crónicas.

Debemos adentrarnos al conocimiento de la genética para entender los efectos de los componentes de la dieta sobre la modulación de la expresión genética de un individuo y a



su vez el estudio de la expresión de los genes en respuesta a nutrientes específicos. Esto podría explicar por qué algunas dietas funcionan para ciertos pacientes, pero no en otros. Ello constituye un importante avance en la evaluación nutricional, el diagnóstico y las fases de intervención en el proceso de la asistencia nutricional. Los mecanismos a través de los cuales el genotipo incide en la capacidad de funcionamiento en un entorno dado y las vías de influencia de los factores ambientales en la expresión génica harán posible el diseño de protocolos nutricionales. El asesoramiento específico y las recomendaciones nutricionales se cimentarán en el perfil genético del paciente (Figura 3).

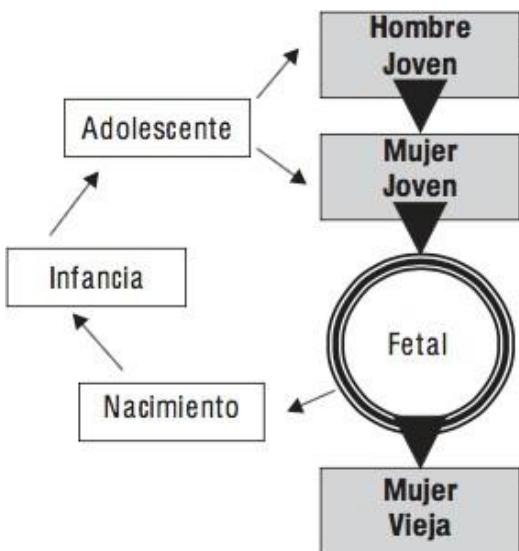


Figura 3. Interacción gen-nutriente en cada etapa de la vida.

Tomado de Madigan Michael, Martinko John, Biología de los microorganismos, Ed. Pearson, 2009

Los profesionales en nutrición habrán de reflejar los genotipos de sus pacientes en intervenciones idóneas y así, estar preparados para esta era basada en el genotipo, habrán de contar con conocimientos teóricos de genética, y otras ciencias básicas de la nutrición del siglo XXI (Milner, 2008; Panagiotou y Nielsen, 2009; Stover y Caudill, 2008).

1.2 Genética

Para conocer la relación entre la genética y la nutrición, debemos conocer primero, ¿Qué es la genética? La genética es la ciencia que estudia la transmisión de información hereditaria de una generación a otra y su principal herramienta son los genes.

El gen es la unidad funcional de la información genética, los genes se encuentran en elementos genéticos llamados cromosomas. Actualmente, se tiende a incluir el término "genético", lo cual nos obliga a comprender como funcionan los organismos si queremos conocer un poco del flujo de información biológica.



Los genes están compuestos de DNA (ácido desoxirribonucléico) que a su vez se conforma de purinas (adenina, guanina) y pirimidinas (timina y citosina). La información contenida en los genes es transferida al RNA (ácido ribonucleico) el cual tiene la función de mensajero, finalmente este mensaje es utilizado para la fabricación de proteínas. En conjunto (DNA, RNA y las proteínas) se denominan macromoléculas de información.

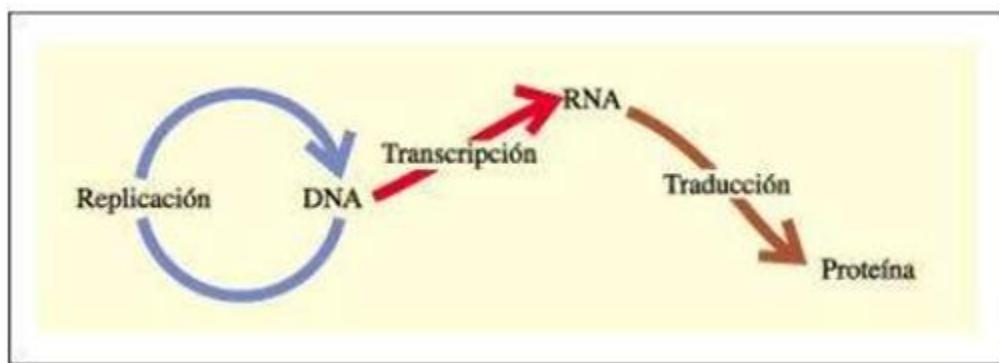
Sin embargo, ahora se sabe que el cuerpo humano tiene millones de proteínas diferentes, el genoma humano hay cerca de 35.500 genes, entre los que hay millones de alelos y millones de pares de bases que es la unidad para medir la información genética entre diferentes individuos; algunas de estas diferencias pueden afectar la respuesta individual frente al ambiente nutricional. Estas diferencias se miden a través de la diversidad genética, que es la diferencia que hay entre individuos de una misma especie y que los hace diferentes incluso entre individuos de una misma familia.

Por lo que es muy importante vincular la genética y la nutrición en el cuidado de la salud en el contexto terapéutico de las enfermedades y más aún en la prevención. La información para los procesos fisiológicos involucrados en la nutrición se encuentra en el genoma, y determina qué nutrientes y en qué cantidades son necesarios para las respuestas homeostáticas, teniendo como determinante de su expresión final la interacción con la dieta.

El nutriólogo debe de tener los conocimientos básicos sobre información genética heredable, que son los antecedentes familiares como lo son enfermedades crónicas tales como la Diabetes mellitus, hipertensión arterial, entre otras. Para así, adecuar una dieta que evite o alargue el desarrollo de estas enfermedades. La información contenida en el DNA se da por medio de la síntesis de proteínas que codifican diferente tipo de genes para distintas funciones del organismo (Figura 4).

Además del aspecto genético que interviene en la adaptación y absorción de ciertos alimentos, otros factores importantes que no hay que dejar de tomar en cuenta son: los factores epigenéticos o no genéticos y los factores ambientales, puesto que la información genética con la que contamos se ha obtenido a través del tiempo a través de la adaptación.

Figura 4 Dogma Central de la genética molecular





Tomado de Madigan Michael, Martinko John, Biología de los microorganismos, Ed. Pearson, 2009

En 1953, los científicos Watson y Crick reunieron datos provenientes de diferentes estudios acerca del DNA. Estos científicos propusieron que la información genética se replica de manera semiconservativa generación tras generación. Sin embargo, la información genética en una familia suele tener variabilidad genética diferente, por ejemplo, entre hermanos puede haber diferencia de tolerancia a la glucosa o algunas proteínas, incluso a problemas de obesidad o hipertensión. Es por esto la importancia de una dieta de manera individual, puesto que los organismos, aunque tengan fenotipos parecidos, genéticamente pueden ser muy distintos.

Código genético

El gen es la unidad mínima de herencia. El código genético consiste en tripletes de nucleótidos en el RNA, formado a partir de DNA. Por su parte, el DNA tiene 64 combinaciones de codones conformados por tripletes y que a su vez se conforma por aminoácidos, como se mencionó anteriormente (Figura 5).

Figura 5 Código genético consiste en 64 combinaciones de codones

				Segunda letra								
				U	C	A	G	U	C	A	G	
				UUU	phe	UCU	ser	UAU	tyr	UGU	cys	U
				UUC		UCC		UAC		UGC		C
				UUA	leu	UCA		UAA	detención	UGA	detención	A
				UUG		UCG		UAG	detención	UGG	detención	G
				C	CUU	CCU	CAU	CGU	U	C	A	
				CUC	leu	CCC	pro	CAC	his	CGC	arg	G
				CUA		CCA		CAA	gln	CGA		A
				CUG		CCG		CAG		CGG		G
				A	AUU	ACU	AAU	AGU	U	C	A	
				AUC	ile	ACC	thr	AAC	asn	AGC	ser	G
				AUA		ACA		AAA	lys	AGA	arg	A
				AUG	met	ACG		AAG		AGG		G
				G	GUU	GCU	GAU	GGU	U	C	A	
				GUC	val	GCC	ala	GAC	asp	GGC		G
				GUA		GCA		GAA	glu	GGA	gly	A
				GUG		GCG		GAG		GGG		G

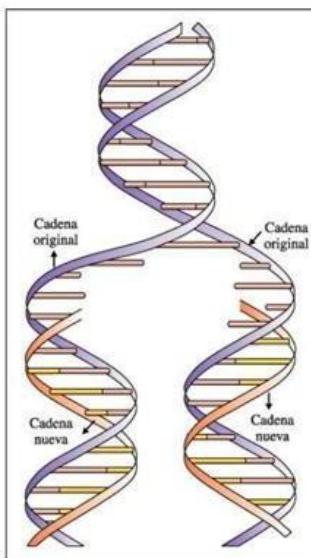
El código genético consiste en 64 combinaciones de tripletes (codones) y sus aminoácidos correspondientes.

Tomado de Madigan Michael, Martinko John, Biología de los microorganismos, Ed. Pearson, 2009



Los genes están compuestos de DNA (ácido desoxirribonucléico) que a su vez se conforma de purinas (adenina, guanina (A, G)) y pirimidinas (timina y citosina(T,C)). La información contenida en los genes es transferida al RNA (ácido ribonucleico) el cual tiene la función de mensajero, finalmente este mensaje es utilizado para la fabricación de proteínas. En conjunto (DNA, RNA y las proteínas) (Figura 6)

Figura 6 Replicación de la molécula de DNA



Tomado de Madigan Michael, Martinko John, Biología de los microorganismos, Ed. Pearson, 2009

Los genes presentan una región reguladora dotada de elementos de respuesta, factores de transcripción, promotores, y una región codificante que contiene exones (codificante) e intrones (no codificante) (figura 7 y 8).



Figura 7 Regulación transcripcional y la regulación traduccional

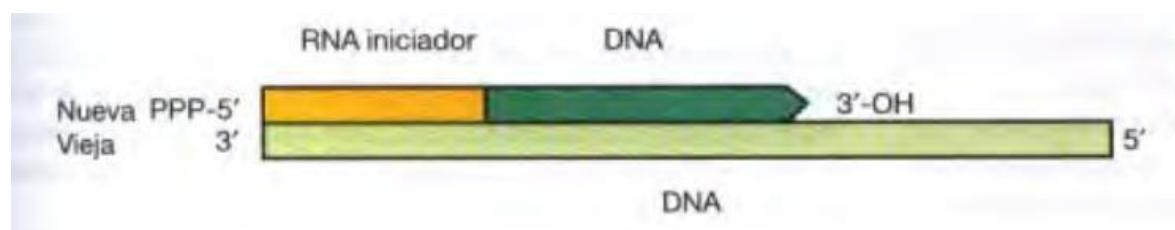
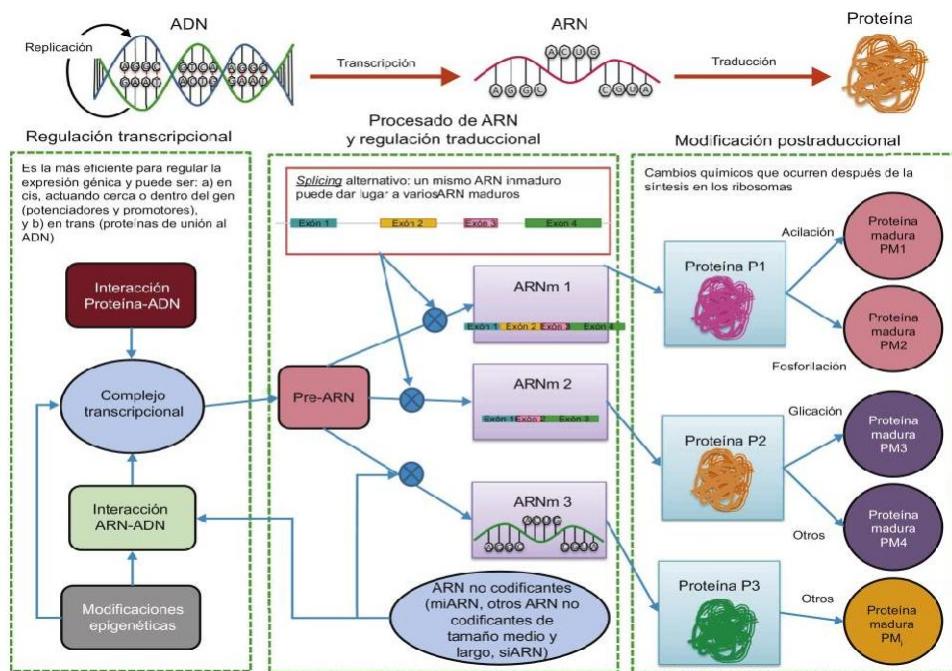


Figura 8. Síntesis de DNA. Tomado de Brock. Biología de los Microorganismos

El código genético consiste en el sistema de tripletes de nucleótidos en el RNA a partir de DNA.



Mutaciones

Las mutaciones se refieren a cambios en las secuencias de nucleótidos, pueden ser sustituciones de un nucleótido por otro o incluso adiciones o delecciones de estos mismos, estos cambios se van transmitiendo de generación en generación y se van modificando a través del tiempo e incluso con influencia del ambiente, como se mencionó anteriormente.

