

## INTERACCIÓN ENTRE GENES Y NUTRIENTES: NUTRIGENÉTICA Y NUTRIGENÓMICA

### Interaction between gene and nutrients: Nutrigenetics and Nutrigenomics

Héctor C. Cataño<sup>1</sup>

#### RESUMEN

Pocas décadas atrás varios estudios describieron bien la relación que existe entre los hábitos alimenticios y las enfermedades crónicas, por ello parte crítica de la estrategia de prevención de las enfermedades ha consistido en cambiar los hábitos alimenticios. No obstante, no se ha tenido en consideración que los nutrientes provenientes de la dieta interactúan con los genes. Gracias al desarrollo de la nutrigenética y nutrigenómica las recomendaciones dietéticas futuras tendrán en consideración la interacción genes y nutrientes. Por un lado, la nutrigenética estudia la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (interacción Gen  $\rightarrow$  Nutriente) y por otro, la nutrigenómica estudia la influencia de los nutrientes en la expresión de genes (interacción Nutriente  $\rightarrow$  Gen). Ambas disciplinas dan lugar a una nueva era: "La Nutrición Molecular". El creciente conocimiento de la interacción gen-nutriente promete revolucionar el manejo de las enfermedades crónicas. Se podrá disponer de mejores herramientas de diagnóstico, identificando precozmente pequeñas alteraciones de la homeostasis en un sujeto aparentemente sano para luego hacer una intervención dietética oportuna y restablecer su homeostasis, retrasando con ello, el desarrollo de alguna enfermedad.

**Palabras clave:** Nutrición molecular, nutrigenética, nutrigenómica, biomarcadores, expresión génica.

#### SUMMARY

Few decades ago, several studies have described well the relation that exists between dietary habits and chronic disease, therefore the critical part of prevention disease strategy has consisted of changing the dietary habits. However, it has not been had into consideration that nutrients of diets interact with genes. Thanks to development of nutrigenetics and nutrigenomics the future dietary recommendations will have in consideration the interaction between genes and nutrients. The nutrigenetics study the influence of genetic variability in nutrient respond (interaction Gen  $\rightarrow$  Nutrient). In other hand, the nutrigenomics study the influence of nutrient in gene expression (interaction Nutrient  $\rightarrow$  Gen). Both disciplines give rise to a new era "Molecular Nutrition". The increasing knowledge of interaction gene-nutrient promises to revolutionize the handling of chronic diseases. It will be possible have better tools of diagnostics to identify precociously small alterations of homeostasis in an apparently healthy subject and to make an opportune dietary intervention which restore the homeostasis and delay the development of some disease.

**Key words:** Molecular nutrition, nutrigenetics, nutrigenomics, biomarkers, gene expression.

#### INTRODUCCIÓN

La nutrición desde su nacimiento como ciencia a finales del siglo XVIII hasta nuestros días, ha cobrado cada vez mayor relevancia. En una etapa incipiente, que comprendió cerca de dos siglos, la investigación en nutrición se basó en identificar enfermedades relacionadas con la deficiencia de ciertos nutrientes. No fue sino hasta principios del siglo XX con el advenimiento de la era de las vi-

taminas, conocida también como "edad de oro de la nutrición", que se comenzó a comprender claramente las enfermedades que se producían por la deficiencia de algunos nutrientes<sup>1,4</sup>. Actualmente, casi todos los nutrientes han sido descubiertos y los efectos de la deficiencia de los mismos han sido bien identificados. El actual reto de la investigación en nutrición pasa por formular recomendaciones dietéticas para prevenir enfermedades y promover un estado de salud óptimo en la población. Sin em-

<sup>1</sup> Lab. de Biología Molecular de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 1- Perú. E-mail: hectorcm4@hotmail.com

bargo, las recomendaciones dietéticas elaboradas en el pasado y las actuales no han tenido en consideración que el balance entre la salud y la enfermedad involucra la interacción compleja entre los genes y los nutrientes provenientes de la dieta<sup>5</sup>.

Gracias a estudios recientes se comprende bien que la interacción entre nutrientes y genes es bidireccional<sup>6</sup> (Figura 1). La interacción Gen → Nutriente se propuso tras observar la diferencia que hay en la respuesta individual cuando se realizan modificaciones en la ingesta de nutrientes<sup>5</sup>. Es muy conocido que no todos los individuos responden de la misma manera y con la misma intensidad cuando reciben una terapia dietética. Para cualquier nutriente usado en una terapia dietética, algunos individuos pueden responder favorablemente, otros pobremente y otros no responder en absoluto<sup>6</sup>. El mecanismo responsable para tales diferencias interindividuales en la respuesta aún no es del todo conocida pero se afirma que en gran parte se debe a variaciones puntuales en la secuencia de nucleótidos de los genes que codifican proteínas involucradas en la cinética de los nutrientes alterando su asimilación, metabolismo, almacenamiento o excreción por parte del organismo<sup>8</sup>. Esta diferencia en la respuesta puede afectar en gran medida la eficacia de las recomendaciones dietéticas a nivel individual<sup>5</sup>. Por ello, un buen entendimiento de cómo los genes influyen la respuesta a los nutrientes puede permitir que la eficacia de los nutrientes sea evaluada con mayor precisión con la que se está haciendo hasta ahora<sup>6</sup>. Por otro lado, la interacción Nutriente → Gen es aceptada desde que se conoce que la expresión de genes puede ser dependiente y regulada por nutrientes, micronutrientes y fitoquímicos que se encuentran en los alimentos<sup>7</sup>. Es interesante resaltar que muchos de estos genes están involucrados en algunas enfermedades por lo que su interacción a diario con los nutrientes de la dieta puede alterar el inicio de éstas, su desarrollo o progresión<sup>8</sup>.

La ciencia que se encarga del estudio de la interacción Gen → Nutriente es la nutrigenética mientras que la ciencia que estudia la interacción Nutriente → Gen es la nutrigenómica. Aunque la interacción gene-nutriente se estudie en dos direcciones, ambas confluyen en un solo concepto de Nutrición Molecular, que está generando información trascendental con la cual en un futuro se podrá hacer intervenciones dietéticas comunitarias más acertadas.

