



informe de vigilancia tecnológica

miod

vt
16

panorama actual
de la nutrigenómica

José Luis Fernández Nuevo

Lara Gago

Javier Benito

www.madrimasd.org

cibt
miod

ceim
CONFEDERACIÓN
EMPRESARIAL
DE MADRID
CEOE

ΣM
La Suma de Todos

Comunidad de Madrid
www.madrid.org

vt

informe de **vigilancia** **tecnológica**

mi+d

16

panorama actual
de la **nutrigenómica**

José Luis Fernández Nuevo

Lara Gago

Javier Benito

www.madrimasd.org

cibt
mi+d

ceim 
CONFEDERACIÓN
EMPRESARIAL
DE MADRID
CEDE

ΣM
La Suma de Todos
 **Comunidad de Madrid**
www.madrid.org

Dirigida por:

José de la Sota Ríos

Coordinada por:

Fundación madri+d para el Conocimiento

CEIM Confederación Empresarial de Madrid - CEOE



Informe realizado para **SEDCA**



El Círculo de Innovación en Biotecnología (CIBT) se enmarca dentro del IV Plan Regional de Investigación Científica e Innovación Tecnológica (IV PRICIT). El CIBT es una iniciativa de la Dirección General de Universidades e Investigación de la Comunidad de Madrid en el que participan el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y la Universidad Complutense de Madrid (UCM) que delegan la gestión del mismo en Parque Científico de Madrid (PCM).

Los autores agradecen los consejos y correcciones del informe original a:

- Dr^a. Dolores Corella (Universidad de Valencia, Facultad de Medicina)

Agradecimientos especiales a los técnicos del CIBT que han participado y revisado el informe:

- Esther García (Entorno empresarial)
- Cecilia González (Ilustración)

Título: Informe de Vigilancia Tecnológica madri+d "Panorama Actual de la Nutrigenómica"

Autores: José Luis Fernández Nuevo, Lara Gago y Javier Benito del Círculo de Innovación en Biotecnología

© De los textos: Los autores

© De la colección «vt» y de la presente edición:

CEIM Confederación Empresarial de Madrid - CEOE
Dirección General de Universidades e Investigación
Fundación madri+d para el Conocimiento

Edita: Fundación madri+d para el Conocimiento
Velázquez, 76. E-28001 Madrid

Proyecto Gráfico: base12 diseño y comunicación s.l.

Ilustraciones: Los autores

ISBN: 978-84-612-9488-6

5	RESUMEN EJECUTIVO
7	EXECUTIVE SUMMARY
11	OBJETIVOS DEL INFORME
13	CAPÍTULO 1 Introducción
17	CAPÍTULO 2 Revisión de la Nutrigenómica
	2.1 Polimorfismos y mutaciones (PÁG. 22)
	2.2 Metodología en las investigaciones (PÁG. 24)
	2.3 Implantación en la salud pública (PÁG. 30)
	2.4 Enfermedades monogénicas (PÁG. 31)
	2.5 Enfermedades multifactoriales (PÁG. 70)
	2.6 Otras enfermedades (PÁG. 105)
109	CAPÍTULO 3 Entorno empresarial
143	CAPÍTULO 4 Grupos y proyectos de investigación
153	CAPÍTULO 5 Legislación
	5.1 Dispositivos para el análisis genético de los pacientes (PÁG. 155)
	5.2 Protección de datos confidenciales (PÁG. 158)
	5.3 Alimentos con propiedades saludables (PÁG. 159)
163	CAPÍTULO 6 Análisis de datos y conclusiones
171	CAPÍTULO 7 Referencias

Resumen ejecutivo

El Círculo de Innovación en Biotecnología (CIBT) en colaboración con la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA) ha elaborado un informe que pretende mostrar la situación actual de la Nutrigenómica y sus posibles aplicaciones empresariales.