Las variaciones de la secuencia en las secuencias de nucleótidos, pueden ser sustituciones de uno o más nucleótidos o incluso adiciones o delecciones (presencia o ausencia) de estos. Estos cambios se transmiten de generación en generación y se modifican a través del tiempo e incluso tienen influencia ambiental, como se mencionó anteriormente.

Una enfermedad debilitadora puede deberse simplemente a la modificación de un nucleótido único. Por ejemplo, el cambio de un nucleótido provoca la sustitución de un aminoácido en la molécula de la hemoglobina, lo que origina anemia grave, en la anemia drepanocítica.

Defectos congénitos y Diagnóstico de las enfermedades genéticas

Los defectos congénitos son alteraciones funcionales o estructurales que pueden tener una base genética o no. Muchas enfermedades genéticas son el resultado de deficiencias o defectos en las enzimas u otras proteínas.

Las enfermedades multifactoriales están ocasionadas por una predisposición genética determinada por la combinación de varios genes que interactúan entre sí. El diagnóstico de las enfermedades genéticas comienza con un estudio del cuadro clínico del paciente que incluye sus antecedentes familiares. En la actualidad, es posible el diagnóstico prenatal de diversas enfermedades por medio de diferentes métodos. Algunos se denominan no invasivos y comprenden: la ecografía clásica, la identificación de ciertas sustancias en el suero materno y la ecografía de alta resolución. Otros, llamados invasivos, incluyen la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriónicas. Estos últimos métodos permiten llevar a cabo el diagnóstico prenatal citogenético.

El diagnóstico de las enfermedades genéticas comienza con un estudio del cuadro clínico del paciente, que incluye sus antecedentes familiares. Algunas enfermedades genéticas pueden ser detectadas en etapas tempranas, lo que incrementa las posibilidades de su prevención o tratamiento. En la actualidad, es posible el diagnóstico prenatal de ciertas enfermedades por medio de diferentes métodos como la secuenciación del DNA o perfiles genéticos que dan una aproximación de las enfermedades hereditarias a las cuales están propensos como familia, relacionando susceptibilidad a ciertas enfermedades.



Por tanto, pueden existir distintas formas ligeramente diferentes de un mismo gen como consecuencia de variaciones aparentemente leves, como la sustitución de un nucleótido único por otro, por ejemplo, citosina por guanina. Estas formas de un mismo gen reciben el nombre de alelo o polimorfismo como lo veremos más adelante.

Se cree que estas variaciones son responsables de muchas de las inconsistencias observadas en los desenlaces terapéuticos y en las investigaciones sobre intervenciones nutricionales.

Polimorfismos

El polimorfismo (variación o cambio en el alelo) es la base de la estructura genética de las poblaciones, además, hay que mencionar que la posición física en que se ubica un gen en el genoma se denomina locus (en plural loci); así, los alelos modificados o mutados de un mismo gen residen en un mismo locus.

Por otra parte, cuando un sujeto tiene diferentes formas alélicas en el locus, se dice que es heterocigoto, ya que la secuencia de cada alelo puede generar variantes de la misma proteína. Por el contrario, un homocigoto sería aquel que presenta la misma forma alélica (igualdad entre el paterno y el materno) en el locus, por lo que el resultado será un mismo producto proteico, en caso de que se trate de una región codificante.

Con base en lo anterior, es más comprensible decir que un polimorfismo genético se define como una variación heterocigótica del ADN presente en más del 1% de la población. Además, es importante comentar que la gran mayoría de las variaciones son neutras, es decir, no contribuyen a la variación fenotípica.

Existen dos tipos de polimorfismos:

Los que implican cambios en el tamaño de la secuencia y afectan a miles o millones de pares de bases mediante inserciones, delecciones o repetición de bases. Llamados polimorfismos estructurales.

Los polimorfismos, así como la variabilidad genética se pueden medir por medio de flujo genético que son todos los mecanismos que generan movimiento de genes de una población a otra, este flujo tiene vital importancia en la biología evolutiva ya que es un tema importante en la estructura de una población.

Métodos Genealógicos

Estos métodos, son utilizados para estimar procesos que se han dado a través del tiempo en un árbol genealógico y que son la principal herramienta para conocer las tasas de mutación o migración u otros procesos genéticos.



Marcadores Moleculares

La manera para conocer las diferencias entre individuos se hace por medio de marcadores moleculares para poder construir un perfil genético, perfil de DNA o DNA *profiling* e incluso para aislar genes de interés. En la identidad genética de los individuos intervienen factores como: la herencia parental y la mutación novedosa que es el resultado de procesos como la duplicación, desfasamiento en las cadenas de DNA, errores de replicación y reparación del DNA, mutaciones químicas o mutaciones meióticas o titóticas de DNA.

Como se mencionó anteriormente, los polimorfismos o cambios en la secuencia de DNA se hacen por medio de marcadores moleculares. Si bien, en la actualidad se han dejado de utilizar marcadores como los microsatélites, los AFLP, RFLPs, e ISSRs y se usa en su mayoría SNPs o métodos de secuenciación de DNA.

Otro método que se ha dejado de usar en la actualidad son los SNPs que son cambios en un solo nucleótido por sustitución de una base nitrogenada en la secuencia nucleotídica normal (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphisms*). Es el tipo de polimorfismo más frecuente, dado que se puede encontrar un SNP en el ADN humano cada 1.000 a 3.000 pares de bases.

El método más común y que se usa para conocer información de manera más específica es la secuenciación que se hace por medio de secuencias con variación necesaria, aislando y purificando una secuencia grande, secuenciando y alineando para así conocer las diferencias entre individuos. Si bien, la pérdida o la ganancia de nucleótidos, la duplicación de secuencias nucleotídicas y las variantes del número de copias tienen consecuencias relevantes (Feuk et al., 2006).

Información acerca de distintos haplotipos está siendo recopilada por el Proyecto Internacional HapMap y utilizada para investigar la influencia de los genes en enfermedades. La mayor parte de las regiones cromosómicas sólo contiene algunos de estos haplotipos comunes, lo cual facilita su estudio.

Por otro lado, veamos los siguientes ejemplos de los polimorfismos más ensayados tomado de la Revista Chile Nutr. Vol. 38, Nº4, diciembre 2011, Nutrigenética Aplicada: Dieta personalizada y formación académica para la práctica profesional, se puede apuntar el que ha propiciado una recomendación nutricia y está relacionado con el ácido fólico. Este nutriamento tiene en la actualidad una amplia campaña para su consumo, en particular para las mujeres embarazadas. Se ha estudiado esta relación en la región subsahariana de África en donde se ha detectado una baja presencia del polimorfismo asociado, en tanto aumenta en sujetos caucásicos y presenta alta frecuencia en italianos e hispanos, como se ha observado en México.

El polimorfismo asociado es el C677T que presenta un cambio en las bases moleculares de citosina a timina, lo cual genera otro cambio, pero en la estructura enzimática, particularmente de alanina por valina (A222V). Lo anterior da lugar a que la enzima participante, MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) sea una enzima más termolábil y con una disminución (50%) en su actividad.

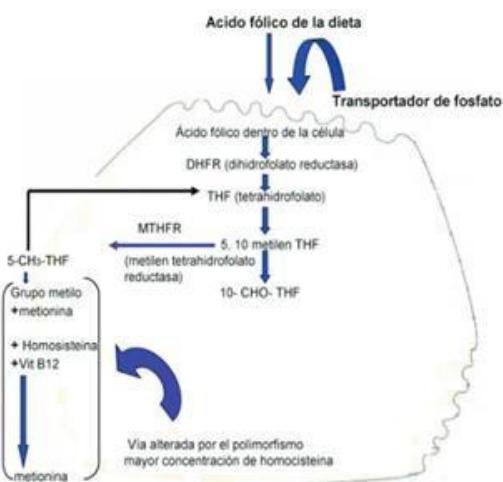


Se ha observado que esta variante específica termolábil, propicia una deficiencia parcial en un 5 a 30% de la población normal.

Se ha examinado una forma homocigótica (TT) y otra heterocigótica (CT), lo cual implica susceptibilidad para los sujetos que portan estas formas génicas, las cuales se asocian con el consumo de algunos nutrientes como folatos, vitaminas B12 (cianocobalamina), y B6 (piridoxina).

El C677T propicia la reducción significativa de las concentraciones de folato en los glóbulos rojos y en el plasma de mujeres en general, y en mujeres embarazadas (TT homocigotos) se observa una disminución mayor de estos niveles de folato. El problema se asocia con una reducción en la actividad enzimática y el incremento del aminoácido homocisteína en uno de los pasos metabólicos, lo cual puede conducir a defectos de los tubos neurales y problemas cardiovasculares. Una alta concentración de la homocisteína tiene un efecto tóxico sobre el endotelio de las arterias y puede causar lesión aterosclerótica. En un estudio con mujeres sanas, el 8.3% de embarazadas y el 12.9% de no embarazadas fueron positivas al C677T y presentaron niveles de folatos en eritrocitos, significativamente menores a los sujetos sin este polimorfismo. Un 5% a 15% de la población general son homocigotos para el polimorfismo, mencionado, por lo que se recomienda un aumento de folato en la dieta diaria. Las enzimas involucradas son la metionina sintetasa que convierte la homocisteína a metionina y la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) mencionada antes, que propicia la conversión del 5,10metilentetrahidrofolato a 5-metilentetrahidrofolato. En este proceso se requiere vitamina B12 que actuará en el paso de remetilación de homocisteína a metionina, como se observa en la figura 9.

Figura 9. Efecto del polimorfismo C677T en la vía matabólica del ácido fólico



Fuente: Modificado de Silveira, Martínez, Carrasco, 2007; Meshkin, Blum, 2007.

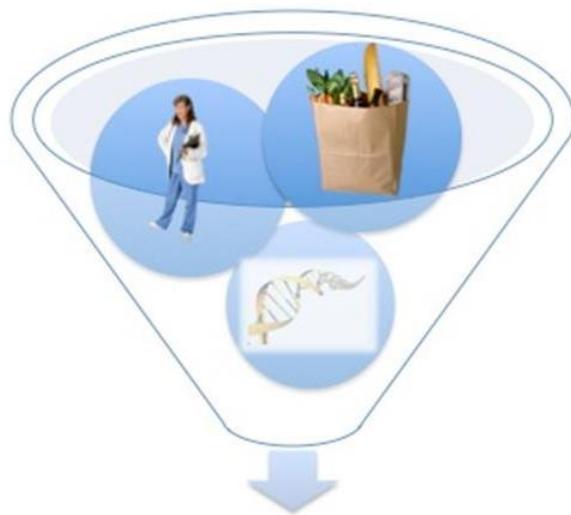
Rev. Chile Nutr. Vol. 38, N°4, diciembre 2011, Nutrigenética Aplicada: Dieta personalizada y formación académica para la práctica profesional



No obstante, los datos obtenidos en el análisis actual del genoma humano indican que otras variantes estructurales podrían desempeñar papeles destacados en la variación genotípica y fenotípica en el ser humano (Feuk et al., 2006). Igualmente, la pérdida o la ganancia de nucleótidos, la duplicación de secuencias nucleotídicas y las variantes del número de copias tienen consecuencias relevantes.

La nutrición actual en este siglo se concentra en la importancia de la variación genética, lo que simboliza un gran avance respecto a la indagación y el tratamiento tradicionales en este campo. Cada persona es distinta, resuelve de forma diferente sus necesidades nutricionales exclusivas, en el abordaje de los aspectos clínicos de la medicina, y la nutrición, basados en las necesidades dietéticas individuales como lo muestra la figura 10.

Figura 10. Polimorfismo de una sola base



Los especialistas en Nutrición diseñarán tratamientos personalizados basados en las necesidades dietéticas individuales.

Tomado de Google imágenes <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6d/Nutrisls.jpg>

1.3 Genómica nutricional

Como vimos con anterioridad la genética como ciencia ha desarrollado notablemente su ámbito y comprende toda la información genética de un organismo, su genoma y las interacciones de los distintos genes y sus productos proteicos entre sí y con el entorno.

Por otro lado, la genómica se encarga de describir esta situación compleja e interactiva. Aunque la genética se ocupaba, en sus inicios, de las enfermedades debidas al cambio de un solo gen, la genómica se centra en las enfermedades crónicas más prevalentes en la



actualidad que son consecuencia de la interacción de las variantes génicas con los factores ambientales.

A partir de este punto podemos mencionar que algunos genes del genoma humano codifican las proteínas que median y/o controlan los procesos nutricionales. Aunque parte de la información sobre los genes, su localización cromosómica, la estructura y función ha sido recopilada, estamos lejos de comprender la forma orquestada en que actúa sobre el metabolismo.

Gracias a los avances tecnológicos recientes se ha podido analizar paralelamente una diversidad genética en la respuesta individual del organismo a los nutrientes. Desde otra perspectiva, con el uso de las nuevas técnicas de análisis del genoma será decisivo para el desarrollo de las ciencias de la alimentación y nutrición en las próximas décadas y su integración en la era de los genomas funcionales.