Este artículo tiene como objetivo revisar la interrelación existente entre alimentación, salud y genes

enfaticando en las bases moleculares de la interacción gene-nutriente, así como también discutir la aplicación de este conocimiento en el campo de la salud pública.

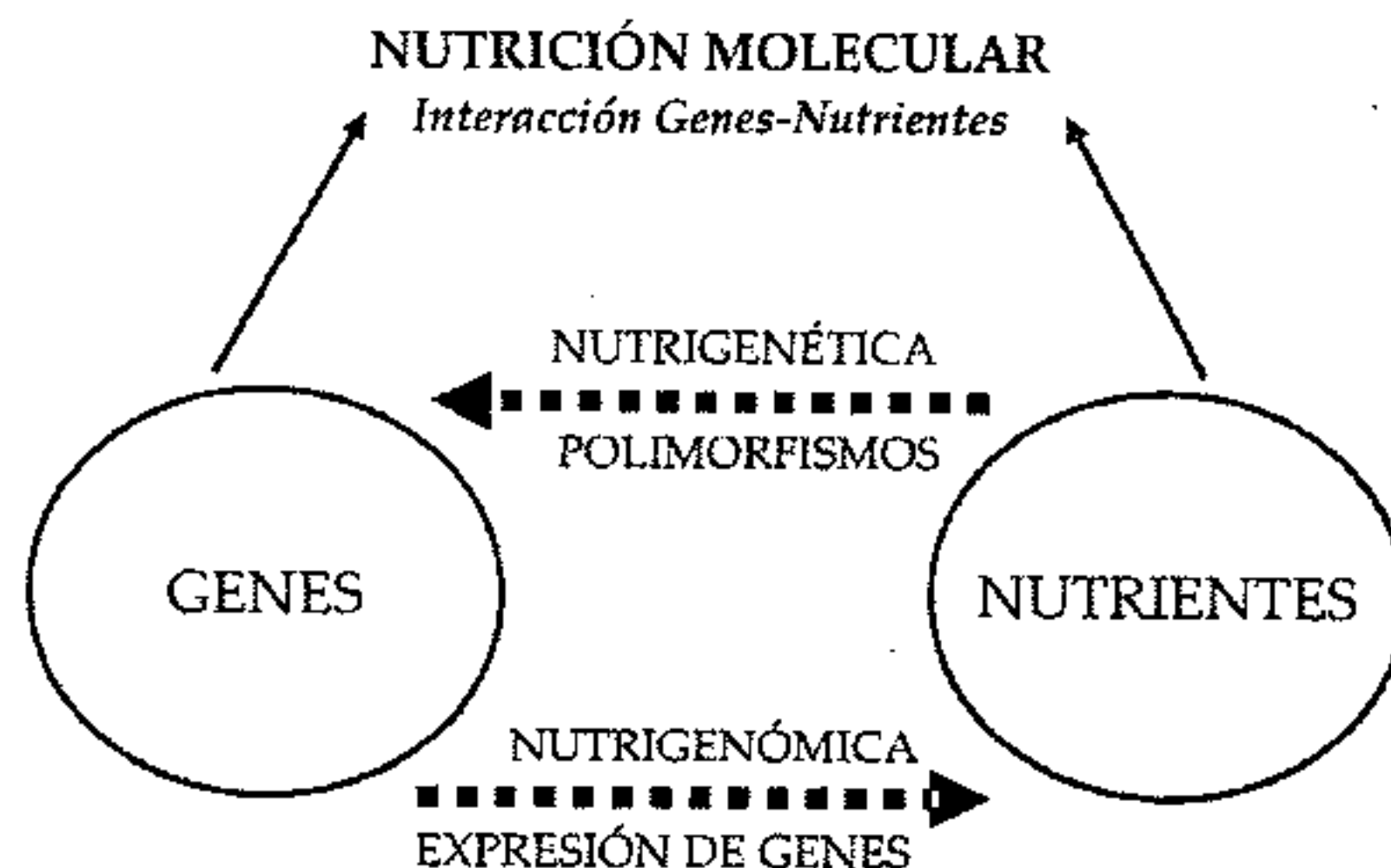


Figura 1. Esquema descriptivo de las interacciones gen-nutriente en nutrición molecular. Tomado de Marti *et al.*<sup>9</sup>

## DIETA Y SALUD EN LA ERA POST-GENÓMICA

Según algunos autores, como Bourges, la salud o enfermedad depende de la interacción entre la genética y el medio ambiente<sup>9</sup>. Aunque, el fumar, el consumo de alcohol, la actividad física y las toxinas son factores ambientales capaces de modular claramente la salud, la exposición continua a nutrientes durante toda la vida constituye el principal factor ambiental que desafía a nuestro organismo<sup>5</sup> y que desde tiempo atrás no ha sido considerado con la debida importancia, a pesar que pocas décadas atrás estudios epidemiológicos, clínicos y mecanísticos han establecido bien la relación entre los hábitos de dieta y enfermedades degenerativas incluyendo enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer<sup>10</sup>.

