



Nutrigenómica

Interacciones genes-dieta y sus implicaciones en la practica clínica

Ordovas Muñoz, J. M.; Berciano Benitez, S.

JM-USDA-HNRCA at Tufts University, Boston, MA USA e IMDEA Alimentación, Madrid, España.

RESUMEN

La nutrigenómica representa la unión de dos áreas de la ciencia esenciales para la salud: La genómica y la nutrición. Aunque cada una de ellas por separado ha tenido éxito en resolver problemas “singulares” (ej. las bases genéticas de las enfermedades monogénicas, las deficiencias vitamínicas), a la hora de abordar las enfermedades comunes que azotan a la sociedad, estas disciplinas deben apoyarse la una en la otra para conducirnos a la medicina preventiva personalizada que se anticipa como la medicina del futuro. Sin embargo para llegar a ese futuro necesitamos una ciencia sólida con resultados fiables, reproducibles y conducentes a mejorar la calidad de vida de los individuos.

La investigación que nos va abriendo camino a esta nueva medicina abre también las puertas a nuevos retos. Cuando creíamos que el conocer la variación genética iba ser suficiente para nuestros propósitos, aparece la epigenética; y cuando ambas se incorporan al discurso científico habitual, aparecen nuevos retos como la microbiota o la cronobiología. Sin embargo uno de nuestros mayores obstáculos al avance sólido del conocimientos esta relacionado con la medida precisa de nuestro entorno y de nuestros hábitos, ya que todavía no podemos medir con precisión y objetividad ese componente del binomio genómico-ambiental que define nuestra salud.

INTRODUCCIÓN

La promoción de hábitos dietéticos saludables y un estilo de vida activo, junto con la prevención de la obesidad, son objetivos principales de la Salud Pública, dada la evidencia científica existente que asocia el exceso de morbi-mortalidad atribuible a las enfermedades cardiovasculares, y otras enfermedades crónicas, a los estilos de vida “poco saludables”. Sin embargo, las recomendaciones de salud pública –e incluso a nivel individual– están basadas en “lo mismo para todos”, y no están resultando tan eficaces como se esperaba. Esto puede deberse en parte

Correspondencia: Jose Maria Ordovas Muñoz. Jose.Ordovas@tufts.edu





a la adherencia, o más bien falta de la misma, a las recomendaciones y en parte debido a la variabilidad inter-individual de la respuesta a la dieta, fenómeno que ha sido muy bien documentado por más de cien años y cuyos mecanismos pueden tener una base genética¹.

LOS INICIOS DE LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA: LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

El concepto de la nutrición personalizada basada en los genes, también conocida como nutrigenética o nutrigenómica, no es nuevo. Su aplicación en la práctica médica apareció en el siglo pasado como medida necesaria para la prevenir los graves efectos, a veces letales, de errores congénitos del metabolismo¹ como por ejemplo la fenilcetonuria y la galactosemia. Estos, como su nombre indica, son hereditarios y debidos a mutaciones genéticas que alteran el metabolismo del individuo pero que, a menudo, pueden ser subsanados mediante regímenes dietéticos personalizados. Estos errores metabólicos son poco frecuentes (menos de 1 de cada diez mil nacimientos) en la población, de ahí que se denominen “enfermedades raras”. Sin embargo, a pesar de su rareza, el impacto a nivel individual y familiar en aquellos que lo padecen puede ser devastador. Afortunadamente, la manifestación de la enfermedad asociada a estos defectos metabólicos o metabolopatías puede ser eliminada totalmente –o al menos disminuida en gran medida– gracias a los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo y a la instauración del tratamiento paliativo (ej. dieta personalizada).

Así pues, las enfermedades raras innatas y monogénicas - así como el desarrollo por la industria alimentaria y farmacéutica de productos diseñados para ciertos genes - fueron la primera aplicación de la nutrigenómica.

LOS ALIMENTOS ESCULPEN EL GENOMA

La baja frecuencia de las metabolopatías “raras” se debe a la carencia de una ventaja evolutiva asociada a las mutaciones que la causan. Sin embargo otras mutaciones han contribuido de manera muy importante a los hábitos alimentarios de la población, así como a las diferencias inter-individuales en el consumo de alimentos más allá de las resultantes de nuestros gustos peculiares.