La genómica nutricional es una disciplina que estudia la interacción de los alimentos y sus componentes con el genoma a nivel molecular, celular y sistémico; el propósito es brindar un manejo nutricional, para prevenir o tratar la enfermedad. La genómica nutricional comprende dos términos: nutrigenómica y nutrigenética. Muchos autores la han definido de la siguiente manera:

- **Elliott R, y Ong TJ. 2002; Genómica nutricional:** La aplicación de tecnologías genómicas funcionales de alto rendimiento en la investigación nutricional. Estas tecnologías pueden ser integradas con las bases de datos de secuencias genómicas y con la variabilidad genética interindividual, permitiendo que el proceso de expresión génica sea estudiado con muchos miles de genes en paralelo.
- **Chávez A, y Muñoz de Chávez M. 2003; Nutrigenómica:** La nutrigenómica es el estudio de las relaciones moleculares entre estímulos nutricionales y la respuesta de los genes.
- **Ordoñas y Tai, 2008; La genómica nutricional** se centra en el modo en que las interacciones entre las variaciones genéticas y los factores ambientales inciden en la capacidad genética de los sujetos y las poblaciones. El entorno engloba de manera amplia las toxinas típicas a las que está expuesto el ser humano, así como las elecciones relativas a la dieta y el estilo de vida, que también afectan al potencial genético.
- **Kritchevsky D. 2003; Genómica nutricional:** Puede ayudar a los científicos a interpretar la compleja interacción gen-nutriente y el vínculo entre las anomalías genéticas y la enfermedad, a analizar e integrar los vastos conjuntos de datos que estas técnicas y estudios producen y, después, a identificar nuevos biomarcadores.



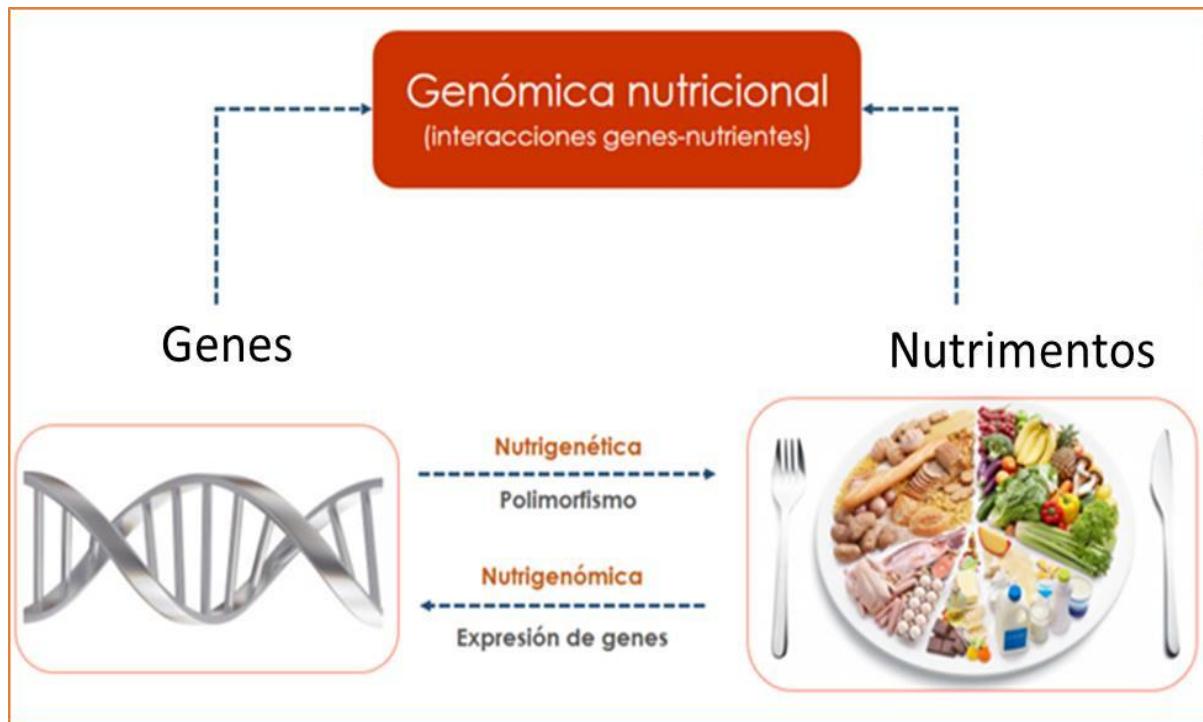
- **Muller M, Kersten S. 2003; Nutrigenómica:** La aplicación de herramientas genómicas de alto rendimiento en la investigación nutricional aplicada sabiamente, favorecerá una mejor comprensión de cómo la nutrición influye en las vías metabólicas y en el control homeostático, de cómo esta regulación es obstaculizada en la fase temprana de una enfermedad relacionada con la dieta, y hasta qué punto los genotipos individuales sensibilizantes contribuyen a tal enfermedad.
- **Ordovas J. M. y Carmena R; Genómica nutricional o “Nutrigenómica”:** Se ocupa de la interacción entre los nutrientes y la expresión de los genes utilizando técnicas como la de las micro secuencias de ADN y la PCR4 en tiempo real. Implica la caracterización de los productos génicos y de la función e interacciones fisiológicas de sus productos; lo último incluye el cómo los nutrientes tienen un impacto sobre la producción y la acción de productos génicos específicos y cómo estas proteínas, a su vez, afectan a la respuesta frente a los nutrientes.
- **Stover, 2006:** Se sabe que hoy día la genómica nutricional ha transformado la noción de la ingesta dietética de referencia de una orientación basada en la edad y el sexo a la incorporación del trasfondo nutrigenético y su influencia en la función proteica. Por lo tanto, el tratamiento nutricional representa una herramienta clave para compensar las alteraciones del ADN que pueden incrementar el riesgo de enfermedad.

Para poder entender bien lo anterior, la información para los procesos fisiológicos implicados en la nutrición se encuentra en el genoma y determina qué nutrientes y en qué cantidades son precisos para las respuestas homeostáticas, teniendo como determinante de su expresión final la interacción con la dieta.

La genómica nutricional como disciplina crea como primordial objetivo aportar el conocimiento que permita hacer un diagnóstico y establecer un manejo nutricional basado en el genotipo individual, mediante 2 ramas principales: la nutrigenética y la nutrigenómica como lo muestra la figura 11.



Figura 11. Genómica Nutricional



1.4 Nutrigenética

Para poder entender bien el concepto de la nutrigenética podemos decir que esta disciplina estudia el análisis de las variantes genéticas de los individuos que condicionan la respuesta clínica a los nutrientes, dicho de otra manera, estudia el efecto de la variación y caracterización genética, así como las bases moleculares de esas predisposiciones que influye en la respuesta del organismo a los nutrientes, aumentando o disminuyendo el riesgo a padecer enfermedades relacionadas con la nutrición.

Dicho de otra manera, la nutrigenética es el área de la genómica nutricional, se encarga de estudiar las diferentes maneras que tienen los pacientes de responder a diferentes nutrientes con base en su estructura genética, es decir, respecto a un genotipo determinado y/o a la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs de sus siglas en inglés polymorphism nucleotide single), como lo vimos anteriormente.

Muchos autores han definido esta disciplina de la siguiente manera, pero las principales son:

La nutrigenética estudia el efecto de la variación genética en la interacción entre la dieta y la enfermedad.



Esto incluye la identificación y caracterización de las variantes génicas asociadas a las diferentes respuestas frente a los nutrientes o responsables de ellas. El objetivo de la nutrigenética es formular recomendaciones concernientes a los riesgos y a los beneficios de dietas concretas o de componentes dietéticos aislados. También se le ha llamado “nutrición personalizada” o “nutrición individualizada” (**Ordoval J. M. y Carmena R, 2014**).

La nutrigenética es la disciplina que estudia la diferente respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo de cada individuo, se adapta al perfil de cada persona, es decir estudia las consecuencias de las variaciones genéticas en la interacción entre dieta y enfermedad, conteniendo la individualización y caracterización de las variantes génicas relacionadas o responsables de las distintas respuestas a los nutrientes. (**Sales y cols., 2014**)

Por otra parte, la Nutrigenética es distinguida por los paradigmas de la farmacología nutricional en relación con los polimorfismos y la experiencia clínica. La nutrigenética ofrece la nutrigenómica hace referencia al análisis prospectivo de las diferencias entre los nutrientes con respecto a la regulación de la expresión de genes. Es una ciencia enraizada en la biología molecular.

El objetivo de la Nutrigenética es generar recomendaciones relacionadas con los riesgos y beneficios de las dietas o componentes dietéticos específicos para la persona como lo muestra la figura 12 y 13. Sería la denominada nutrición personalizada la cual, veremos en esta unidad más adelante.

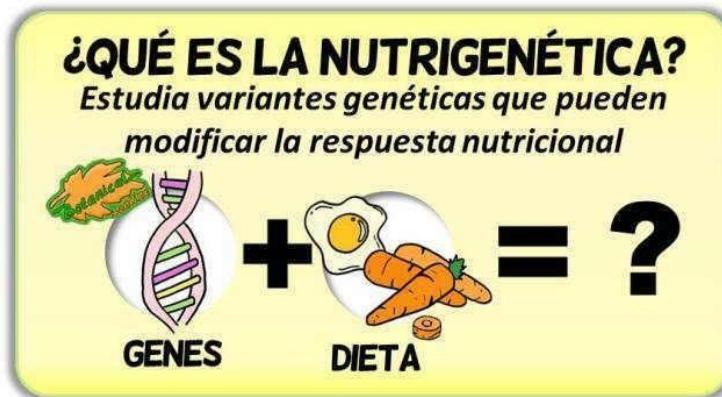


Figura 12 y 13. Nutrigenética



Ahora que conocemos lo que es la nutrigenética podemos decir que brinda las bases, al profesional de la Nutrición, para realizar un manejo nutricional personalizado al paciente, con base a su perfil genético. La nutrigenética ha sido utilizada por décadas en ciertas enfermedades como, por ejemplo: monogénicas, tales como la fenilcetonuria, galactosemia, entre otras; estas se han llevado a la práctica para prevenir enfermedades multifactoriales antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas.

Como podemos darnos cuenta las interrelaciones entre la nutrición y la genética pueden ser sencillas o muy complejas. La más sencilla corresponde a la correlación directa entre un gen alterado, una proteína defectuosa, una concentración anómala de un metabolito y un estado patológico asociado de transmisión mendeliana que responde al tratamiento nutricional.

El ser humano precisa ciertos aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas y minerales para su supervivencia; algunas mutaciones limitan la capacidad de síntesis de estos nutrientes esenciales, que deben aportarse con la dieta con el fin de evitar la disfunción y la enfermedad. Por ejemplo, el ser humano carece de un gen para la enzima gulonolactona oxidasa y no puede producir la vitamina C. Cuando la ingesta dietética de esta vitamina se encuentra por debajo de los niveles adecuados, el sujeto presenta riesgo de escorbuto, un trastorno de posibles consecuencias mortales, como lo muestra la figura 14.

Figura 14 Escorbuto



Tomado de Google imágenes

Es novedosa la comprensión de la sustancia genética de los requisitos nutricionales, la verificación de que el manejo nutricio puede superar las limitaciones genéticas dado al aporte de los nutrientes faltantes, y el hecho de que cada sujeto puede precisar concentraciones diferentes de nutrientes como consecuencia del conjunto único de variaciones genéticas que presenta. Se han identificado más de 50 reacciones metabólicas en las que intervienen enzimas con una menor afinidad por sus cofactores y que requieren



una concentración más alta de un nutriente para el restablecimiento de la función. Muchas de las concentraciones de los complementos superan las concentraciones recomendadas habitualmente, lo que pone de relieve la necesidad de recordar que cada individuo es diferente desde el punto de vista genético y presenta unas necesidades metabólicas especiales.

Es de destacar que resultan de utilidad, la existencia de variantes genéticas en algunos sujetos puede obligarles a consumir una cantidad significativamente mayor o menor de algunos nutrientes respecto a las recomendaciones generales.

La genómica nutricional ha transformado la generalidad de la ingesta dietética de referencia de una orientación basada en la edad y el sexo a la incorporación del trasfondo nutrigenético y su influencia en la función proteica (Stover, 2006). Por lo tanto, el manejo nutricional representa una herramienta clave para compensar las alteraciones del ADN que pueden incrementar el riesgo de enfermedad.

Un error congénito del metabolismo de los aminoácidos, la homocistinuria clásica, permitió determinar que el aumento de las concentraciones séricas de homocisteína constituye un factor de riesgo independiente de la Embolia Vascular Cerebral. La carencia de la enzima cistationina b-sintetasa, que requiere la presencia de la vitamina B6 como cofactor, impide la conversión de la homocisteína en cistationina. La homocisteína se acumula, propicia la ateroesclerosis y forma el dipéptido homocistina, el cual favorece el entrecruzamiento anómalo del colágeno y la osteoporosis. El manejo nutricional es múltiple en función de la anomalía genética presente. Algunos individuos portan una anomalíaenzimática que requiere una concentración elevada del cofactor vitamina B6 para funcionar. Otros sujetos no responden a este cofactor y precisan una combinación de folato, vitamina B12 colina y betaina para transformar la homocisteína en metionina.