En años recientes y desde una perspectiva biomédica, se ha logrado un gran progreso entendiendo las causas y el mecanismo de las enfermedades degenerativas con un mayor enfoque en la cura de la enfermedad que en la prevención. Sin embargo, el mecanismo por el cual la dieta puede modular potencialmente estas enfermedades se ha continuado dejando de lado y sólo es conocido en parte, gracias a esfuerzos científicos aislados. Además, estos esfuerzos no han tenido la trascendencia debida principalmente por causa de la escasez de herramientas apropiadas para elucidar el mecanismo involucrado<sup>10</sup>. Hasta hace unos años atrás, el mecanismo de los efectos de los componentes de la dieta sobre la salud y la enfermedad sólo ha sido estu-

diado usando ensayos funcionales o determinando sus efectos en la expresión de simples genes/proteínas. Además, el rol del componente genético en la influencia de la dieta en la enfermedad ha sido estudiado solo a nivel de la respuesta de genes individuales. En la actualidad esto ha quedado en el pasado y gracias al desarrollo de la disciplina de la genómica funcional se ha creado oportunidades sin precedentes que se han comenzado a aprovechar para incrementar nuestro conocimiento acerca de los mecanismos moleculares de cómo los nutrientes modulan la expresión de genes y en última instancia la influencia en metabolismo celular y del organismo en conjunto. Al parecer se ha comprendido claramente que la dieta juega un rol importante en la promoción de la salud y prevención de enfermedades. Así, hoy, con la ayuda de la genómica funcional y con un mayor conocimiento se puede definir a un nutriente desde un punto de vista más integrador y mecanicista como "un constituyente de la dieta (natural o diseñado) completamente caracterizado (físico, químico, fisiológico), que sirve como un sustrato rendidor de energía o precursor para la síntesis de macromoléculas o de otros componentes necesarios para la normal diferenciación celular, crecimiento, regeneración, reparación, defensa y/o mantenimiento o una molecular señal requerida, cofactor o determinante de la estructura molecular normal/función y/o un promotor de la integridad celular y de órganos"<sup>11</sup>. Esta es una definición comprensiva porque diversos estudios han mostrado que los nutrientes pueden influenciar o regular la transcripción, traducción, y proceso metabólico post-translacional<sup>12</sup>. No obstante, se debe tener presente que la interacción nutriente-gen puede diferir de acuerdo al ciclo de vida del organismo y tener una profunda influencia sobre el mantenimiento de la salud y la prevención de la enfermedad. Además, dentro de esta definición mecanicista de nutrientes, se debe tomar en consideración 1) que el rango de requerimiento de un nutriente en particular es contingente hasta la funcionalidad de la célula y del organismo, 2) que la cantidad requerida puede variar dependiendo de si el nutriente es necesario para el crecimiento celular normal o por ejemplo la prevención del cáncer y 3) que ciertos nutrientes pueden inducir a una patología a dosis super-normales<sup>12</sup>.

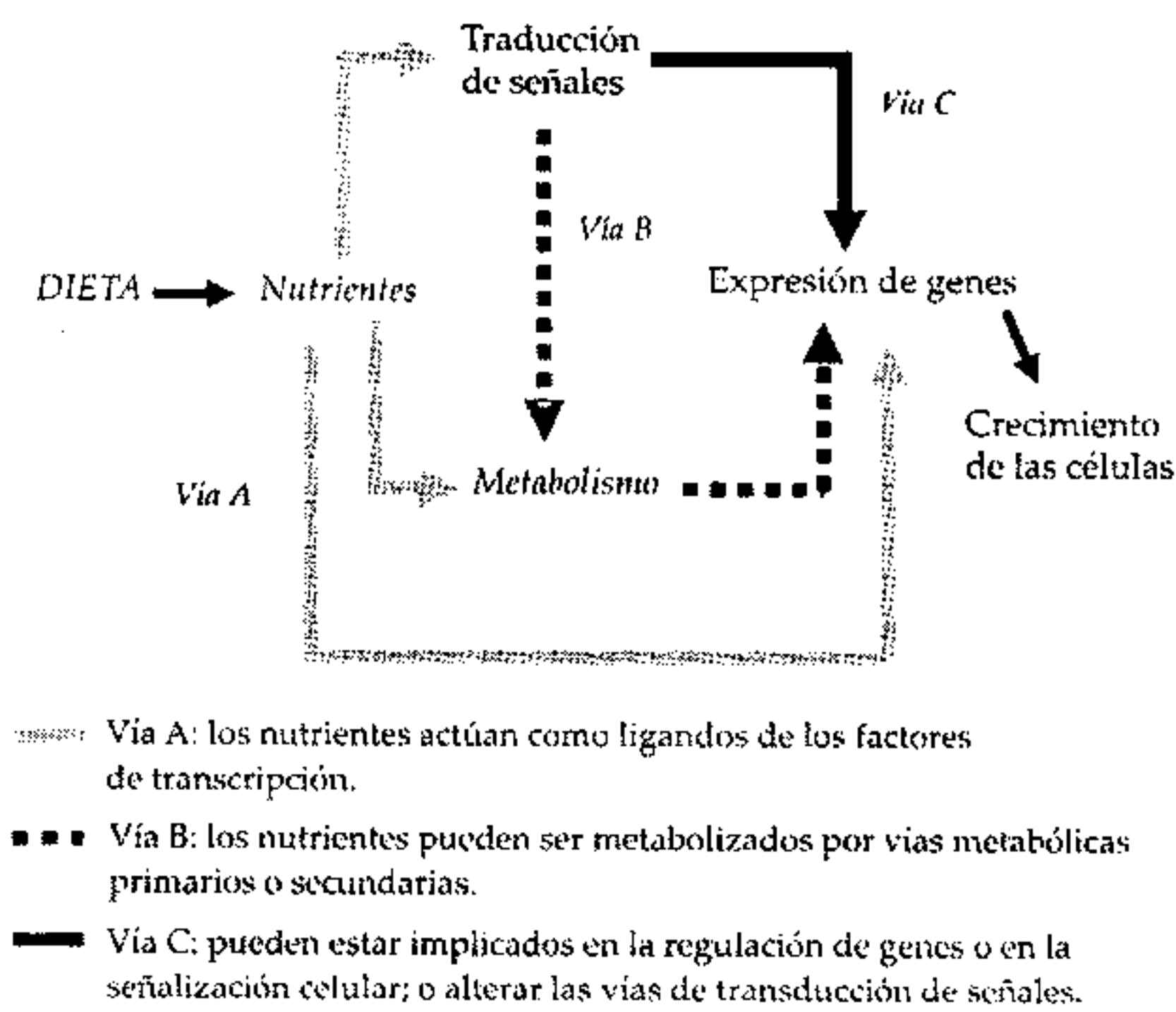
## NUTRIGENÓMICA: DIETA Y EXPRESIÓN DE GENES