Un ejemplo de cómo nuestros genes, y consiguientemente nuestros hábitos alimentarios, se han adaptado a una nueva situación ambiental viene dado por la tolerancia a la lactosa. Durante millones de años de evolución, los bebés *Homo sapiens* y sus predecesores (al igual que los de las demás especies de mamíferos), se han nutrido de la leche materna. Llegado un momento, aproximadamente a los 4-5 años de vida, el organismo del niño empezaba a disminuir gradualmente la producción de lactasa, un enzima que permite la digestión de la lactosa en el intestino, hasta que desaparecía totalmente. Tras ello, cualquier intento de consumir leche –bien sea materna o de cualquier otro animal– tenía efectos deletéreos por los dolores producidos y las diarreas resultantes que podían llegar a ser fatales. Sin embargo, esta situación sufrió un cambio trascendental hace unos 12000 años con la aparición, probablemente en lo que hoy es Turquía, de una mutación en el gen de la lactasa que impedía que la producción del enzima se pusiera en punto muerto pasados los primeros años de vida. De esta manera, los portadores de esta mutación podían seguir consumiendo leche durante toda su vida.

Con la llegada de las nuevas tecnologías genómicas, se ha podido estudiar con más precisión la dispersión y expansión de esta mutación y lo que se ha descubierto es que la velocidad a la que se extendió por toda Europa y parte de Asia supera todo lo imaginable desde el punto de vista evolutivo. Además, y de una manera totalmente independiente, otras mutaciones con las mismas consecuencias tuvieron lugar en el genoma de pobladores de África y Oriente Medio. Mientras que éstas no ocurrieron, o al menos no tuvieron ninguna transcendencia en las





Américas, Australia y el Lejano Oriente (China). Tal como sería de esperar de la presión evolutiva, la alta prevalencia de la persistencia a la lactosa la encontramos asociada con culturas ganaderas, mientras que la baja prevalencia esta asociada con las sociedades agrícolas. De esta manera, en cuestión de “segundos” (en tiempo evolutivo), el 80% de los Europeos tuvieron acceso al consumo de leche de por vida. A pesar de esto, la intolerancia a la lactosa en el adulto es todavía dominante en el ámbito global, debido a que la mayor parte de la población mundial vive en Asia donde estas mutaciones no tuvieron éxito evolutivo.

Muchas hipótesis que se han propuesto con el fin de justificar esta espectacular evolución, sin embargo, no tenemos explicaciones sólidas para la misma. Lo más obvio es pensar que aquellos que eran capaces de beber leche tenían una ventaja energética sobre los demás en un momento en que conseguir calorías no era tan fácil como lo es en el momento actual en nuestro entorno. Sin embargo, nuestros antepasados ya habían encontrado, miles de años antes de la expansión de estas mutaciones en el gen de la lactasa, la manera de hacer uso de la riqueza nutritiva contenida en la leche de los animales que pastoreaba en forma de yogur, ya que es la fermentación de la lactosa de la leche a ácido láctico lo que le da su textura y sabor característico y al extremo de la fermentación tenemos los quesos duros que ya no contienen lactosa alguna. A pesar de esta realidad, hay sujetos que interpretan que si no pueden tomar leche debido a que no tienen activa la lactasa, tampoco pueden tomar sus derivados (es decir, el yogur y el queso).

El misterio que no podemos resolver es que para que las mutaciones se hubieran extendido a la velocidad que lo han hecho hubiera sido necesario que la mayor parte de la población que no las tenía se muriera antes de poder reproducirse o en todo caso que tuvieran muchos menos niños y más enfermizos, de manera que aquellos que no heredaban la mutación desaparecían sin dejar apenas descendencia llevándose los genes –hasta entonces normales en la historia de la humanidad– a la tumba. Podemos conjeturar que la leche pudo colaborar en la salvación de la humanidad en un momento en el que era “víctima” de la revolución agrícola, que en palabras del popular escritor científico Jared Diamond, “fue el peor error de la historia del Hombre.” Hasta ese periodo de nuestra historia, habíamos sido cazadores y recolectores, con todo lo que ello conlleva desde el punto de vista biológico, nutricional y social.