Algunas personas han de limitar la ingesta de metionina. Se conocen, al menos, tres formas de homocistinuria, cada una de las cuales precisa un abordaje nutricional distinto.

El genotipo del sujeto constituye un factor relevante en la respuesta obtenida, lo que destaca la necesidad de adaptar las recomendaciones nutricionales con arreglo al trasfondo genético.

Las mutaciones en los receptores de la vitamina D no solamente ejercen efectos perjudiciales en la salud ósea, sino que repercuten en todo el organismo debido a que esta molécula actúa como hormona en cientos de procesos metabólicos y reguladores.

Los cambios en el gen que codifica la insulina ocasionan alteraciones estructurales de esta hormona y originan disglucemia, al igual que las mutaciones en el receptor de la insulina.

Muchas proteínas, como las cinasas, las citocinas y los factores de transcripción implicados en cascadas clave de señalización, están sometidas a variaciones por mutación y alteraciones de la actividad, y tienen consecuencias en la salud del sujeto.



Las variaciones patológicas pueden darse, igualmente, en los genes que codifican otros tipos de proteínas, como las proteínas de transporte, las proteínas estructurales, los receptores de membrana, las hormonas y los factores de transcripción. Las mutaciones que potencian el transporte de hierro (hemocromatosis hereditaria) o cobre (enfermedad de Wilson) y dan lugar a concentraciones mayores de los valores normales influyen en el estado nutricional, como lo muestra la figura 15, donde el genotipo del sujeto constituye un factor relevante en la respuesta obtenida, lo que destaca la necesidad de adaptar las recomendaciones nutricionales con arreglo al trasfondo genético.

Figura 15. Nutrigenética



Como ya se había mencionado, la nutrigenética brinda las bases, al profesional de la Nutrición, para realizar un manejo nutricional personalizado al paciente, con base a su perfil genético, a continuación, revisemos algunas recomendaciones para realizar un test nutrigenético, recordemos que un análisis genético que busca examinar una serie de marcadores llamados polimorfismos para establecer el perfil nutrigenético de una persona, con el objetivo de ofrecer un manejo nutricional completamente apropiado y acorde a las características de sus genes. Es decir, si una persona está genéticamente predispuesta a desarrollar una patología, los pasos que se siguen son los siguientes como se muestra en el Figura 16.



Figura 16. Test nutrigenético



Tomado de Google imágenes <https://us.123rf.com/450wm/bonumopus/bonumopus1502/bonumopus150200021/36538411-mann-3d-mit-dna-kette-auf-wei%C3%9F-3d-%C3%BCbertragen-medizin-gesundheitswesen-genom-konzept.jpg?ver=6>
http://farmacagarmendia.eus/wp-content/uploads/2016/10/serv_nutrigenetico-2.jpg, <http://www.bioresonance-ibiza.com/wp-content/uploads/2016/07/speksel-test.jpg>

Por otro lado, existen medidas aplicables a toda la población de forma uniforme, por ejemplo, marcadores de colesterol o glóbulos rojos en un análisis de sangre: En algunos pacientes se presenta dentro de los rangos normales los pacientes que están fuera del rango son controlados metabólicamente con fármacos o manejo metabólico nutricio para corregirlos. Lo mismo sucede con el cálculo del índice de masa corporal y la valoración de sus resultados dentro de unos rangos estandarizados. Sin embargo, una prueba nutrigenética permite obtener una información individual, lo que permitirá personalizar una dieta o un tratamiento para maximizar resultados.

Como ya se había mencionado, esta prueba nos brinda la información mediante el estudio de los diferentes polimorfismos y puede determinarse, por ejemplo, que pacientes tienen predisposición a padecer obesidad u alteraciones metabólicas asociadas, qué dieta puede resultar más eficaz para perder peso, nuestra predisposición a desarrollar niveles altos de colesterol y cómo evitarlo, o qué alimentos debemos tomar para evitar la hipertensión o el aumento de glucosa.

Lo que le funciona a una persona, no tiene porqué ser igual para otra, por lo que, a través de la nutrigenética, se debe individualizar al paciente en el manejo metabólico nutricio, con mayor precisión.

Por lo que nos tenemos que hacer una pregunta como profesionales en nutrición ¿En qué casos se recomienda una prueba nutrigenética?





- Es útil para cualquier persona que desee conocer al detalle sus características nutrigenéticas y poder obtener, de este modo, una dieta 100% adaptada a sus necesidades y a su perfil genético, el nutriólogo clínico tendrá que realizar una evaluación del estado nutricional completa junto con su perfil genético y su prueba nutrigenética.
- El examen nutrigenético permite conocer los genes de cada persona con el fin de establecer el manejo nutricional más apropiado para cada persona para conseguir un estado de salud óptimo y prevenir enfermedades a nivel individual, ya que cada individuo tiene una genética única con unas necesidades nutricionales únicas.
- Se han tenido avances científicos en el campo de la genética relacionada con la nutrición, El test genético proporciona información práctica e importante para desarrollar un manejo nutricional completo y personalizado. A partir de una muestra de saliva y mediante tecnología de microarray, este es un procedimiento que maneja microchips contienen matrices ancladas de elementos de ADN cortos para la interpretación a gran escala de la expresión génica, identifica 128 variantes genéticas (SNPs) en 95 genes relacionados con la nutrición, el deporte, el metabolismo, la detoxificación, y el envejecimiento.

Es importante diferenciar entre los test nutrigenéticos y los test de intolerancia alimentaria (hipersensibilidad alimentaria), ya que ambos aportan indagación complementaria para proporcionar el manejo nutricional lo más adecuado posible al paciente. Los test de intolerancia alimentaria valoran la respuesta del sistema inmune (IgG) frente a determinados alimentos permitiendo eliminar de la dieta de forma temporal aquellos frente a los que el organismo presenta elevada reactividad.

1.5 Nutrigenómica

Hasta ahora, hemos comprendido los diferentes conceptos que integran la Nutrigenética, y la manera en que se van insertando sus diversas funciones, a continuación, se expondrá lo que es la Nutrigenómica que define la influencia del entorno en la expresión génica, estudia los mecanismos moleculares que explican la distinta respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo particular de cada individuo, es decir estudia las consecuencias de los nutrientes en la regulación de la expresión de los genes, así como el efecto que tienen estos nutrientes a nivel molecular, celular y sistémico.

El manejo Nutricional influye sobre el binomio salud-enfermedad puede depender de la constitución genética individual; y cualquier intervención dietética basada en el conocimiento de las necesidades nutricionales, el estado nutricional y el genotipo será útil para prevenir, mitigar o curar las enfermedades crónicas. (Ordovas y Mooser, 2004). Y de



esta forma modificar la síntesis de proteínas y el funcionamiento de las diversas rutas metabólicas.

Tomando en cuenta lo anterior la finalidad de la nutrigenómica es explicar los componentes moleculares por los que cualquier alimento afecta a la salud de los individuos a través de la alteración de la estructura y expresión de sus genes, abriendo así, el camino hacia la “nutrición personalizada”. Ésta tiene como objetivo brindar el manejo nutricional más adecuado de acuerdo a los riesgos y beneficios de la dieta para cada paciente o individuo, mediante el uso de diferentes estudios del genotipo, la evaluación del estado nutricional del individuo y su diagnóstico nutricional, dependiendo de sus necesidades nutricionales particulares. Por ello, es necesario brindar un manejo nutricional individual personalizado adecuado, ajustando de forma precisa la dieta del individuo con su dotación genética específica (De Lorenzo y cols., 2011), para dirigirlo a una mejoría de salud o de bienestar.

El objetivo de la nutrigenómica es investigar el efecto de los nutrientes de la dieta y analizar cómo estos nutrientes afectan la expresión de genes específicos. Los conocimientos procedentes de la nutrigenómica permitirán proporcionar las herramientas para entender y controlar las enfermedades crónicas, particularmente obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, entre otras.

Hasta ahora, hemos comprendido los diferentes conceptos que integran la nutrigenómica, que además de compensar las limitaciones metabólicas, los nutrientes y otros componentes bioactivos de los alimentos pueden incidir en la expresión génica.

Algunos ejemplos de la Nutrigenómica son en el que el organismo detecta la presencia de un nutriente en el medio exterior y altera la expresión génica con arreglo a esta variación:

En el caso de la lactosa, la regulación transcripcional de los genes que codifican el sistema de transporte de la lactosa y la enzima encargada de la transformación inicial de esta molécula inducen a las proteínas necesarias para el uso de este hidrato de carbono como fuente de energía.

La presencia de triptófano en el entorno estimula el proceso contrario: el organismo inhibe la biosíntesis endógena de este aminoácido por inhibición de la transcripción de los genes que codifican las proteínas necesarias para su producción.

El ser humano, a través de mecanismos similares vigilan el medio en el que están inmersas sus células y modifican las actividades celulares o moleculares de modo correspondiente, un ejemplo sería la respuesta de las células a la presencia de glucosa, se secreta insulina, la cual se asocia a su receptor en la superficie de las células del músculo esquelético para poner en marcha una cascada de señalización bioquímica (transducción de señales). Esta señalización estimula la traslocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4), un



receptor que interviene en la captación de este monosacárido por la célula. Igualmente, el ejercicio propicia la traslocación de GLUT4, lo que facilita el control de la glucemia. El descenso de la glucemia induce la liberación de adrenalina y glucagón, los cuales se unen, a su vez, a receptores de superficie en las células hepáticas y del músculo esquelético y, merced a la transducción de señales, estimulan la degradación del glucógeno en glucosa para el restablecimiento de los valores de la glucemia.

Así mismo, los nutrientes y otros componentes bioactivos de los alimentos pueden actuar como ligandos, moléculas que se unen a secuencias nucleotídicas específicas (elementos de respuesta) dentro de la región reguladora de un gen. La unión altera la expresión génica mediante la regulación de la transcripción.

Estos componentes de los alimentos son, por ejemplo, los ácidos grasos w-3, grasas que reducen la inflamación. Actúan como precursores en la síntesis de eicosanoides antiinflamatorios y reducen la expresión de genes que inducen la síntesis de citocinas proinflamatorias, como los que codifican el factor de necrosis tumoral a y la interleucina 1 (Calder, 2009).

Los ácidos grasos w-3 y w-6 también intervienen como ligandos de los factores de transcripción pertenecientes a la familia del receptor activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR). Los PPAR actúan como sensores lipídicos y modulan el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas, la homeostasis de la glucosa, la proliferación y la diferencia de las células adiposas y la formación de células espumosas a partir de los monocitos en el transcurso de la formación de placas aterógenas. Son componentes destacados de la secuencia de episodios a través de los cuales la dieta rica en lípidos favorece la resistencia a la insulina y la obesidad (Christodoulides y Vidal-Puig, 2009).

Un factor de transcripción de la familia PPAR debe formar un complejo con otro factor de transcripción, el receptor X del ácido retinoico (RXR), para modular la expresión de los genes sometidos a su control. Cada factor de transcripción está asociado a su ligando: ácido graso poliinsaturado y ácido retinoico (derivado de la vitamina A), respectivamente. El complejo PPAR-RXR se une al elemento de respuesta correspondiente en la región reguladora de un gen modulado por él. La asociación induce un cambio conformacional en la estructura de la molécula de ADN que permite la unión de la polimerasa de ARN para la transcripción de los genes regulados por PPAR y la aparición de sus diversos efectos lipogénicos y proinflamatorios. Se ha identificado un gran número de factores de transcripción cuyos mecanismos de acción están siendo objeto de investigación.

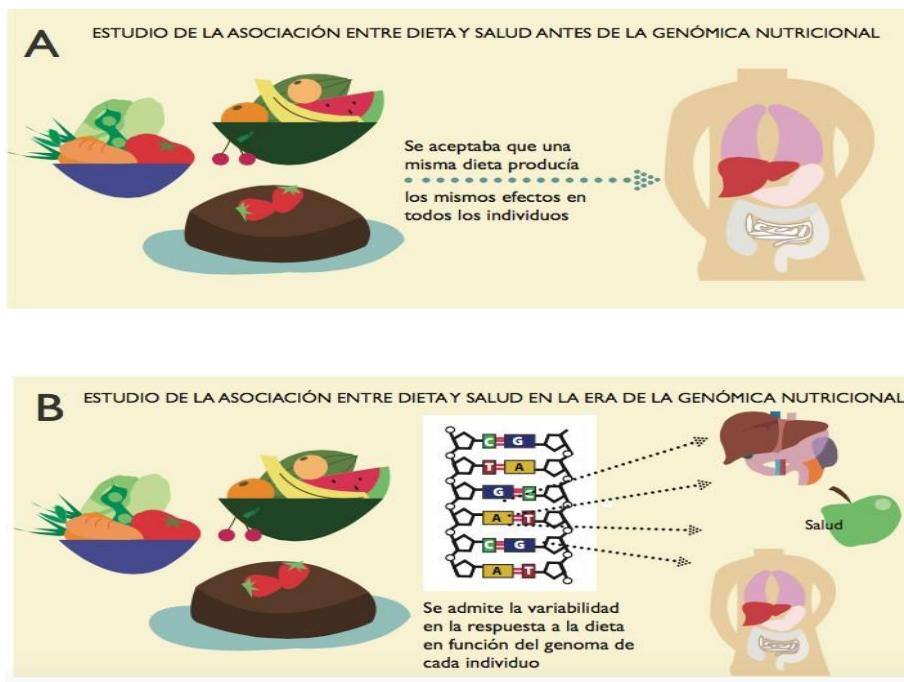
Los componentes bioactivos que actúan como ligandos de estos factores de transcripción se aportan con la dieta o bien se biosintetizan, como los ácidos grasos w-3 y w-6, el colesterol, las hormonas esteroideas, los ácidos biliares, los xenobióticos (moléculas exógenas o moléculas nuevas en la naturaleza, la forma activa de la vitamina D y numerosos fitonutrientes, constituyen una fuente destacada de compuestos bioactivos que se encuentran de forma natural en las plantas; muchos de ellos ejercen una influencia beneficiosa en la salud. entre otros (Wise, 2008).