El concepto de Nutrigenómica es relativamente reciente y en esencia se refiere a todo aquello relacionado con la expresión de los genes, su variabilidad entre individuos y la influencia que los nutrientes o compuestos de los alimentos tienen sobre el grado de expresión de esos genes y por tanto sobre la aparición o prevención de enfermedades.

La Nutrigenómica supone una modalidad de investigación en nutrición con la que se vislumbra un futuro prometedor para mejorar la salud y prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas relacionadas con el tipo de alimentación y estilos de vida.

En este estudio se presenta una revisión del estado actual de la Nutrigenómica, intentando aclarar distintos conceptos clave de la bibliografía científica. Por otro lado, se realiza un análisis de las enfermedades monogénicas y multifactoriales que hasta la fecha se han relacionado directamente con la dieta, intentando resaltar de una forma descriptiva aquellos polimorfismos que han demostrado estar influenciados directamente por compuestos nutricionales o bioactivos. De la misma manera, se ha recopilado en forma de tablas los polimorfismos que influyen en la predisposición a padecer dichas enfermedades pero que no ha sido demostrado de forma clara su interrelación con la dieta.

El campo de la Nutrigenómica se encuentra en un claro proceso de expansión y de desarrollo, ganando impulso de forma progresiva, tanto desde el ámbito de la investigación como desde el punto de vista empresarial. A la luz de las investigaciones, parece que esta ciencia no tendrá un camino fácil para desarrollarse. Si bien en la actualidad los distintos avances en las ciencias “ómicas” han aumentado la velocidad investigadora y como consecuencia han facilitado su aplicación empresarial. Uno de los valores añadidos que presenta este estudio es el análisis que el CIBT ha realizado sobre este entorno empresarial que rodea actualmente la aplicación efectiva de la Nutrigenómica y su posible influencia en la salud pública, intentando aclarar hasta que punto las aplicaciones actuales vendidas como “Nutrigenómica” pueden considerarse una realidad o una esperanza de futuro.

Otro punto que aborda este estudio son los aspectos legales que involucran a esta ciencia y su aplicación a la sociedad. La Nutrigenómica, al igual que sucede con otras disciplinas, ha de acogerse a la normativa recogida en la legislación para evitar fraudes y garantizar la protección y seguridad de los consumidores.

En el estudio también se presenta un catálogo con los grupos de investigación más relevantes cuyas actividades se centran en el ámbito de la Nutrigenómica, así como los proyectos de investigación realizados en los últimos años y las patentes solicitadas y concedidas, con lo que se intenta dar una visión del estado de la Nutrigenómica a nivel científico, empresarial y su posible evolución a medio y largo plazo.

Executive summary

The Circle of Innovation in Biotechnology (CIBT) in collaboration with the Spanish Society of Dietetic and Food Science (SEDCA) has elaborated a report that offers a perspective of the current situation in the field of Nutrigenomic and their potential business applications.

The use of Nutrigenomic as a concept is relatively new, it essentially refers to gene expression related issues, gene variability among individuals and the influence that nutrients or food compounds have on the level of gene expression and therefore their influence on disease appearance or prevention.

Nutrigenomic, being one of the newest research techniques in the field of nutrition, has demonstrated to be a helpful tool to improve health and prevent the development of chronic diseases related to unhealthy diets and lifestyles.

This report shows a review of the current state of Nutrigenomic, trying to clarify several key concepts of scientific literature. On the other hand, in this report we make an attempt to carry out an analysis of monogenic and multifactorial diseases which have been directly related to diet up to date, trying to highlight which of the single nucleotide polymorphisms are influenced directly by nutritional or bioactive compounds.

The report also contains information, collected in tables, of single nucleotide polymorphisms that influence the predisposition to suffering from these diseases although its interrelation with diet has not been clearly demonstrated.

Nutrigenomic is in a clear expansion process, progressing gradually from research to business however taking into consideration the research results it seems that develop this field of science is not such a piece of cake.

Nevertheless, the recent advances in science «omics» have speed up research and facilitated business development.