La nutrigenómica es una rama de la genómica que pretende proporcionar un conocimiento molecular

(genético) sobre como los componentes de la dieta contribuyen a la salud mediante la alteración de la expresión y/o estructuras, según la constitución genética individual<sup>9</sup>. Se conoce que los componentes de la dieta pueden alterar la expresión génica directa o indirectamente (Figura 2). A nivel celular, los nutrientes pueden: 1) actuar como ligandos para la activación de receptores en factores de transcripción; 2) ser metabolizados por rutas metabólicas primarias o secundarias, alterando de ese modo las concentraciones de sustratos o intermediarios; o 3) influir positiva o negativamente sobre las rutas de señalización<sup>8</sup>. Por ejemplo, se ha demostrado el efecto directo de carotenoides (Pro-vitamina A) así como de otras vitaminas sobre la expresión de genes. Un estudio reportó el incremento de la expresión de la proteína conexina 43 (proteína transmembrana de las uniones gap) inducida por carotenoides en fibroblastos humanos<sup>13</sup>. Otro estudio ha descrito la inducción de la expresión del gen *oxygenasa-1 haem* (que codifica para una enzima microsomal involucrada en el catabolismo de haem) por  $\beta$ -caroteno en fibroblastos irradiados con UV<sup>14</sup>. En cultivos de células de mamíferos, se ha reportado el efecto inductivo de la vitamina B12 sobre la enzima metionina sintetasa, proponiéndose un mecanismo pos-transcripcional de regulación<sup>15</sup>. La vitamina C también ha mostrado modular la expresión de varios genes. Se ha reportado que la suplementación con ascorbato puede modular diferencialmente la expresión de genes como Antígeno-1 relacionado con FOS (Fra-1), Glutathion S-transferasa Pi, Homologo-1Mut L (MLH1) y p7316. Hay una extensa y creciente lista de genes cuya expresión es modulada por la vitamina D. El efecto de la inhibición del crecimiento tumoral ha sido propuesto que es mediado por un efecto en la expresión de genes involucrados en la tumorigenesis como *bcl-2* y protooncogenes *c-fos* y *c-myc*<sup>17,18,19</sup>. También se ha reportado que la vitamina D fue un regulador de la expresión de la renina<sup>20</sup>. Aunque muchas vitaminas pueden inducir la expresión de genes otras pueden disminuir su expresión. Por ejemplo, se ha reportado que los componentes de la vitamina E como  $\alpha$ -tocoferol y  $\beta$ -tocoferol disminuyeron la expresión de la interleukina 4 (IL-4) a nivel de los RNA mensajeros y proteínas en células blancas T de sangre humana periférica a dosis dependiente<sup>21</sup>.

En cuanto a los aminoácidos, ácidos grasos y carbohidratos también se ha reportado que tienen un rol en el control de la expresión de genes. Al parecer los aminoácidos pueden actuar indirectamente en la modulación de la expresión de genes

sirviendo como señales para la transcripción. Un estudio realizado la década pasada demostró que en células humanas, el aminoácido L-triptófano, en condiciones suprafisiológicas fue un potente inductor de la expresión de la colageneasa a nivel de transcripción, donde el incremento de los niveles de RNA mensajero de la colágenasa fue reversible dependiente del tiempo y de L-triptófano<sup>22</sup>. Recientes estudios han mostrado que las células pueden detectar variaciones en los niveles de aminoácidos y responder por mecanismos como control de la transcripción, estabilización del RNA mensajero así como por incremento o por disminución de la regulación del inicio de la translación<sup>23</sup>.



**Figura 2.** Destino y papel de los nutrientes en las células. Tomado de Marti *et al.*<sup>9</sup>

Los ácidos grasos (AGs) son metabolizados mediante la ruta de la  $\beta$ -oxidación para producir energía celular. En respuesta a la variación de la concentración de AGs, la expresión de varios genes involucrados en el metabolismo de los AGs pueden ser encendidos o apagados<sup>6</sup>. Muchos, pero no todos los genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos, están regulados por uno de los tres miembros de la familia de receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PPAR $\gamma$ )<sup>24</sup>. Algunas moléculas de la dieta pueden ser ligandos para estos receptores nucleares. Cuando se une un agonista, la conformación de PPAR es modificada convirtiendo a los PPAR en formas activas que se unen al DNA, en sitios específicos llamados elementos de respuesta (PPRE)<sup>25</sup>. Se ha identificado que los ácidos grasos, palmítico (16:0), oleico (18:1 n6), y araquidónico (20:4 n6) y los eicoesanoideos, 15-desoxi- $\Delta$ 12, 14 prostaglandina J2 y ácido 8-(S) hidroxieicosatetraenoico, son li-

gandos para los PPARs<sup>26</sup>, por lo cual se demuestra que los PPARs actúan como sensores de los AGs.

La interrogante si los carbohidratos modulan la expresión de genes recién ha comenzado a ser direccionada y la ruta más estudiada es la de la glucosa. Estudios sobre la regulación mediada por la glucosa ha sido desarrollada en diferentes tipos de cultivos celulares para varias potenciales enzimas blancos: L-piruvato kinasa en hepatocitos y células  $\beta$ -pancreáticas<sup>27,28</sup> enzimas lipogénicas como acetil-CoA carboxilasa en células pancreáticas, adipositos<sup>29,30</sup>, ácido graso sintetasa en hepatocitos y adipositos<sup>31,32</sup>. En todos los estudios, una alta concentración de glucosa mostró incrementar la transcripción de las enzimas blanco. Sin embargo, en hepatocitos y adipositos, la expresión de genes fue al menos parcialmente dependiente de insulina<sup>32</sup>.