En todos los casos, estos compuestos bioactivos deben comunicar su presencia al ADN confinado en el núcleo. En función de su tamaño y liposolubilidad, algunos de ellos atraviesan las distintas membranas celulares y logran interaccionar de forma directa con el ADN, como en el ejemplo del ácido graso mencionado anteriormente. Otros, como los fitoquímicos presentes en las crucíferas, no pueden atravesar las membranas celulares y han de interaccionar con un receptor en la superficie celular para inducir una cascada de señalización celular que conduzca a la traslocación de un factor de transcripción al compartimento nuclear.

La identificación de los mecanismos genéticos y bioquímicos que subyacen a la salud y la enfermedad hace posible el diseño de intervenciones personalizadas y de estrategias profilácticas como lo muestra la figura 17 donde la nutrigenómica estudia las variantes alélicas (genéticas) que causan ciertas enfermedades y los riesgos asociados a ellas. Por ejemplo, la fenilcetonuria que es causada por el déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa, debido a la mutación en un gen que codifica esta enzima, por lo tanto, en una dieta para estos pacientes se recomendaría la eliminación de fenilalanina.

Figura 17 Nutrigenómica estudia las variantes alélicas (genéticas) que causan ciertas enfermedades y los riesgos asociados a ellas



Fuente: Manual práctico de nutrición y salud 2012.

En el caso de los ácidos grasos w-3, se están estudiando de manera activa los trastornos en los que pueden emplearse estas moléculas para reducir la inflamación y potenciar la sensibilidad a la insulina. Asimismo, la comprensión de los mecanismos de control de la expresión génica tiene interés para el desarrollo de fármacos dirigidos frente a diversos



aspectos, como la expresión génica. Por ejemplo, el grupo de tiazolidinediona de los antidiabéticos actúa sobre el mecanismo PPAR descrito anteriormente con el fin de mejorar la sensibilidad a la insulina.

La identificación de los componentes bioactivos de la fruta, la verdura y los cereales integrales que ejercen efectos positivos en la salud y los mecanismos por medio de los cuales influyen en la expresión génica tiene un gran interés. Las moléculas lipófilas de bajo peso molecular pueden atravesar las membranas celulares y nucleares y actuar como ligandos de los factores de transcripción que controlan la expresión génica.

En función del gen y el compuesto bioactivo del que se trate, puede activarse o inactivarse la expresión o bien aumentar o reducir su magnitud con arreglo a la información recibida. Como ejemplos, cabe citar la molécula de resveratrol del hollejo de las uvas moradas, así como muchos flavonoides (como las catequinas procedentes del té, el chocolate negro y las cebollas) y las isoflavonas genisteína y daidzeína, presentes en la soja.

La comunicación se basa en la transducción de señales en el caso de los fitoquímicos bioactivos de tamaño demasiado grande o excesivamente hidrófilos para atravesar las barreras de las membranas celulares. La molécula bioactiva interacciona con una proteína receptora en la superficie celular y pone en marcha una cascada de reacciones bioquímicas que dan lugar, en última instancia, a la interacción de uno o más factores de transcripción con el ADN y la modulación de la expresión génica. Este tipo de comunicación indirecta se observa en los compuestos órgano sulfurados, como sulfurofano y otros glucosinolatos de la familia del repollo. La transmisión de señales ocasiona la activación de diversos factores de transcripción y estimula la transcripción de las glutatión-S-transferasas necesarias para la desintoxicación de fase II, lo que confiere protección frente al cáncer. Los flavonoides, como la naringenina presente en los cítricos y la quercetina de las cebollas y las manzanas, activan algunas vías de señalización que inducen la apoptosis de las células tumorales.

La transmisión de las propiedades de los compuestos fitoquímicos a los consumidores puede entrañar dificultades, ya que no tienen en cuenta los componentes bioactivos presentes en los alimentos que consumen. Se ha intentado simplificar este mensaje, como a través de la clasificación de los alimentos en función del color dominante en ellos y la vinculación de cada color con distintos fitoquímicos de interés. Por ejemplo, el consumo diario de una o dos porciones de un amplio abanico de fruta, verdura, legumbres, cereales, frutos secos y semillas de las categorías cromáticas roja, naranja, verde, violeta y blanca aporta diversos compuestos fitoquímicos saludables. Los sujetos con susceptibilidad a una enfermedad dada o expuestos a ciertas condiciones ambientales deberían aumentar el número de porciones de una categoría dada con el objeto de satisfacer sus necesidades específicas para el mantenimiento de la salud.

Los especialistas en nutrición pueden colaborar en esta tarea mediante la traducción de los hallazgos científicos en soluciones dietéticas prácticas para los consumidores (Keijer et al., 2010; Kim et al., 2009).

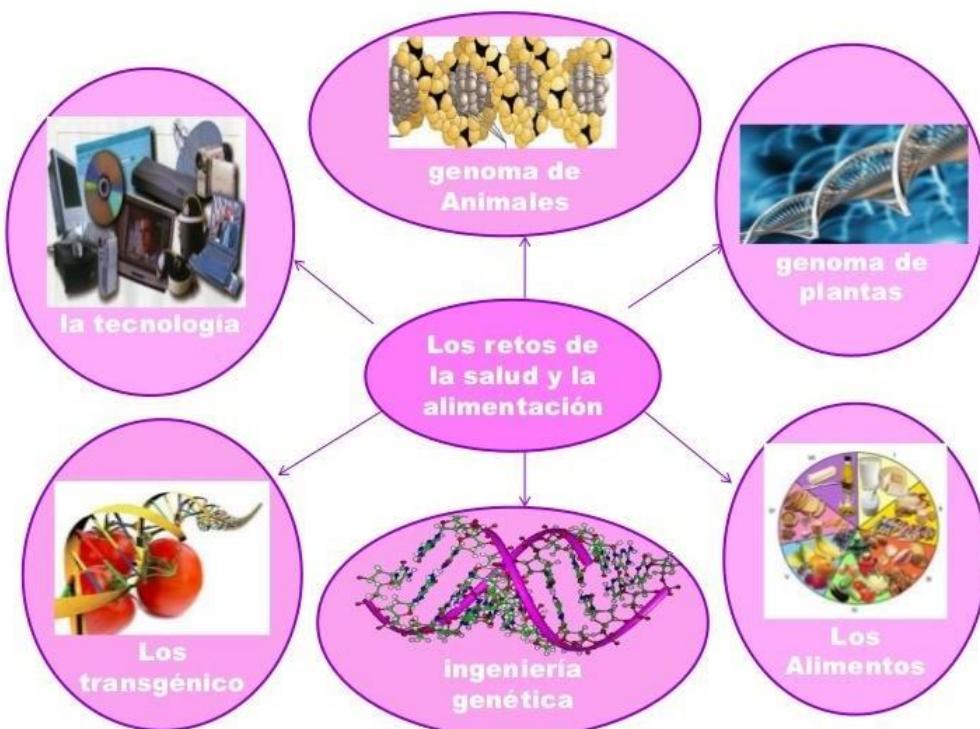


1.6 La genómica y la alimentación

Ahora revisaremos la genómica con la alimentación y la vinculación que existe entre los alimentos ingeridos, suceso y severidad de las enfermedades crónicas, pero no resulta fácil distinguir cuáles son las moléculas bioactivas de los alimentos que ejercen determinadas acciones beneficiosas.

Recordemos que los alimentos se originan a partir de los seres vivos (animales, plantas u hongos) y ahora por los avances de la tecnología se ven afectados, por las diversas tecnologías agrícolas y de producción. Ahora podemos encontrar alimentos que han sido elaborados a partir de un organismo genéticamente modificados o los que contienen algún ingrediente que proviene de algún organismo modificado genéticamente, incluyendo los aditivos, que pueden ser perjudiciales para el paciente o alimentos funcionales que ejercen efectos biológicos y pueden influir en la salud y en la sensibilidad ante las enfermedades, como lo muestra la figura 18.

Figura 18. Genómica y alimentación



Así mismo su composición de los alimentos depende de muchos factores como la especie, la temporada, la maduración, la temperatura de almacenamiento y la cocción.

A continuación, revisemos algunas recomendaciones que como profesionales de la nutrición tenemos que tomar en cuenta la seguridad y calidad alimentaria, para ayudar a la resolución de problemas relacionados con el desarrollo de nuevos alimentos, la



caracterización de los alimentos transgénicos y funcionales, ayudando a la prevención de la enfermedad por medio de una dieta. Debemos tomar en cuenta que existen organizaciones internacionales que se dedican y han establecido estándares internacionales en diversas áreas relacionadas con la calidad y la seguridad de los alimentos, así como las correspondientes recomendaciones sobre dieta y nutrientos. Como son la Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud, integradas ambas en las Naciones Unidas, En EE. UU., el Food and Nutrition Board (FNB) del Institute of Medicine (IOM) ha venido impartiendo recomendaciones nutricionales desde los años cuarenta. A partir de mediados de los años noventa, las recomendaciones nutricionales del FNB son utilizadas en EE. UU. y Canadá. El U.S. Department of Agriculture (USDA) y el U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS) mantienen responsabilidad compartida en lo que respecta al establecimiento de recomendaciones dietéticas, recopilación y análisis de datos sobre la composición de los alimentos y formulación de normativas sobre información nutricional referida a los productos alimentarios. Health Canada es el organismo responsable de las recomendaciones nutricionales en Canadá, mientras que, en Australia, la responsabilidad corresponde al National Health and Medical Research Council. La Asociación Dietética de Japón actualiza sus directrices cada 4 años, siendo la última versión de las mismas una de las bases de actuación del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar. Análogamente, muchos otros países han establecido directrices apropiadas para las circunstancias y las necesidades de sus poblaciones.

Actualmente se conoce una ciencia que estudia el papel de los diferentes biomarcadores de consumo, los componentes de los alimentos y la dieta total, lo que está contribuyendo a facilitar una alimentación saludable esta se llama **alimentómica**. La **alimentómica** permite evaluar las interacciones de los componentes de los alimentos con el genoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma, proporcionando datos adicionales a nivel molecular de diversos compuestos bioactivos presentes en los alimentos.

Sin embargo, existen algunas limitaciones de estos estudios y esto ha dificultado su avance debido a la enorme variabilidad y las diferentes concentraciones de nutrientes y compuestos bioactivos presentes en los alimentos. Así como la evaluación de distintas moléculas como oligosacáridos, fitoquímicos, antioxidantes y toxinas biológicas.

Hasta hace poco tiempo los estudios sobre nutrición y sobre genética se desarrollaban por caminos paralelos, separados e incluso enfrentados. Ahora estos caminos están coincidiendo a medida que los científicos investigan la interacción entre nuestros genes y el ambiente.

Las bases conceptuales de esta ciencia podrían resumirse en los siguientes puntos:

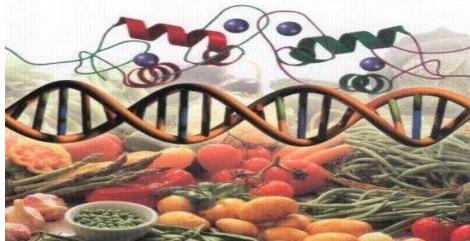
- Los componentes de los alimentos actúan sobre el genoma humano, directa o indirectamente, alterando la expresión o la estructura genética.
- La dieta es un factor de riesgo importante para algunos pacientes bajo ciertas circunstancias y en enfermedades.



- Algunos genes codificados probablemente por la dieta y sus variantes jueguen un papel en el inicio, incidencia, progresión o severidad de las enfermedades crónicas.
- El grado con el que la dieta influye en el balance entre los estados de salud y enfermedad puede depender de la composición genética individual.
- El nutriólogo al realizar su evaluación del estado nutricional estará basada en el conocimiento del requerimiento nutricional, estado nutritivo y genotipo (nutrición individualizada) puede ser utilizada para prevenir, mitigar y curar la enfermedad.