This study offers as an added value a deep analysis of the business environment surrounding the effective implementation of the Nutrigenomic and its possible influence on public health. Moreover it tries to clarify which of the current applications sold as “Nutrigenomic” products could be considered as a real alternative or a hope for the future.

It also tries to provide information about the legal aspects related to this science and its application to society. As well as other disciplines the Nutrigenomic must benefit from the rules laid down in legislation to prevent fraud and ensure the protection and safety of consumers.

Furthermore it presents a catalogue with the most relevant research groups whose activities are focused in the field of Nutrigenomic as well as research projects that have been made in the last years and patent applications and granted. Providing this information with what we are trying to offer a global perspective of the state of Nutrigenomics in a scientific and business level and discuss in deep its possible evolution in a medium or long term.

Objetivos del informe

El presente trabajo realiza una revisión del panorama actual de la nutrigenómica, haciendo hincapié tanto en el estado actual de las investigaciones como en las aplicaciones empresariales que en la actualidad se han generado a partir de ellas. A lo largo del trabajo se presenta información estructurada que intenta responder a los interrogantes e intereses planteados desde la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación.

En una primera parte se revisa la relación nutriente-gen, teniendo en cuenta todos aquellos polimorfismos, mutaciones o variantes alélicas que estando influidos por la dieta predisponen o protegen frente a determinadas enfermedades.

De máximo interés resulta la aplicación de la Nutrigenómica a nivel poblacional, ya que en los últimos años los “servicios nutrigenómicos” se encuentran en un claro proceso de expansión y desarrollo. Aclarar hasta que punto estos servicios nutrigenómicos disponen de una base científica y mostrar información objetiva que pueda servir para familiarizarse con estos conceptos tanto a los profesionales médicos, nutricionistas, profesionales del sector, pacientes, etc. es otro de los objetivos que pretende abordar este informe.

En los últimos apartados del informe se revisa la legislación en esta materia y la actividad tanto científica como empresarial desarrollada en torno a dichos servicios nutrigenómicos, identificando proyectos de investigación en curso, patentes solicitadas y empresas.

Finalmente, con el asesoramiento de expertos en la materia, se pretende valorar los retos y perspectivas que puede presentar la nutrigenómica en un futuro.

CAPÍTULO 1

Introducción

El Proyecto Genoma Humano (PGH) nació en un marco de revolución científica propuesto en la década de los ochenta con el objetivo de cartografiar el conjunto de las instrucciones genéticas del ser humano, es decir, el mapeo de los genes y sus marcadores aprovechando los avances conseguidos en el campo de la genómica (especialmente, en el análisis de secuenciación), así como los avances en bioinformática. Su inicio se realizó formalmente en 1990 y finalizó en 2003 gracias a la amplia colaboración internacional. Este hecho ha supuesto una nueva página en la historia científica, ya que ha abierto un amplio abanico de desarrollos biotecnológicos, dando respuestas y generando nuevos interrogantes.



FIGURA 1 *Cadena de ADN.*

Fuente: Genome Management Information System (Oak Ridge National Laboratory) (<http://genomics.energy.gov>)

El desarrollo de la genómica comprende el estudio de todas las secuencias de nucleótidos presentes en los cromosomas de un organismo. Con la ejecución del PGH, ahora se conoce que el número total de genes codificadores de proteínas en los humanos oscila entre los 20 y 25 mil. El interés se centra actualmente en el reconocimiento de los genes que podrían estar relacionados con el desarrollo de enfermedades o rasgos morfológicos modificados debido a sus mutaciones.

El desarrollo de este proyecto significa, además de la apertura de nuevos caminos para el desarrollo de la genética, una vía para prevenir y mejorar los tratamientos de enfermedades crónicas y hereditarias que amenazan la salud pública. Actualmente se dispone de una amplia información sobre los complejos procesos biológicos a nivel molecular, determinando qué genes se activan o se bloquean, qué proteínas se producen y cómo éstas influyen en los procesos metabólicos. También se han abierto nuevas perspectivas sobre la forma en que las distintas variaciones genéticas entre cada individuo y los distintos factores ambientales pueden modificar estos eventos moleculares e influir en la respuesta individual al estilo de vida o a los distintos tratamientos tanto dietéticos como farmacológicos.