## NUTRIGENÉTICA: VARIACIÓN GENÉTICA INDIVIDUAL Y LA RESPUESTA A LOS NUTRIENTES

Se conoce que la mayoría de los genes presentan pequeñas variaciones en sus secuencias, conocidas como polimorfismos, y se calcula que éstas ocurren cada 1500 pares de bases entre un individuo y otro<sup>33</sup>. La mayoría de éstos polimorfismos se presentan como variaciones en un solo nucleótido, conocidos como polimorfismos en nucleótido simple (SNPs). Se han identificado más de 3 millones de sitios en el ADN donde los SNPs pueden ocurrir<sup>34</sup> y son importantes porque explican parte de la variación en la respuesta a los nutrientes<sup>34</sup>. Verdaderamente, si las poblaciones humanas fueran genéticamente idénticas y vivieran en un mismo ambiente constante, nuestra respuesta a los nutrientes sería equivalente. Sin embargo, ese no es el caso. La nutrigenética es la ciencia aplicada que engloba el análisis retrospectivo de SNPs de los individuos que condicionan la respuesta a los nutrientes y ofrece la posibilidad de personalizar la nutrición de acuerdo con la constitución genética de los consumidores, teniendo en cuenta el conocimiento de las variantes genéticas que afectan la absorción, metabolismo, distribución y excreción de los nutrientes así como sus dianas<sup>8</sup>. Uno de los mejores ejemplos de aplicabilidad de la nutrigenética en la prevención de enfermedades son los 2 SNPs (C677T y A1298C) ubicados en el gen de la metil tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). La MTHFR cataliza la reacción que produce 5-metil tetrahidrofolato, cofactor que dona grupos metilo a la reacción que convierte homocisteína en me-

tionina. La presencia de una variación C677T o la variación A1298C en combinación con C677T son asociadas con reducciones en la actividad enzimática de MTHFR. La reducción de la actividad de MTHFR puede causar el incremento de la homocisteína en el plasma, factor de riesgo para enfermedades venosas tromboembólicas, enfermedad isquémica arterial, y defectos del tubo neural<sup>35,36</sup>. Generalmente, el tratamiento con la suplementación de ácido fólico ayuda a prevenir los efectos adversos de estos SNPs en el gen MTHFR<sup>37,38</sup>.

Otra variación genética involucrada en las enfermedades cardiovasculares comprende el estudio de los 2 SNPs presentes en la Apolipoproteína E (Apo E) que dan como resultado 3 alelos ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ). Individuos con el alelo  $\epsilon 4$  parece responder a dietas altas en grasa con un incremento en el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares<sup>39, 40</sup>. En estos individuos, la recomendación dietética de dietas bajas en grasa debe ser útil. Recientemente, otro SNP presente en el gen de la lipasa hepática se ha relacionado con el riesgo a las enfermedades cardiovasculares. Una variación la región promotora (C-514T) esta asociado con la diferencia en la respuesta a los niveles de ingesta de grasa a través de dieta, especialmente en los individuos homocigotos TT donde sus niveles de HDL son altos cuando solo consumen hasta 30% de grasa de los alimentos<sup>41</sup>. Por ello, el consejo de reducir la ingesta de grasas en este tipo de genotipos puede ser beneficioso.

Al parecer en la diabetes mellitus tipo 2 también están involucrados varios polimorfismos que al interactuar con la dieta favorecen la enfermedad. Nagata *et al.*, al examinar dos modelos de ratones (CBA/JN y DBA/2N) encontraron que la expresión de SREBP -1c hepático en CBA/JN fue significante inducida a comparación de DBA/2N donde no hubo expresión luego del consumo de dietas altas en fructosa<sup>42</sup>. Comparando la secuencia de nucleótidos entre los dos modelos de ratones se encontró un SNP en la región 5' reguladora en -468 A/G que alteró la unión potencial de una proteína nuclear no identificada.

Como se ha mencionado anteriormente, los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PPAR $\gamma$ ) son factores de transcripción activados por ligandos que median la respuesta celular a compuestos biológicos como ácidos grasos y sus derivados pero también a otros compuestos sintéticos que recientemente se han descrito como fibratos y tiazolidinedionas<sup>43,44</sup>. El PPAR- $\gamma 2$  se encuentra ampliamente distribuido,

pero su presencia es destacada principalmente en el tejido adiposo y en menor proporción en hígado, tejido muscular y otros<sup>45</sup>. Se ha reportado que el PPAR- $\gamma 2$  tiene un rol importante en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2<sup>46</sup> y se ha demostrado que el polimorfismo Pro12Ala está asociada con la disminución del riesgo de desarrollar la diabetes mellitus tipo 2<sup>47</sup>. Además, se ha indicado que el polimorfismo Pro12Ala responde de manera distinta a cambios dietéticos en la proporción de consumo de grasas insaturadas/grasas saturadas. Cuando esta proporción es baja, individuos con el alelo Ala tienen un índice de masa corporal más alto que individuos con alelo Pro. Lo contrario se ha observado cuando la proporción era alta<sup>48</sup>.

El gen de la proteína ligante de ácidos grasos (FABP) codifica la proteína intestinal ligante de ácidos grasos (IFABP), que tiene un papel importante en la absorción y transporte de ácidos grasos de cadena larga saturados e insaturados (LCAFs)<sup>45</sup>. EL gen FABP presenta un polimorfismo en el codon 54 provocando un cambio de aminoácido de Alanina a Treonina (Ala54 $\rightarrow$ Thr54). Se ha reportado que individuos con el alelo Thr54 estuvieron asociados con la resistencia a la insulina pero sólo cuando hubo un consumo alto de grasas saturadas, sugiriendo que la interacción de este polimorfismo y el tipo de grasa consumida determinan la sensibilidad a la insulina<sup>49</sup>.