Desde el punto de vista de la nutrición, el depender de un amplio espectro de productos nos daba la variedad predicada en una dieta saludable. Lo que este estilo de vida ancestral no nos daba era estabilidad ya que lo que primaba era el nomadismo. Por el contrario, la agricultura proporcionó una “estabilidad” que pudo desencadenar un gran crecimiento demográfico. El compromiso fue el perder la variedad alimentaria al depender de una pequeña fracción de cosechas que aprendimos a cultivar y de animales que conseguimos domesticar. Según la evidencia arqueológica, la revolución no fue tan exitosa como se nos ha hecho pensar, ya que la salud general del ser humano decayó de manera estrepitosa. Los restos de los primitivos agricultores del Neolítico mostraban una pésima salud dental, probablemente anemia y desde luego una densidad ósea muy baja que es la antesala de la osteoporosis (aunque es poco probable que vivieran lo suficiente para padecerla). Los registros muestran también que la raza humana sufrió una reducción de estatura de aproximadamente 2 centímetros y medio, y un aumento de la mortalidad infantil y las enfermedades que ahora sabemos que son debidas a deficiencias vitamínicas (ej. Escorbuto, pelagra, beriberi, y raquitismo) se convirtieron en auténticos problemas de salud pública. Probablemente, todavía estamos sufriendo los efectos de la “revolución” ya que las enfermedades crónicas de nuestro entorno (diabetes, obesidad, enfermedades del corazón) podrían tener sus raíces en esta transición a la agricultura con todas sus consecuencias.

Además, hay otros factores que no hemos mencionado hasta ahora y que sumados a la nutrición ‘esculpen’ el genoma de las especies, y por supuesto de los humanos: las enfermedades infecciosas. La agricultura trajo consigo las aglomeraciones ciudadanas creando una situación





idónea para las epidemias infecciosas que rápidamente diezaban a los más susceptibles y débiles. Es en este contexto histórico, nutricional y social que aparecen las mutaciones de la lactasa y la consecuente capacidad de consumir leche a lo largo de la vida. Un momento en el que la agricultura y la ganadería dan forma al mundo moderno.

A pesar de todos los “males” de los principios de la agricultura todavía nos resulta muy difícil explicar con certeza la causa la dispersión de las mutaciones en cuestión. Es posible que la leche supiera las deficiencias nutricionales de las cosechas iniciales. Hay quien dice que el consumo de leche pudo favorecer la fertilidad de las mujeres. Otros opinan que la solución al enigma podría estar en las enfermedades infecciosas, ya que el agua dejó de ser lo prístina que había sido para convertirse en foco de infecciones, por lo que la capacidad de algunos mutantes de poder consumir leche no contaminada como alternativa al agua probablemente contaminada de las ciudades les daba una clara ventaja de supervivencia. Lo cierto es que a pesar de que todas estas posibilidades, y otras que no se citan, son probablemente plausibles, ninguna de ellas puede explicar el enigma de cómo la leche puso “el turbo” a la evolución reciente del ser humano.

El consumo de leche por los adultos no es, ni con mucho, la única “rareza” a la que hemos expuesto nuestro genoma en los últimos miles de años. Otro ejemplo de novedad alimentaria la constituyen las féculas o almidones que se encuentran en las semillas, en los tubérculos y en las raíces de ciertas plantas. Por una parte los tubérculos sólo se hicieron comestibles con la “invención” del cocinado y por otra las semillas de cereales sólo alcanzaron uso común con la revolución agrícola.

La digestión de estos hidratos de carbono requiere una coordinación enzimática que en los últimos miles de años hemos saturado a capacidad. La primera digestión comienza al hacer contacto el alimento con la lengua. El enzima protagonista de esta digestión es la amilasa salival, cuya misión consiste en la hidrólisis o ruptura de los enlaces presentes en hidratos de carbono complejos como el almidón o el glucógeno generando azúcares simples. Esta reacción es responsable del sabor dulce de algunos de estos alimentos tras su masticación.

En condiciones ancestrales, el genoma humano podía producir suficiente amilasa para las cantidades de hidratos de carbono consumidas por nuestros antepasados, pero la transición nutricional de la revolución agrícola desbordó la capacidad de nuestro genoma y tuvo que buscar soluciones para acomodar esta situación. El símil más sencillo sería a una locomotora teniendo que arrastrar una carga de vagones cada vez más pesada. Una posibilidad sería poner una locomotora más potente, pero otra opción más efectiva sería el poner varias locomotoras en línea. Esta es la solución que nuestro genoma inteligentemente adoptó. Es decir, al no tener suficiente con una copia del gen para producir la cantidad necesaria de amilasa, el gen de la amilasa se multiplicó en el genoma de aquellas sociedades con alto consumo de hidratos de carbono al objeto de asegurar la digestión apropiada de los mismos. De esta manera, poblaciones agrícolas como las europeas, americanas y japonesas tienen un número elevado de copias del gen de la amilasa (conocido como AMY1)². Por el contrario, el genoma de poblaciones cazadoras y recolectoras o de aquellos que viven en el Ártico, contienen pocas copias del gen. Estos cambios adaptativos tuvieron lugar en tiempos “recientes” (en los últimos 20.000 años) inducidos por adaptaciones regionales a dietas con grandes variaciones en el contenido de féculas.