Fue a partir del desarrollo de la farmacogenómica sobre la que se ha desarrollado posteriormente el estudio de la interrelación entre genes, dieta y enfermedad, desarrollando el reciente campo de la **genómica nutricional** o lo que se ha dado en llamar **nutrigenómica** y **nutrigenética**.



FIGURA 2 *Genómica Nutricional.*

Fuente: Journal Environmental Health Perspectives (EHP) (www.ehponline.org)

Esta nueva disciplina científica hace confluír la nutrición y la genética, investigando cómo las distintas variaciones genéticas individuales participan en la compleja interacción entre la sensibilidad a los nutrientes y las enfermedades.

La genómica nutricional supone una modalidad de investigación en nutrición con la que se vislumbra un **futuro prometedor** junto con la aparición de **nuevos retos** con el objetivo de mejorar la salud y prevenir enfermedades relacionadas con el tipo de alimentación y estilos de vida.

Parece por tanto, que la genómica se podría colar en nuestra cesta de la compra, de tal forma que dependiendo de nuestra carga genética se podrían diseñar dietas y recomendaciones personalizadas. Sin embargo, hasta la fecha no existe suficiente investigación básica que interrelacione completamente las variantes genéticas, nutrientes y factores ambientales como para diseñar una alimentación totalmente personalizada. En cualquier caso, parece que la nutrigenómica influirá de alguna manera en los hábitos alimenticios motivando al consumidor a preocuparse y responsabilizarse individualmente de su salud y de sus elecciones dietéticas.⁽²⁾

CAPÍTULO 2

Revisión de la Nutrigenómica⁽³⁾

- 2.1 Polimorfismos y mutaciones (PÁG. 22)
- 2.2 Metodología en las investigaciones (PÁG. 24)
- 2.3 Implantación en la salud pública (PÁG. 30)
- 2.4 Enfermedades monogénicas (PÁG. 31)
- 2.5 Enfermedades multifactoriales (PÁG. 70)
- 2.6 Otras enfermedades (PÁG. 105)

La relación existente entre la dieta y los efectos sobre la salud son innegables y demostrados a lo largo de la historia científica. Entre las investigaciones que demuestran esta influencia, se pueden mencionar varios proyectos realizados con distintas poblaciones de referencia. Entre ellos, un estudio británico que efectuó un seguimiento durante 17 años a unos 11.000 individuos con dieta vegetariana con el objetivo de determinar la relación entre distintos productos de la dieta y la frecuencia de mortalidad por distintas causas. Los resultados mostraron una reducción entre el 21-24% de mortalidad por enfermedad crónica.⁽⁴⁾

De la misma forma, se han desarrollado otros trabajos que han analizado los datos de cinco estudios prospectivos que abarcan un total de 76.000 pacientes durante 10 años, llegando a los mismos porcentajes de reducción de mortalidad pero restringido exclusivamente a aquellas personas que mantenían ese tipo de dieta vegetariana durante al menos 5 años.⁽¹⁾⁽⁵⁾

Todas estas investigaciones en torno a la nutrición hasta la fecha han contribuido a definir recomendaciones o guías dietéticas basadas en las mejores pruebas científicas disponibles con el objetivo de mejorar la salud de la población general o sectores de población con riesgo de sufrir ciertas enfermedades concretas.

En todo caso, es indiscutible que las orientaciones nutricionales actuales no tienen en cuenta las diferencias que se producen en la respuesta de cada individuo a la ingesta de los mismos nutrientes.