## SALUD PÚBLICA: NUEVOS BIOMARCADORES SON NECESARIOS

En la Salud Pública tradicional, la "salud" está definida por la ausencia de una enfermedad. Los individuos son diagnosticados usando largas baterías de biomarcadores cuya presencia revelan las consecuencias o la presencia de patógenos, toxinas, células anormales o deficiencia de nutrientes. Este diagnóstico identifica simultáneamente la presencia y las bases fisiológicas de una enfermedad. Los individuos son clasificados sanos si pasan una completa batería de pruebas de diagnóstico sin demostrar la presencia de algún biomarcador de enfermedad. Esta estrategia ha sido efectiva por décadas y resulta exitosa con ciertas enfermedades, pero con enfermedades que resultan después de un desbalance metabólico crónico donde no necesariamente se producen biomarcadores de daño hasta que la enfermedad haya sido bien establecida, se requieren diferentes estrategias de detección<sup>50</sup>. Por ejemplo, la aterosclerosis, que no es causada agudamente por un agente exógeno

sino más bien del resultado de un desbalance crónico del metabolismo del colesterol<sup>51</sup>. Por ello, en la relación entre la nutrición y la salud es necesario desarrollar un nuevo concepto de biomarcadores, éstos deben reflejar un cambio sutil en la homeostasis y en los esfuerzos del organismo para mantener la homeostasis. No obstante, debido a que simples nutrientes pueden tener múltiples blancos bioquímicos conocidos y desconocidos y acciones fisiológicas, el diagnóstico no puede realizarse con los biomarcadores clásicos (genes simples, proteínas o metabolitos)<sup>10</sup>. Más bien, un perfil completo de biomarcadores sería más característico para el estado de salud de un individuo que simples biomarcadores. Este perfil de biomarcadores puede ser determinado a nivel genómico-transcriptoma, proteoma y metaboloma, incluyendo SNPs en regiones promotoras y codificantes de genes (Figura 3). La Metabolómica estudia la suma total de metabolitos endógenos y exógenos en una célula, órgano, o fluidos biológicos y es una herramienta útil para generar perfiles individuales de metabolitos como perfiles completos de lípidos plasmáticos y vitaminas. Similarmente la proteómica estudia todas las proteínas en una célula o tejido en un momento dado. Una herramienta de la nutrigenómica sensible y validada es la transcriptómica, que emplea el análisis con microarrays para estudiar el número de copias de RNA mensajero por cada gen y para todos los genes transcritos activamente<sup>52</sup>. Aunque existe una amplia variación interindividual en los perfiles de expresión de genes<sup>53,54</sup> será todo un reto distinguir los perfiles de expresión de genes de individuos sanos con los perfiles de expresión de sujetos pre-enfermos. Una vez que esos perfiles sean definidos y validados, se podrán desarrollar intervenciones dietéticas basadas en aquellos biomarcadores de pre-enfermedad con el objetivo de recuperar los patrones de expresión y consecuentemente mejorar las condiciones físicas<sup>55</sup>.

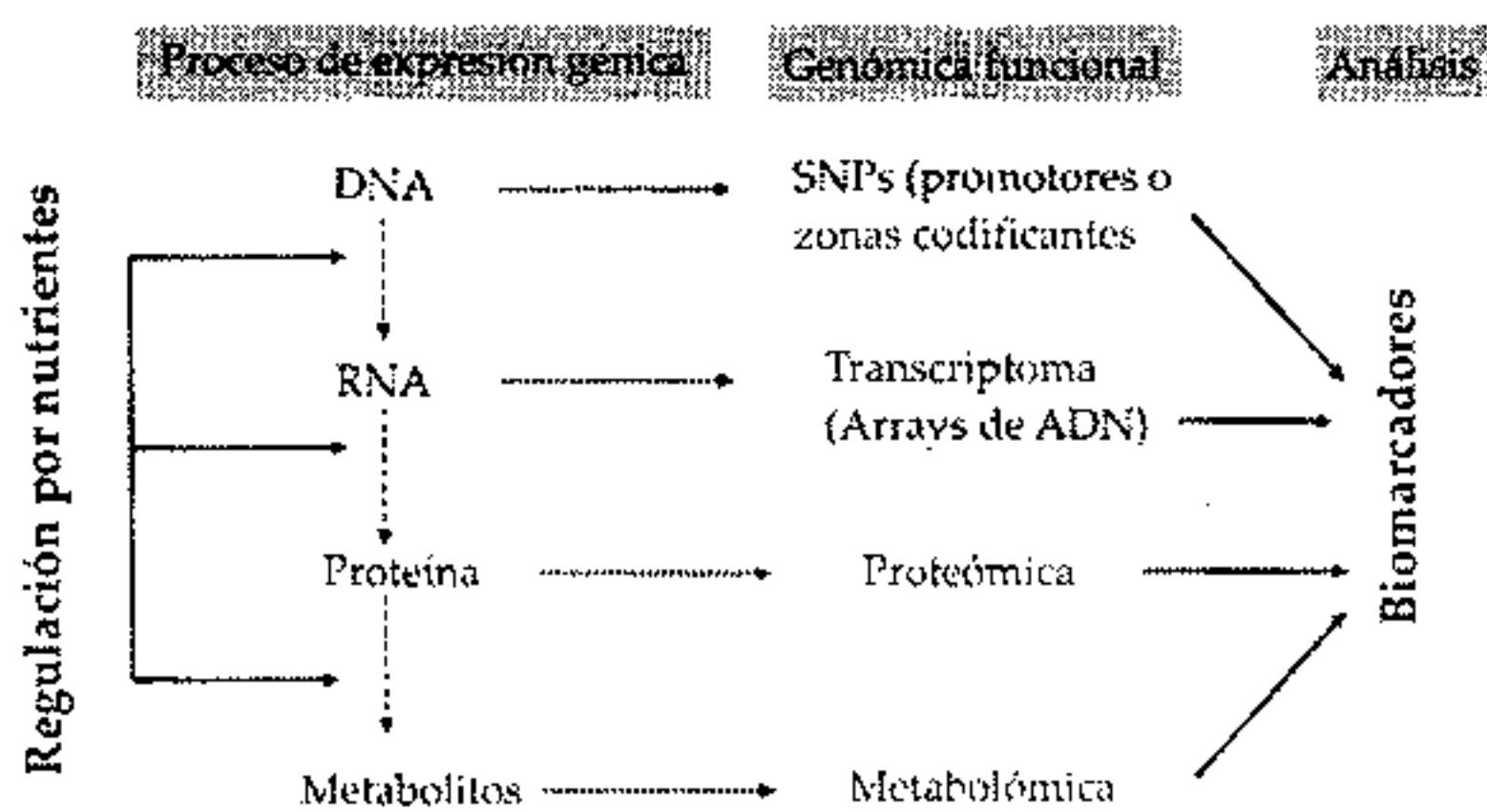


Figura 3. Nutrición molecular y biomarcadores. Los nutrientes pueden modular el proceso de expresión génica en distintos niveles. Con biomarcadores apropiados utilizando técnicas de genómica funcional se puede analizar cada nivel del proceso de expresión incluyendo SNPs que puedan alterar la modulación por nutrientes. Adaptado de Go *et al.*<sup>12</sup>