Varias sociedades médicas coinciden en admitir las bondades de las bebidas alcohólicas cuando estas se toman en moderación. El problema es que el término moderación es variable y depende, entre otras cosas, de la constitución genética del individuo. Por lo tanto no sólo comemos (o deberíamos comer) de acuerdo con nuestros genes sino también bebemos (o deberíamos beber) de acuerdo con los mismos.





El metabolismo del alcohol tiene lugar en dos etapas. En la primera el alcohol es oxidado a otro compuesto conocido como acetaldehído. Este proceso es catalizado por un enzima llamado alcohol deshidrogenasa (ADH). El acetaldehído, que también es tóxico, es finalmente oxidado a ácido acético o acetato por otro enzima llamado aldehído deshidrogenasa (ALDH). Como es bien conocido, hay gran variabilidad en la rapidez en que diferentes individuos metabolizan (o eliminan) el alcohol de la sangre y por lo tanto sus efectos potencialmente negativos. Esta variabilidad depende en parte del sexo, de la masa corporal, de la edad, pero también, como no, de las variantes de los genes que codifican estos dos enzimas.

La genética es responsable de la limitada capacidad que en general tienen los chinos de consumir alcohol. Una mutación muy frecuente en este grupo étnico, y prácticamente no existente en otros, hace que el enzima ADH sea altamente eficiente y que el alcohol se oxide rápidamente a aldehído que es tóxico. De esta manera los portadores de esta mutación producen muy rápidamente grandes cantidades de aldehído y el malestar producido por su toxicidad así como el rubor que se manifiesta impiden que se alcance el embriagamiento. Esta mutación surgió en Asia aproximadamente hace unos 7000-10000 años coincidiendo con la domesticación del arroz en China y la subsecuente producción y consumo de alimentos fermentados o bebidas. Por lo tanto se ha propuesto que esta mutación es protectora contra el alcoholismo ya que las molestias asociadas con el consumo del alcohol impide que se llegue a consumir suficiente alcohol como para que se llegue a la embriaguez.

Tanto las enfermedades monogénicas raras como estas adaptaciones evolutivas tan interesantes que hemos descrito hasta ahora son solamente la punta del iceberg de las aplicaciones de la medicina personalizada. El problema más acuciante desde el punto de vista de la salud pública son las enfermedades complejas, comunes y poligénicas que se han clasificado como epidémicas en los países industrializados. Para su prevención, como ya se ha indicado anteriormente, se han ido diseñando diferentes guías prácticas de alimentación, que en sus versiones más recientes adoptaron las formas de pirámide o de plato. Sin embargo estas recomendaciones no tienen en cuenta la realidad biológica de nuestra individualidad genética y no están además optimizadas para las diferentes fases de nuestras vidas. Al objeto de incorporar la genética a las recomendaciones nutricionales se iniciaron, hace ya más de dos décadas, estudios de identificación de variaciones genéticas en rutas metabólicas de interés (por ejemplo el metabolismo de las lipoproteínas) al objeto de acumular conocimiento al respecto de como algunas de estas variantes podían predecir desajustes metabólicos y riesgo de enfermedad, así como la respuesta a diferentes componentes de la dieta.

EL GENOMA HUMANO Y SU VARIACIÓN

Antes de pasar a ilustrar con algunos ejemplos lo que puede significar la nutrigenómica en la prevención y la terapia de las enfermedades crónicas comunes, merece la pena el tener una perspectiva de nuestro conocimiento actual del genoma y de su variación, y para ello nos centraremos en el componente más pequeño de nuestra compleja estructura que es la célula. La mayor parte de las instrucciones para su funcionamiento están contenidas dentro de sí misma en el ácido desoxirribonucleico (ADN). Su secuencia es precisamente la instrucción para crear un determinado organismo con sus características únicas. El genoma es pues el conjunto de todas las secuencias que definen al individuo. Los humanos tenemos unos 3.000 millones de pares de bases en cada una de nuestras células.

Las células empaquetan el ADN en 46 cromosomas (23 pares). Fue precisamente la visualización bajo el microscopio de esos cromosomas lo que permitió identificar anomalías genéticas producidas por aberraciones masivas en alguno de estos cromosomas. Sin embargo, la inmensa ma-