Existen muchos estudios que evidencian la forma diferente de respuesta de distintos individuos a las mismas dietas. Por ejemplo, el sodio aumenta la presión arterial en determinadas personas y en otras apenas tiene influencia. Otro caso evidente es la capacidad para reducir el colesterol, la cual parece estar sujeta a influencias genómicas, lo que produce distintas respuestas a las mismas pautas dietéticas. Cuando un grupo de personas sigue durante un periodo de tiempo una dieta terapéutica para reducir el nivel global de colesterol en sangre, ciertos individuos tienen un beneficio drástico a nivel metabólico, mientras que otros no obtienen ninguna respuesta.

Esta gran variabilidad en la respuesta puede alterar enormemente la eficacia de las recomendaciones nutricionales generales que se han realizado tradicionalmente cuando éstas se trasladan a escala individual. Las investigaciones actuales sugieren que, a pesar de que existe un conjunto de pautas alimentarias generales para toda la población, puede que no se adecuen a las necesidades de todo el mundo. Las distintas variaciones genéticas condicionan diferencias en los requerimientos nutricionales y los distintos genotipos contribuyen a la mayor o menor predisposición a sufrir ciertas enfermedades crónicas.

Tras comprobarse que las diferencias genéticas entre individuos producen diferentes reacciones a los nutrientes, surge la idea de combinar genética y nutrición, desarrollándose el nuevo campo de la **genómica nutricional**.⁽³⁾



FIGURA 3 *Genómica Nutricional.*

Fuente: Journal Environmental Health Perspectives (EHP) (www.ehponline.org)

Este ámbito de la ciencia genera una inmensa cantidad de datos que para ser gestionado debe apoyarse en distintas tecnologías para valorar adecuadamente los mecanismos biológicos existentes en las interacciones entre genes y nutrientes (transcriptómica, proteómica, metabolómica, bioinformática, etc).

Ciencia	Definición	Método de análisis
Genoma	Conjunto de genes de un organismo o de elementos celulares.	• Secuenciación del ADN.
Transcriptoma	Conjunto completo de moléculas de ARN mensajero presente en una célula, tejido u órgano.	• Hibridación. • Análisis seriado de la expresión de genes (SAGE). • Microplataformas de ADN.
Proteoma	Totalidad de las moléculas proteicas presentes en una célula, tejido u órgano.	• Electroforesis bidimensional. • Microplataformas de péptidos.
Metaboloma	Conjunto de metabolitos en células, tejidos u órganos.	• Espectroscopía con luz infrarroja. • Espectroscopía de masa. • Espectroscopía con resonancia magnética.

TABLA 1 *Descripción de las ciencias “ómicas” que apoyan la genómica nutricional.*⁽⁸⁾

La cantidad de datos obtenidos al combinar todas estas técnicas deben ser gestionados utilizando la **bioinformática** que proporciona las herramientas adecuadas para el manejo de la complejidad de estos datos.

Toda esta interrelación de distintas ciencias se conoce actualmente como genómica funcional que intenta explicar, en el caso de la relación gen-dieta, el efecto de un nutriente sobre un evento metabólico concreto, conformando la **genómica nutricional**.⁽³⁾

Por tanto, este ámbito de la ciencia se puede definir como la aplicación de la genómica funcional a la investigación nutricional⁽⁹⁾, para comprender de que manera los nutrientes influyen sobre los procesos metabólicos y de que manera la carga genética y la dieta influyen en la aparición o prevención de enfermedades.

Muchos autores distinguen dos términos dentro de esta disciplina general, la nutrigenómica y la nutrigenética, dos dimensiones que abordan los aspectos mencionados sobre la genómica nutricional.

Por un lado, la **nutrigenética** estudia el efecto de la variación genética en la interacción entre dieta y enfermedad, identificando y caracterizando las variaciones genéticas asociadas a las diferentes respuestas frente a los nutrientes. Su objetivo es formular recomendaciones en relación a los riesgos y beneficios de utilizar dietas o compuestos nutricionales específicos para cada persona. Este término se suele vincular a la idea de “nutrición personalizada” o “nutrición individualizada”⁽⁹⁾. Un ejemplo serían las diferentes respuestas de los individuos a los mismos nutrientes obteniendo diferentes valores de colesterol en sangre y presión arterial debido a sus variaciones genéticas.