Una vez que esta información esté disponible, permitirá dirigir los consejos dietéticos hacia aquellas personas con más posibilidades de beneficiarse de los mismos. En el futuro, primero se analizará el riesgo genético de desarrollar una enfermedad (cardiaca, cáncer, diabetes) y después se concluirá el manejo metabólico nutricio más adecuado, por tanto, podrán elegir los alimentos y regímenes dietéticos que les resulten más beneficiosos, con una mejor comprensión de la importancia de la selección de alimentos de forma personalizada como lo muestra la figura 19.

Figura 19. Selección de alimentos de forma personalizada



1.7 Variación Genética

Para poder adentrarnos al estudio de esta disciplina, es muy importante conocer el término variación genética (o variante génica) que se reserva a aquellas mutaciones cuyo efecto en la función no es suficiente para producir una enfermedad ni ningún otro desenlace cuantificable por sí solo. Algunas variaciones del código genético de un sujeto no ejercen efecto alguno en la proteína sintetizada, mientras que otras pueden originar enfermedades o un aumento de la susceptibilidad a la enfermedad, como lo muestra la figura 20



La variación de la secuencia del ADN de un gen puede alterar la proteína sintetizada con arreglo al código genético

Gen A de persona 1	CGT	TCT	CTA	TTA	ACA	Productos proteicos
	Ala	Arg	Asp	Asn	Cys	
1 Gen A de persona 2 (el codón no repercute en la secuencia aminoacídica)	1	2	3	4	5	
	CGC	TCT	GAT	TTA	ACA	
	Ala	Arg	Asp	Asn	Cys	
1 Gen A de persona 3 (el codón da lugar a un aminoácido distinto en la posición 2)	1	2	3	4	5	
	CGT	TTT	GAT	TTA	ACA	
	Ala	Lys	Asp	Asn	Cys	
	1	2	3	4	5	

(Tomado de U.S. Department of Energy, Human Genome Program: www.ornl.gov/hgmis/.)

Mahan K. y Escott S. (2013). Mahan, L.K, Escott-Stump, S. y Raymond, J. L. (2012). Krause Dietoterapia, 13a ed., México, Elsevier.

La genómica nutricional se ocupa principalmente de las variaciones que interaccionan con factores ambientales. Por tanto, pueden existir distintas formas ligeramente diferentes de un mismo gen como consecuencia de variaciones aparentemente leves, como la sustitución de un nucleótido único por otro, por ejemplo: citosina por guanina. Estas formas de un mismo gen reciben el nombre polimorfismo, como lo vimos anteriormente.

Debido a ello, los genes codifican productos proteicos con secuencias aminoacídicas distintas (isoformas) y, a menudo, funciones dispares. Recordemos que el polimorfismo es un concepto relevante, ya que explica por qué los seres humanos son tan distintos a pesar de presentar un parecido genético del 99,9%.

Se cree que estas variaciones son responsables de muchas de las inconsistencias observadas en los desenlaces terapéuticos y en las investigaciones sobre intervenciones nutricionales.

Dicho de otra manera, la variación del material genético de una especie o población. desde este punto de vista, un carácter está conformado por distintos alelos que codifican para un gen y a su vez un gen es la unidad mínima heredable. En otras palabras, un conjunto de alelos conforma un gen, puede ser codificador o no codificador, el DNA codificador es el encargado de alguna función en específico al contrario de un gen no codificador que es el gen que a pesar de que no codifica para una característica en especial, es parte del genoma de un organismo.

Por otra parte, debemos tener presente, que la nutrición actualmente en este siglo XXI se centra en la comprensión de la prevalencia y la importancia de la variación genética, lo que



representa un gran avance respecto a la investigación y el manejo nutricional en este espacio.

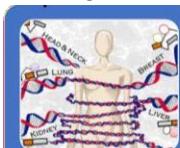
Cada paciente es sensitivo a distintas enfermedades, metaboliza las moléculas de manera distinta, procesa de forma diferente las toxinas ambientales, y presenta necesidades nutricionales particulares. Estos descubrimientos han transformado absolutamente el abordaje de los aspectos clínicos de la medicina, la farmacología y la nutrición. En el futuro, los Nutriólogos en este campo de la genética diseñarán tratamientos personalizados basados en las necesidades dietéticas individuales.

Como hemos visto la información genómica se modifica por el cambio de las variables del estilo de vida, por ejemplo, la dieta. Por otra parte, hemos visto en la experiencia clínica que hay otros pacientes que son difíciles de tratar mediante diferentes manejos nutricionales y requieren tratamientos con fármacos. Muchas enfermedades crónicas no manifiestan la flexibilidad del fenotipo vista en algunos casos de diabetes tipo 2; es decir, los síntomas no son transformables después de que iniciemos un manejo metabólico nutricio. La regeneración de la cromatina y los cambios en la metilación del ADN inducidos por dietas desequilibradas son posibles mecanismos que contribuyen a la irreversibilidad de los cambios en la expresión génica.

Sin embargo, las interacciones del genotipo con la dieta contribuyen al suceso y severidad de la enfermedad ya sea por obesidad, aterosclerosis, muchos tipos de cánceres, asma y otras enfermedades crónicas.

Por ello es muy importante establecer el estudio de la regulación de genes únicos o múltiples por la dieta, por lo que se requiere tomar en cuenta lo siguiente como lo muestra la figura 21.

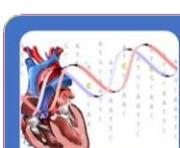
Figura 21. Estudio de la regulación de genes y una dieta



1) Instaurar las causas del cambio de expresión de cada gen; ¿cuál es o cuáles son los subgrupos de genes responsables de un fenotipo concreto?



2) Las investigaciones sugieren que los sujetos tienen patrones de expresión de genes únicos en función de la dieta y del genotipo. Preguntar ¿Es el patrón de expresión de genes único para ese genotipo?



3) Tomar en cuenta las diferencias individuales cualitativas y cuantitativas que complican los intentos de encontrar patrones en la expresión de genes modificados por la dieta.

Tomado de Google Imágenes https://www.google.com.mx/u/1/r/hs/rctj&q=&src=ns&dur=0&ce=images%2f&cadr=jaduct&ll=8&ed=2&hUeWjQ73C�_AHgVQH045hCERQjw6BqfB&UuJ&u=https%3A%2F%2Fblog.lion.com.pe%2F-delta-del-genotipo%2F&usq=genotipo



Una aproximación al conocimiento de los mecanismos moleculares por los que la dieta altera la salud consiste en la identificación de genes regulados por la dieta y que causan o participan en el desarrollo de las enfermedades.

Recordemos lo anteriormente visto en la asignatura de Evaluación del Estado Nutricional en el apartado de encuestas nutricionales, recordemos que el conocer la historia clínico nutricional a través de una encuesta que se aplica al paciente es difícil, debido que el paciente tiene dificultad de recordar con qué frecuencia consume los alimentos y la dieta que consumió y este dato puede ser impreciso.

Por otro lado, es poco posible poder controlar la dieta en estudios poblacionales de gran tamaño, por lo que la identificación de las interacciones entre la dieta y la expresión de genes es todo un reto.

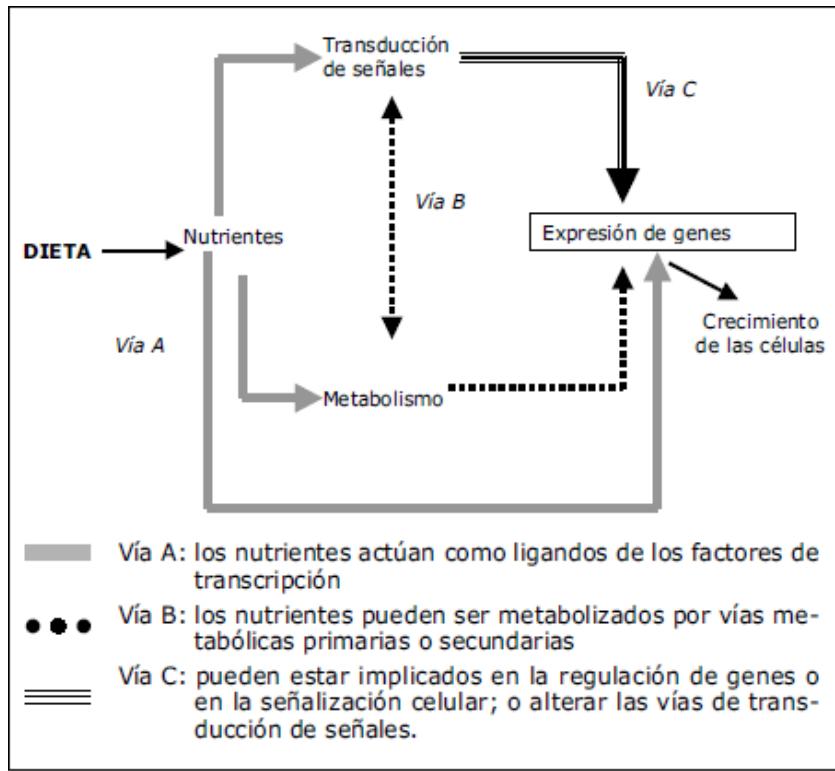
Así mismo, la presencia de una enfermedad puede considerarse una influencia ambiental que afecta al patrón de expresión de genes. Por ejemplo, dos regiones del genoma que interactúan y modifican los niveles de glucosa e insulina de los ratones obesos. Así pues, se podrían predecir los cambios en la expresión génica debidos a la presencia o ausencia de enfermedad y los causados por las diferentes dietas.

Por otra parte, se han hecho varios estudios en animales de laboratorio, donde demuestran que se han identificado genes regulados de forma diferente según el tipo de dieta entre dos o más genotipos. Los genotipos de ratones son seleccionados basándose en su susceptibilidad a enfermedades causadas por la dieta.

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos donde confirman la existencia entre la dieta ingerida y el suceso de las enfermedades crónicas, pero no resulta fácil distinguir cuáles son las moléculas bioactivas de los alimentos que ejercen determinadas acciones beneficiosas. Como ejemplo de la complejidad de una comida, están los cientos de compuestos del aceite de oliva. La variedad y concentración de sus ácidos grasos, triacilglicéridos, esteroles, ésteres de esterol y tocoferoles garantiza una amplia diversidad de funciones, ya que estos componentes tienen destinos celulares diferentes como lo muestra la figura 22.



Figura 22. Destino y papel de los nutrimentos en las células



Tomado de MARTÍ el (2005). Avances en nutrición molecular; nutrigenómica y nutrigenética. Nutr Hosp 20: 157-164.

Sabemos realmente qué comemos?: alimentos transgénicos, ecológicos y funcionales, edited by del Moral, Amelia A.Marti, and Hernández, J. Alfredo Martínez, EUNSA, 2005. ProQuest Ebook Central, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/bibfxcsp/detail.action?docID=Created from bibfxcsp on 2018-08-09 21:51:46>

Por lo tanto, debemos tener en cuenta que el criterio para identificar un gen candidato de enfermedad es como se muestra en la figura 23:

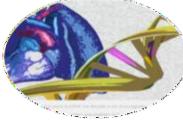
Figura 23. Criterios para la identificación de genes candidatos a enfermedades



1) los genes deben ser diferencialmente regulados por la dieta.



2) Por el genotipo.



3) deben estar localizados en regiones cromosómicas asociadas a la enfermedad.

Tomado de Google - imagecache/transformed%20url%20to%20base64&url=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804933/figure/Fig10/ - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804933/figure/Fig10/

Sabemos realmente qué queremos?: algunos tratamientos genéticos, ecológicos y funcionales, edited by del Moral, Amelia A., Martí, y Hernández, J. Alfredo Martínez, EUNSA, 2005, ProQuest Ebook Central, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/bibkxsp/detail.action?docID=CreateFrombibkxsp on 2018-08-09 21:51:46>



Las estrategias para la identificación de genes que causan enfermedades crónicas en humanos han avanzado tras la identificación de genes que causan enfermedades monogénicas.

La variación genética en el gen errores innatos en el Metabolismo es un buen ejemplo de nutrigenética, al tiempo que pone de realce la influencia de estas variaciones en los requisitos dietéticos. Este gen codifica la enzima 5,10-metiltetrahidrofolato reductasa que sintetiza la forma bioactiva del folato (5-metiltetrahidrofolato). El folato es una molécula esencial para la conversión de la homocisteína en S-adenosilmetionina, un donante clave de grupos metilo en muchas reacciones metabólicas, como las pertenecientes a las vías de síntesis de los ácidos nucleicos.

Una variante frecuente del gen errores innatos en el Metabolismo es la variante génica 677C>T, la cual supone la sustitución de la timina (T) por citosina (C) en el nucleótido 677 de la región codificante del gen. La enzima resultante muestra una actividad menos intensa, lo que reduce la producción del folato activo y origina la acumulación de la homocisteína. Además del mayor riesgo de embolia vascular cerebral, el aumento de las concentraciones séricas de homocisteína potencia el riesgo de anomalías del tubo neural en el feto en desarrollo. Como consecuencia de ello, en la actualidad se enriquecen los cereales con folato en EE. UU. para garantizar unas concentraciones adecuadas en mujeres en edad fértil. Recordemos que la nutrición influye en la salud de una persona, somos lo que comemos dice ese dicho, depende de la constitución genética, por lo tanto, es esencial un estudio individualizado de la variación genética, para garantizar la salud del paciente con su alimentación.