## EXPECTATIVAS FUTURAS: NUTRICIÓN INDIVIDUALIZADA

Como se ha comentado anteriormente, el mayor interés de la investigación en nutrición es la prevención de enfermedades crónicas. Al conocer que estos desordenes son mediados en parte por la exposición crónica a ciertos componentes de los alimentos, una parte crítica de la estrategia de la prevención consistiría en el cambio de hábitos alimenticios. No obstante, las diferencias en la respuesta entre individuos para una dieta determinada resaltan claramente las limitaciones de las recomendaciones nutricionales poblacionales<sup>56</sup>. La nutrigenética puede proveer las bases para recomendaciones nutricionales personalizadas basado en perfil genético individual<sup>5</sup>. Así, previo a las recomendaciones nutricionales para mejorar la salud se puede conocer a través de biomarcadores la presencia de un polimorfismo(s) que pueda influir en la absorción, metabolismo y distribución del nutriente<sup>56</sup>. Por ejemplo, la estrategia de prevención de usar margarinas enriquecidas con esteroides de plantas para reducir los niveles de colesterol esta bien direccionada pero puede ser contraproducente en individuos con mutaciones que inhiban la función de los transportadores ABCG5 o ABCG8 (transportadores indispensables para absorción y excreción de esteroides)<sup>56</sup>. Conocer esto con antelación permitirá realizar recomendaciones más acertadas. Esta idea no es del todo novedosa, por varias décadas, algo similar pero más simple ha estado realizándose en varios países. A través de programas establecidos para detectar defectos de nacimiento en el metabolismo, millones de niños han sido analizados para la presencia de desordenes monogénicos raros y basados en esos resultados, varios de esos niños han sido corregidos de las casi siempre consecuencias letales de sus defectos genéticos. En varios casos, la solución fue tan simple como proveerles con la mezcla dietética apropiada<sup>5</sup>. La situación con desordenes multifactoriales es más compleja. Sin embargo, el objetivo de la nutrigenética es detectar predisposición para todas las enfermedades con un componente genético y proveer las herramientas para su prevención con décadas de antelación a su manifestación<sup>5</sup>. Por ahora, este conocimiento es desarrollado con múltiples y pequeños estudios que muestran poca consistencia. Por ello, la nutrigenética necesita moverse adelante con la nutrigenómica y traducir los resultados de las observaciones en mecanismos moleculares.

## CONCLUSIONES

La dieta, los genes y la salud están profundamente relacionados. Los nutrientes provenientes de la dieta regulan la expresión de genes, que favorece el control de la homeostasis y que a su vez previene el estado de enfermedad. Sin embargo, esta regulación puede ser alterada en parte por SNPs presentes en las dianas de los nutrientes o en productos génicos relacionados con su asimilación, metabolismo, almacenamiento o excreción por parte del organismo, contribuyendo al desarrollo de enfermedades relacionadas con la dieta. Por otro lado, como muchos de los genes involucrados en ciertas enfermedades interactúan a diario con nutrientes, se espera detectar pequeños cambios en la expresión de dichos genes mucho antes que se desarrolle una enfermedad con el fin de intervenir con una terapia dietética y restablecer su patrón de expresión, retrasando de esta manera el desarrollo de la enfermedad. Para esto también se necesita desarrollar nuevos biomarcadores de pre-enfermedad los cuales servirán de herramientas de diagnóstico para identificar individuos pre-enfermos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *A short history of nutritional science: part 1 (1785-1885)*. Carpenter KJ. *J Nutr*. 2003, 133(3):638-645.
2. *A short history of nutritional science: part 2 (1885-1912)*. Carpenter KJ. *J Nutr*. 2003, 133(4):975-984.
3. *A short history of nutritional science: part 3 (1912-1944)*. Carpenter KJ. *J Nutr*. 2003, 133(10):3023-3032.
4. *A short history of nutritional science: part 4 (1945-1985)*. Carpenter KJ. *J Nutr*. 2003, 133(11):3331-3342.
5. **Ordovas JM and Corella D.** *Nutritional Genomics*. *Annu Rev Genom Human Genet*. 2004, 5:71-118.
6. **Paoloni-Giacobino A, Grimble R, Pichard C.** *Genetics and nutrition*. *Clinical Nutrition*. 2003, 22(5): 429-435.
7. **Kaput J, Ordovas J M, Ferguson L. et al.** *The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health*. *Br J Nutr*. 2005, 94: 623-632.
8. **Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet A, Martinez JA.** *Advances in molecular nutrition: nutrigenomics and/or nutrigenetics*. *Nutr Hosp*. 2005, 20(3):157-164.
9. **Bourges RH.** *La nutriología a partir de la «doble hélice»*. *Rev Invest Clin*. 2003, 55:220-226.
10. **Van Ommen B, Stierum R.** *Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena*. *Curr Opin Biotechnol*. 2002, 13(5):517-521.
11. **Young VR.** 2001 W.O. *Atwater Memorial Lecture and the 2001 ASNS President's Lecture: Human nutrient requirements: the challenge of the post-genome era*. *J Nutr*. 2002, 132(4):621-629.
12. **Go VL, Butrum RR, Wong DA.** *Diet, nutrition, and cancer prevention: the postgenomic era*. *J Nutr*. 2003, 133(11 Suppl 1):3830S-3836S.
13. **Bertram JS, Bortkiewicz H.** *Dietary carotenoids inhibit neoplastic transformation and modulate gene expression in mouse and human cells*. *Am J Clin Nutr*. 1995, 62(6 Suppl):1327S-1336S.
14. **Obermuller-Jevic UC, Francz PI, Frank J, Flaccus A, Biesalski HK.** *Enhancement of the UVA induction of haem oxygenase-1 expression by beta-carotene in human skin fibroblasts*. *FEBS Lett*. 1999, 460(2):212-216.
15. **Gulati S, Brody LC, Banerjee R.** *Posttranscriptional regulation of mammalian methionine synthase by B12*. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999, 259(2):436-42.
16. **Catani MV, Rossi A, Costanzo A, Sabatini S, Levrero M, Melino G, Avigliano L.** *Induction of gene expression via activator protein-1 in the ascorbate protection against UV-induced damage*. *Biochem J*. 2001, 356:77-85.
17. **Wang SH, Koenig RJ, Giordano TJ, Myc A, Thompson NW, Baker JR.** *1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> up-regulates Bcl-2 expression and protects normal human thyrocytes from programmed cell death*. *Endocrinology*. 1999, 140(4):1649-1656.
18. **Brelvi ZS, Studzinski GP.** *Inhibition of DNA synthesis by an inducer of differentiation of leukemic cells, 1 alpha, 25 dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>, precedes down regulation of the c-myc gene*. *J Cell Physiol*. 1986, 128(2):171-179.
19. **Kuroki Y, Shiozawa S, Kano J, Chihara K.** *Competition between c-fos and 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> in the transcriptional control of type I collagen synthesis in MC3T3-E1 osteoblastic cells*. *J Cell Physiol*. 1995, 164(3):459-464.
20. **Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP.** *1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system*. *J Clin Invest*. 2002, 110(2):229-238.