1.8 Epigenética

Otro de los elementos de gran importancia de la Genómica es la epigenética (cambios en genes únicos originados por factores intrauterinos, desde los compuestos químicos hasta la dieta o el envejecimiento) y la epigenómica (cambios en genes específicos de poblaciones), y sus implicaciones en el desarrollo del ser humano y la salud.

Los resultados de estos estudios harán posible el diseño de manejos nutricionales adecuados y personalizados para el restablecimiento de la salud y prevención de la enfermedad.

La epigenética y la epigenómica determinan las conclusiones mediante el control de la expresión génica, de lo que depende la influencia nutrigenética o nutrigenómica. Es preciso orientar la dieta y otras elecciones del estilo de vida en función de las variantes específicas de cada sujeto.

En la actualidad la epigenética está conceptualizada por varios autores:



- **Gosden y Feinberg; 2007.** Los grupos acetilo o metilo unidos por enlaces covalentes a las proteínas histonas asociadas al ADN, o bien unidos al propio ADN, determinan la accesibilidad de la secuencia para su decodificación. Estos grupos se añaden o eliminan según sea necesario y dependen de la dieta. Los especialistas en nutrición dispondrán de una fantástica oportunidad para influir en este aspecto Kauwell, 2008.
- **Butler, 2009; Mathers, 2008; Waterland, 2009.** La epigenética, la cual engloba el silenciamiento génico y la impronta genómica, está siendo objeto de investigación activa en la actualidad.
- **Sánchez Freire 2013.** La epigenética pretende explicar por qué los organismos vivos expresan unos genes y silencian otros, para conformar así sus características físicas particulares y la susceptibilidad de desarrollar determinadas enfermedades.
- **Aguilera Concepción 2018.** La epigenética se define como las modificaciones heredables en la expresión de genes que no se pueden explicar por los cambios en la secuencia del ADN. Los cambios epigenéticos son modulados por la exposición ambiental (incluyendo la nutrición y la actividad física), por lo que la epigenética se presenta como un posible factor implicado en el desarrollo de enfermedades como la obesidad.

La epigenética consiste en investigar las modificaciones reversibles en la estructura de la cromatina sin alterar la secuencia del ADN subyacente e incluye procesos como la metilación del ADN, la modificación covalente de histonas y los cambios en microRNAs. Las influencias externas (incluyendo la dieta) sobre el epigenoma alteran la expresión de genes, lo que proporciona una relación o vínculo entre los procesos epigenéticos, el medio ambiente, la nutrición y las enfermedades.

La metilación del ADN es la forma más ampliamente estudiada de modificación epigenética que puede resultar en un silenciamiento de genes mediante el bloqueo de los factores de transcripción.

En los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías, como la secuenciación ha permitido una cobertura mayor del conocimiento de las modificaciones epigenéticas.

Los cambios en las histonas, que pueden consistir en acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación, u otros fenómenos de conjugación actúan sobre la compactación de ADN y, por lo tanto, tiene efectos sobre la transcripción, activando o reprimiendo la expresión de genes al determinar, entre otros mecanismos, la accesibilidad de los genes reguladores de la transcripción. Algunos nutrientes como el ácido fólico, la vitamina B12, la vitamina B6 y la vitamina B2 pueden actuar como donantes de grupos metilo para la metilación del ADN y las histonas.

Algunas investigaciones han mostrado una relación entre la ingesta perinatal materna y los cambios en los patrones de metilación en ratas.



Además, intervenciones nutricionales en el embarazo y la lactancia (por ejemplo, la restricción de energía o el exceso de grasa) pueden determinar modificaciones epigenéticas que afectarán a diferentes vías metabólicas.

Las nuevas tecnologías de secuenciación y de microarrays como se mencionó con anterioridad, han permitido el estudio de la metilación del ADN con alta resolución en todo el genoma y grandes adelantos en la caracterización de todo el epigenoma a través de estudios de asociación los EWAS son exámenes de una variación genética a lo largo de todo el genoma humano con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable.

La epigenética, la cual comprende el silenciamiento génico y la impronta genómica, está siendo objeto de investigación en la actualidad (**Butler, 2009; Mathers, 2008; Waterland, 2009**). Los resultados de la expresión génica inconveniente son graves.

Por ejemplo, la activación o inactivación de ciertos genes tiene lugar en momentos precisos del desarrollo. Las alteraciones de esta secuencia temporal repercuten en el desarrollo fetal y pueden provocar la muerte. El cáncer es otro ejemplo. Algunos genes (oncogenes) favorecen la proliferación celular; otros (genes supresores de tumores) ayudan a ralentizar este crecimiento. La metilación inadecuada de estos genes puede propiciar la expresión de oncogenes en lugar de su inactivación y el silenciamiento de genes supresores de tumores que deberían expresarse en condiciones normales. Ambas situaciones favorecen la proliferación celular incontrolada y el desarrollo tumoral.

Conforme crece el reconocimiento de la importancia de la epigenética y la enorme relevancia de la reprogramación epigenética durante el desarrollo de las células germinales y la embriogenia inicial, los investigadores comienzan a explorar la posible influencia de las técnicas de reproducción asistida, como la fecundación in vitro, en el desarrollo fetal (Dupont et al., 2009; Grace et al., 2009; Swanson et al., 2009).

Las moléculas ambientales, como los nutrientes tradicionales, los productos fitoquímicos, las toxinas, las hormonas y los fármacos, transmiten información acerca del estado del medioambiente y, en última instancia, determinan la expresión de un gen y el momento indicado para ello. La ciencia de la genómica nutricional se ocupa de todas estas interacciones entre la dieta y los factores del estilo de vida en el ADN, así como su repercusión en los desenlaces de la salud. La variabilidad genética interindividual es un determinante crítico de los distintos requerimientos nutricionales. El uso de diferentes técnicas moleculares ha permitido la identificación de marcadores de diferente tipo (polimorfismos del largo de los fragmentos de restricción, marcadores de microsatélites, polimorfismos de un solo nucleótido que frecuentemente se utilizan para el desarrollo de la cartografía cromosómica, y que van a permitir seleccionar individuos susceptibles a dietas específicas.



Sin embargo, nuestros genes no definen estrictamente nuestro futuro, y dependen de un factor muy importante llamado entorno, pongamos esto en un ejemplo: supongamos que existe una persona que presenta la mayoría de los marcadores genéticos para desarrollar obesidad, sin embargo, vive en una zona de escasa producción de alimentos, además, realiza una intensa actividad física diaria por su trabajo, el resultado de este individuo no es lo que se esperaría debido a que el medio ambiente modificó su fenotipo.

La herencia epigenética representa otro mecanismo de transmisión de la información genética de una generación a otra. La epigenética aporta otro conjunto de instrucciones diferentes de las contenidas en la secuencia nucleotídica del ADN. Influye en la expresión génica sin necesidad de alterar la secuencia nucleotídica (Vander Maarel, 2008; Villagra et al., 2010). En esta modalidad intervienen, al menos, tres mecanismos: la modificación de las histonas, la modificación del ADN y la interferencia por ARN (ARNi).

La epigenética tiene interés para los especialistas en nutrición debido a que la dieta puede influir en, al menos, un mecanismo epigenético –la metilación del ADN– y sus efectos son hereditarios.

Los especialistas en nutrición deberán estar preparados para brindar un manejo nutricional adecuado seleccionando el tipo de apoyo nutricio más apropiado como lo muestra la figura 24 y un estilo de vida basados en los hallazgos genéticos en un nivel avanzado de la práctica médica (DeBusk, 2009; DeBusk y Joffe, 2006; Jones et al., 2010).

Figura 24. Apoyo nutricio





1.9 Implicaciones éticas, legales y sociales en estudios genéticos

Por otra parte, es muy importante hablar de las implicaciones éticas, legales y sociales cuando un paciente es sometido a estudios genéticos, componen un dispositivo esencial de la identificación de variaciones en cada sujeto para que la genómica nutricional logre convertirse en una herramienta de utilidad.

Los riesgos, las contradicciones sociales junto a cuestiones legales y éticas deben ser considerados y probados. El consentimiento informado es un elemento crucial para realizar las pruebas genéticas. Las personas deben conocer los beneficios y riesgos sobre la prueba genética y también sobre los cambios que los resultados pueden aportar a su salud.

Los aspectos éticos y legales de la nutrición personalizada en la práctica clínica requieren también una atención sobre la recolección y conservación de las muestras, la participación de menores de edad en estos estudios y la información transmitida a la familia.

En primer lugar, la nutrición personalizada basada en la nutrigenómica debe evaluar la aprobación y compresión por parte de los consumidores de los mensajes que incumben a cada persona, aunque es conocido que hay una buena aceptación de las pruebas genéticas para enfermedades hereditarias. Las renuencias individuales a la prescripción de cambios en el consumo de alimentos pueden estar asociadas a los beneficios para la salud y un menor riesgo de enfermedad, aunque también pueden afectar a la adherencia al tratamiento.

Sin embargo, estos estudios no están exentos de polémica. Los consumidores temen que las pruebas genéticas realizadas con cualquier fin puedan utilizarse en su contra, principalmente para denegar la cobertura de seguros o el empleo; se muestran especialmente moderados a permitir el acceso de las compañías aseguradoras y sus empleadores a la información genética personal (Genetics & Public Policy Center, 2010.)

Aunque podría ser posible desde el punto de vista teórico, rara vez se ha producido este tipo de discriminación en la jurisprudencia. Además, la identificación de variantes génicas que potencian el cuidado a enfermedades relacionadas con la dieta y el estilo de vida podría suscitar un debate legal.

Muchos legisladores y expertos legales sostienen que la ley Americans with Disabilities Act confiere una protección suficiente frente a la discriminación, si bien el Congreso ha promulgado la ley Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) como medida protectora adicional, que entró en vigor el 21 de noviembre de 2009. La ley GINA define los estudios genéticos y la información genética, prohíbe la discriminación basada en la información genética y penaliza a los sujetos que infrinjan sus disposiciones. Los



consumidores y los profesionales sanitarios pueden sentirse seguros al suscribir este nuevo servicio.

Los consumidores y los profesionales en Nutrición y Salud convendrán plantear preguntas críticas antes de otorgar su consentimiento a la realización de estudios genéticos.

Los laboratorios en México deberán contar con credenciales adecuadas, si fuera necesario y Nutriólogos certificados para colaborar en la interpretación de los resultados de estos estudios.

El laboratorio deberá disponer de políticas escritas disponibles con facilidad acerca de la protección de la privacidad del sujeto en el que se realizarán las pruebas y en el que se detalle si se destruirán o conservarán las muestras de ADN con posterioridad a su análisis. La transparencia en cada uno de estos aspectos potenciará la confianza del paciente.

Un segundo motivo de preocupación para los pacientes y los profesionales de la Nutrición y Salud es el entorno elitista de la genómica nutricional, dado que solamente los ricos se beneficiarán de ella.

En la actualidad y aquí en México estamos en pañales, en esta etapa temprana de su desarrollo, el costo de las pruebas necesarias para la genómica nutricional impide su utilización como medida de salud pública y limita el acceso a ellas, en muy pocos lados se realizan este tipo de estudios.

Sin embargo, al igual que cualquier otra tecnología, su costo disminuirá conforme aumente el volumen de ventas.

Es preciso considerar en profundidad muchas otras cuestiones para lograr integrar las tecnologías genéticas en la salud pública.

Se han explorado estos y otros aspectos éticos, legales y sociales vinculados con la genómica nutricional en particular.

Se ha estudiado el tratamiento ético de los participantes en estudios (Bergman et al., 2008), los estudios en consumidores frente a profesionales sanitarios (Foster y Sharp, 2008; Royal et al., 2010); la diferencia de capacidad en cuanto a profesionales sanitarios con formación en genómica nutricional (Farrell, 2009); y diversos aspectos de las implicaciones éticas, legales y sociales de la genómica nutricional (Reilly y DeBusk, 2008; Ries y Castle, 2008).

Otro estudio que comparó el efecto del conocimiento del perfil genético en el comportamiento nutricional de los individuos mostró que la mayoría de los participantes aceptaron las recomendaciones específicas. Además, aquellos que recibieron información detallada dependiente de su genotipo tenían más probabilidades de resultados útiles que aquellos que solo recibieron recomendaciones generales. Por otra parte, otra investigación mostró que los individuos examinados creen que los profesionales en Salud proporcionan



una mejor información sobre el perfil genético en comparación con la prueba genética DTC sin participación de profesionales en Salud.

Los Profesionales en Nutrición deben ser muy cautos, con las pruebas genéticas existentes deben tener especificidad y fiabilidad, admitiéndose que muchos de los test genéticos disponibles en el mercado actual son múltiples en relación con los polimorfismos analizados y algunos laboratorios pueden usar una base de datos errónea, con la consiguiente procreación de resultados errados.