21. Li-Weber M, Giaisi M, Treiber MK, Kramer PH. Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T cells. *Eur J Immunol.* 2002, 32(9):2401-2408.
22. Varga J, Li L, Mauviel A, Jeffrey J, Jimenez SA. L-Tryptophan in supraphysiologic concentrations stimulates collagenase gene expression in human skin fibroblasts. *Lab Invest.* 1994, 70(2):183-191.
23. Jefferson LS, Kimball SR. Translational control of protein synthesis: implications for understanding changes in skeletal muscle mass. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001, 11 Suppl:S143-149.
24. Kaput J and Rodríguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics.* 2004, 15:16:166-77.
25. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002, 53:409-35.
26. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM: Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res.* 2001, 56:239-263
27. Decaux JF, Antoine B, Kahn A. Regulation of the expression of the L-type pyruvate kinase gene in adult rat hepatocytes in primary culture. *J Biol Chem.* 1989, 264(20):11584-11590.
28. Marie S, Diaz-Guerra MJ, Miquerol L, Kahn A, Iynedjian PB. The pyruvate kinase gene as a model for studies of glucose-dependent regulation of gene expression in the endocrine pancreatic beta-cell type. *J Biol Chem.* 1993, 268(32):23881-2390.
29. Brun T, Roche E, Kim KH, Prentki M. Glucose regulates acetyl-CoA carboxylase gene expression in a pancreatic beta-cell line (INS-1). *J Biol Chem.* 1993, 268(25):18905-18911.
30. Fougelle F, Gouhot B, Pégurier JP, Perdereau D, Girard J, Ferré P. Glucose stimulation of lipogenic enzyme gene expression in cultured white adipose tissue. *Journal of Biological Chemistry.* 1992, 267:20543-20546.
31. Prip-Buus C, Perdereau D, Fougelle F, Maury J, Ferré P, Girard J. Induction of fatty acid synthase gene expression by glucose in primary culture of rat hepatocytes. *European Journal of Biochemistry.* 1995, 230:309-315.
32. Fougelle F, Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J.* 2002, 366(Pt 2):377-91.
33. Livingston RJ, von Niederhausern A, Jegga AG, Crawford DC, Carlson CS, Rieder MJ, Gowrisankar S, Aronow BJ, Weiss RB, Nickerson DA. Pattern of sequence variation across 213 environmental response genes. *Genome Res.* 2004, 14:1821-1831.
34. Jiang R, Duan J, Windemuth A, Stephens JC, Judson R, Xu C. Genome-wide evaluation of the public SNP databases. *Pharmacogenomics.* 2003, 4:779-789.
35. Hanson HQ, Aras O, Yang F, Tsai MY. C677T and A1298C polymorphisms of methylene tetrahydrofolate reductase gene: incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post-methionine load homocysteine in vascular disease. *Clin Chem.* 2001, 47:661-666.
36. Guierrez Revilla JI, Perez Hernandez F, Calvo Martin MT, Tamparillas Salvador M, Gracia Romero J. C677T and A1298C MTHFR polymorphisms in the etiology of neural tube defects in Spanish population. *Med Clin (Barc).* 2003, 120:441-445.
37. Czeizel AE and Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992; 327:1832-1835.
38. Molloy AM, Scott JM. Folates and prevention of disease. *Public Health Nutr.* 2001, 4:601-609.
39. Ordovas JM and Schaefer EJ. Genetic determinants of plasma lipid response to dietary intervention: the role of the ApoA1/C3/A4 gene cluster and APOE gene. *Br J Nutr.* 2000, 83(suppl 1):S127-S136.
40. Loctionov A, Scollen C, McKeowan N, Bingham SA. Gene-Nutrient interactions: dietary behaviour associated with high coronary heart disease risk particularly affects serum LDL cholesterol in apolipoprotein E  $\epsilon_4$  carrying free living individuals. *Br J Nutr.* 2000, 84:885-890.
41. Ordovas JM, Corella D, Demissie S. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high density lipoprotein metabolism: evidence of a strong effect in this gene-nutrient interaction in Framingham Study. *Circulation.* 2002, 106:2315-2321.
42. Nagata R, Nishio Y, Sekine O, et al. Single nucleotide polymorphism (-468 Gly to A) at the promoter region of SREBP-1c associates with genetic defect of fructose-induced hepatic lipogenesis. *J Biol Chem.* 2004, 279:29031-29042.