Algunos estudios se han llevado a cabo para una población específica y no pueden extrapolarse a otros grupos étnicos. Además, estos análisis se han realizado en algunos estudios en una población pequeña y los resultados se deben replicar en otras poblaciones antes de ser aplicados en modelos comerciales.

También, la recomendación dietética basada en información genética inconclusa o no confiable puede resultar en limitaciones y preocupaciones innecesarias para el paciente.

Otra de las situaciones que se han suscitado en la actualidad son los test genéticos un estudio o prueba utilitaria ofrecida por los laboratorios, que comercializan fraudulentamente estas pruebas, que más que ofrecer un beneficio al paciente lucran con esta actividad ofreciendo manejos nutricionales, milagro para perder peso.

Una prueba genética para la valoración de la predisposición a una enfermedad futura puede suponer una carga pesada para los individuos que no presentan síntomas. En ese sentido, no hay un consenso entre los profesionales de la salud, porque al mismo tiempo que una prueba en particular puede no parecer necesaria, las personas deben tener la libertad de elección de los hospitales donde efectúen estos estudios genéticos.

La comprensión y la presentación de informes son parte del proceso de la prueba genética. La identificación de variantes genéticas que pueden predisponer a los individuos a sufrir una enfermedad crónica no está bien establecida, por lo que puede suponer un obstáculo importante para la progresión de la nutrición personalizada basada en la nutrigenómica.

La aplicación clínica de los conocimientos genéticos presupone que el profesional de la Nutrición tiene que saber interpretar las pruebas genéticas y moleculares, además de conocer la forma de analizar el riesgo de enfermedad, así como obtener la información necesaria para la planificación y diseño del manejo nutricional. De esta manera, se necesita una formación en educación nutricional y genética específica, que proporcione conocimientos suficientes para que estén a la vanguardia de los avances en nutrigenómica.

Algo muy importante que se debe tener presente por parte de los Nutriólogos es la información que se le proporciona al paciente, está debe abordarse especialmente, ya que a algunos individuos puede importarles si su información genética es compartida con familiares y amigos, aunque es indiscutible que la historia familiar es una herramienta



importante para determinar el riesgo de enfermedades hereditarias y puede ayudar a una utilización más precisa de la prueba genética para predecir el futuro de la enfermedad, debe aplicárseles el consentimiento informado como lo muestra la figura 25 y que se revisó en la unidad de ética.

Figura 25. Consentimiento informado



La indagación proporcionada por las pruebas genéticas hace que los individuos estén más informados. Sin embargo, si una persona sin conocimientos suficientes tiene acceso autónomo a una prueba genética, puede malinterpretar los resultados.

Por otra parte, al elegir y separar individuos según su perfil genético, hace posible que estos estudios caigan en un riesgo de discriminación. De este modo, el perfil genético es parte de la información de salud del paciente y debe ser confidencial.

Las directrices o leyes para la regulación de la prueba genética y el análisis tienen por objeto proteger a las personas de servicios que no incluyen la regulación analítica (medida de la precisión de las pruebas genéticas para identificar los genes y polimorfismos), la validez clínica (evaluar la exactitud de la interpretación y la asociación con el estado nutricional) y la utilidad clínica (evaluar la posibilidad de obtener un resultado clínico favorable con la intervención de nutrición personalizada recomendada).

Las pruebas genéticas deben seguir las recomendaciones específicas de acuerdo con las normas éticas, legales vigentes en cada país, aunque hay todavía una falta de directrices en el ámbito actual en muchas regiones geográficas. En numerosos países los criterios éticos ante las pruebas genéticas están todavía en desarrollo. Sin embargo, diversas agencias y organizaciones gubernamentales han publicado declaraciones sobre la prueba genética DTC para ayudar a aclarar, informar y alertar a los individuos.



El escenario legal para el uso de la genómica en la medicina personalizada creció cuando la Corte Suprema de los Estados Unidos dictaminó que el ADN aislado no debe ser patentable, con el objetivo de mejorar la integración entre la práctica clínica y la genómica. Con esta decisión, los laboratorios tienen la libertad de creación de nuevos productos para el beneficio de la población.

La nutrigenómica aborda el efecto de los nutrientes sobre el genoma. Dado que se trata de una nueva área de conocimiento, no es sorprendente que la genómica nutricional ha causado ya un gran interés y un alto grado de expectación y algunos investigadores advierten de que, en la definición del perfil genómico y su interacción con los factores ambientales, como la dieta, no están todavía lo suficientemente desarrollados como para ser presentados al público.

Es cierto que no hay pruebas basadas en tal examen que permitan defender que tiene beneficios para la salud y, por tanto, antes de que este enfoque sea válido y clínicamente útil, hay que llevar a cabo estudios epidemiológicos y evaluaciones clínicas de tratamientos recomendados, basados en el genotipo, bien diseñados.



Cierre

Con esta unidad finalmente podemos entender de manera integral la importancia que tiene la actualidad la Nutrición, se distingue un proceso de cambio respecto al concepto de alimentación ideal. Es importante considerar, que la Nutrición va avanzando a pasos agigantados, gracias a los hallazgos científicos y metodológicos procedentes de la biología molecular los términos Nutrigenómica o Nutrigenética, eran desconocidos hasta hace poco.

Recapitulemos que la nutrigenómica estudia las variantes alélicas (genéticas) que causan ciertas enfermedades y los riesgos asociados a ellas.

Por ejemplo, la fenilcetonuria que es causada por el déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa, debido a la mutación en un gen que codifica esta enzima, por lo tanto, en una dieta para estos pacientes se recomendaría la eliminación de fenilalanina.

Por otro lado, Genómica Nutricional estudia la interacción de los componentes alimentarios con el genoma a nivel celular, molecular y sistémico. Su objetivo principalmente es el de tratar y en algunas ocasiones el prevenir una enfermedad. En la actualidad, diversas investigaciones se han enfocado en los factores genéticos predisponentes a las enfermedades cardiovasculares, así como su interacción con los hábitos en la dieta y factores ambientales, esto lo veremos más adelante en la unidad 2. Y la nutrigenética estudia el efecto de la variación genética en la interacción entre la dieta y la enfermedad. Recordemos que el objetivo de la nutrigenética es formular recomendaciones concernientes a los riesgos y a los beneficios de dietas concretas también se le ha llamado “nutrición personalizada” o “nutrición individualizada”.

Sin embargo, la complicación de este extenso ámbito de la nutrigenética tomará tiempo entre ciencia básica y aplicaciones tecnológicas, por lo que la investigación, el desarrollo y la innovación requerirán una progresión diversa de estudios experimentales para avalar la calidad y validez clínica de los marcadores nutrigenéticos específicos. Hay varios nutrientes con avances a estos cambios dietarios (productos con ácidos grasos omega-3, 6 o 9, bajos en grasa o con sustitutos de azúcar, entre otros). Lo anterior es relevante porque podría a futuro disminuir el impacto de un cambio radical en la dieta. Sin embargo, hay que anotar un aviso de alerta porque algunas empresas ofertan dietas personalizadas con base en algunos genes asociados a enfermedades determinadas, pero se percibe que aún faltan estudios concluyentes y derivados de perfiles genéticos particulares, de aquellos sujetos que desean personalizar su alimentación en un vínculo sano de dieta-gen.

La genómica nutricional será el impulso conductor de la investigación nutricional futura, y tiene la capacidad de cambiar la prevención y el tratamiento de la enfermedad, mediante un manejo nutricional adecuado y un enorme impacto sobre la salud pública, como se verá en la próxima unidad 2.

U1 Bases de la nutrigenética y nutrigenómica



Para saber más



<https://drive.google.com/drive/folders/188si4tqDYoNIVDhv6tenKJ6rLgSvCQ3g>

CRISTO VIENE PRONTO MINISTRIES (2014, 5 de enero) La nutrigenética. [Video] YouTube
https://www.youtube.com/watch?v=LC_j4rMddql

Garibay, J. (2016, mayo 12). *Nutrigenética y nutrigenómica* [Video]. YouTube.
<https://www.youtube.com/watch?v=vhibwcDlqwk>



Actividades

La elaboración de las actividades estará guiada por tu figura académica, mismo que te indicará, a través de la *Planificación de actividades*, la dinámica que tú y tus compañeros (as) llevarán a cabo, así como los envíos que tendrán que realizar.

Para el envío de tus trabajos usarás la siguiente nomenclatura: NENN1_U1_A#_XXYZ, donde NENN1 corresponde a las siglas de la asignatura, U1 es la unidad de conocimiento, A# es el número y tipo de actividad, el cual debes sustituir considerando la actividad que se realices, XX son las primeras letras de tu nombre, Y la primera letra de tu apellido paterno y Z la primera letra de tu apellido materno.

Autorreflexiones

Para la parte de **autorreflexiones** debes responder las *Preguntas de Autorreflexión* indicadas por tu figura académica y enviar tu archivo. Cabe recordar que esta actividad tiene una ponderación del 10% de tu evaluación.

Para el envío de tu autorreflexión utiliza la siguiente nomenclatura:

NENN1_U1_ATR _XXYZ, donde NENN1 corresponde a las siglas de la asignatura, U1 es la unidad de conocimiento, XX son las primeras letras de tu nombre, y la primera letra de tu apellido paterno y Z la primera letra de tu apellido materno.



Fuentes de consulta



- Eguiarte L, Souza V, Aguirre X (2009) *Ecología molecular*. Secretaría de Medio ambiente y Recursos Naturales. Instituto de Ecología. UNAM
- Kaufer, M. y Pérez-Lizaur, A. B. (2008). *Nutriología Médica*, (3a Ed.) Médica Panamericana.
- Lutz, C. y Przytulski, K. (2011). *Nutrición y dietoterapia*, (5a ed.) McGraw-Hill.
- Mahan K. y Escott S. (2013). Mahan, L.K, Escott-Stump, S. y Raymond, J. L. (2012). *Krause Dietoterapia*, (13a ed) Elsevier.
- Pérez-Lizaur A.B. (2012). *Dietas normales y Terapéuticas: los alimentos en la salud y la enfermedad* (6a ed), Ediciones científicas la Prensa Médica Mexicana, 427 p
- Martí, J., Moreno-Aliaga, A., Zulet, J. A., & Martínez, J. A. (2005). Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética (revisión). *Nutrición Hospitalaria*, 20(3), 157–164
- Menéndez, Patterson, M. Á. (2013). *Los alimentos funcionales: nuevos alimentos para un nuevo estilo de vida*. Ediciones Trea,
- Daniel, H. (2002). Genomics and proteomics: Importance for the future of nutrition research. *British Journal of Nutrition*, 87(Suppl. 2), S305–S311.
- Gillies, P. J. (2003). Nutrigenomics: The Rubicon of molecular nutrition. *Journal of the American Dietetic Association*, 103(12 Suppl. 2), S50–S55
- Yamada, K., Chen, Z., Rozen, R., & Matthews, R. G. (2001). Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(25), 14853–14858.
- Afman, L., & Müller, M. (2006). Nutrigenomics: From molecular nutrition to prevention of disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(4), 569–576.



- Ahlgren J, Nordgren A, Perrudin M, Ronteltap A, Savigny J, Trijp H, et al. (2013). the *Internet ethical and legal aspects of commercialization of personalized nutrition*. Gens nutr. 8(4): 349-355.
- De las Cagigas A., Ferreira R., y Hurtado M.,A. (2002). Biología molecular y Nutrición. Rev *Cubana Aliment Nutr.* 16(1): 69-76.
- De Lorenzo D., Serrano J., C., Portero M., Pamplona R. (2011). *Nutrigenomica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada*. 1^a ed. Librooks.
- Gibney M.,J., Walsh M.,C. (2013). *The future direction of personalized nutrition: my diet, my phenotype, my genes*. Proc Nutr. Soc.72 (2): 219-225.
- Gil, A. (2010). *Tratado de Nutrición Tomo 1: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*, 2^a ed. Acción Médica Panamericana.
- Ginsburg G., S., Willard H., F. (2009). *Genomic and personalized medicine: foundations and applications*. Transl Res. 154(6): 277-287.
- Morris SM Jr, Nilson J., H., Jenkin Ra, Winberry L., K., McDevitt M., A., Goodridge A., G. (1982). Molecular cloning of gene sequences for avian fatty acid synthase and evidence for nutritional regulation of fatty acid synthase mRNA concentration. J Biol Chem. 257:3225-9.
- Gómez Ayala A., E. (2007). *Nutrigenómica y nutrigenética. La relación entre la alimentación, la salud y la genómica*. Offfarm. 26(4): 78-85.
- Grundy SM. *Point: the metabolic syndrome still lives*. Clin Chem. 2005; 51: 1352-1354.
- Guttmacher A., E., Collins F., S. (2003). *Welcome to the genomic era*. N Engl J Med. 349(10): 996-998.
- Guttmacher A., E., McGuire A., L., Ponder B, Stefánsson K. (2010). Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine. *Nat Rev Genet.* 11(2): 161-165.