Por otro lado, la **nutrigenómica** se podría definir como el estudio del efecto que producen los nutrientes sobre la expresión génica, conformando un perfil metabólico en cada individuo (proteínas, metabolitos, etc.), intentando estudiar la prevención de patologías por medio de la dieta. La progresión desde un fenotipo sano a un fenotipo de enfermedad crónica puede explicarse por cambios en la expresión genética o por diferencias en las actividades de proteínas y enzimas, y los componentes de la dieta directa o indirectamente regulan la expresión de esa información genética.

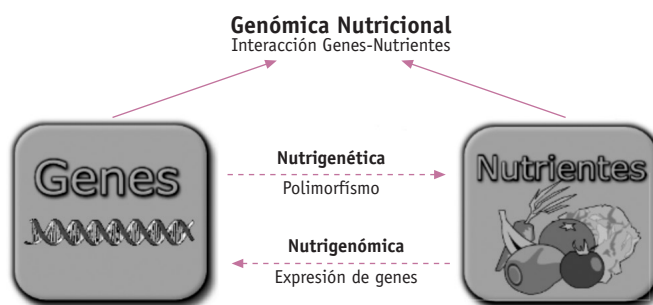


FIGURA 4 Esquema descriptivo de las interacciones gen-nutriente⁽⁴⁸⁾.

La genómica nutricional ha suscitado ya un gran interés y un alto nivel de expectación, sin embargo las investigaciones que analizan las interacciones nutriente-gen se han iniciado hace relativamente poco tiempo. Esta situación posiciona a la comunidad científica lejos todavía del entendimiento completo de los mecanismos responsables de la variabilidad de respuesta a la dieta en cada individuo, por lo que la puesta en práctica de los estudios realizados ha sido controvertida y no del todo concluyente.

Cada vez hay más evidencias de que los nutrientes interaccionan directamente con los genes y todo parece indicar que ciertos alimentos con compuestos bioactivos son capaces de interactuar con regiones del genoma consiguiendo una acción protectora

frente a mecanismos de iniciación de algunas enfermedades, mientras que otros pueden provocar el efecto contrario. Sin embargo, estos estudios no tienen una aplicación universal, ya que existen variaciones genéticas en las que la relación entre nutriente y genes no actúa bajo los mismos parámetros.

El aporte prometedor de esta modalidad de investigación en nutrición vislumbra nuevos retos para determinar qué genes están relacionados en los distintos procesos nutricionales. Una vez se consiga avanzar lo suficiente en este ámbito, se podrán precisar dietas en función de los requerimientos específicos de cada persona a partir de la información contenida en su genoma y potencialmente permitirá determinar una nutrición óptima para las poblaciones con características comunes, grupos particulares e individuos.

2.1 Polimorfismos (SNP) y mutaciones

De los 3 mil millones de pares de bases del ADN humano, el 99,9% de las secuencias de ADN son idénticas, sin embargo esas diferencias entre los distintos individuos tienen una elevada significación biológica⁽⁶⁶⁾ y son las que determinan las diferencias fenotípicas. Nuestro código genético es lo que nos hace ser, compartiendo genes y funciones, aunque cada uno de nosotros es único y diferente, lo cual se expresa por las mínimas variaciones genéticas existentes.

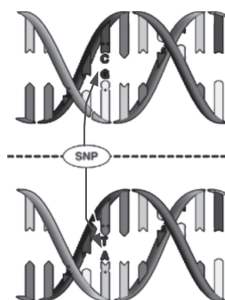


FIGURA 5 *Single Nucleotide Polymorphism (SNP).*

Fuente: David Hall (Wikipedia)

La forma más común de variabilidad genética son los **polimorfismos** de un solo nucleótido (**SNP** por sus siglas en inglés “Single Nucleotide Polymorphism”) que hacen referencia a la variación que afecta a un solo nucleótido en la secuencia de ADN entre los individuos de una población. Este tipo de variaciones debe darse al menos en un 1% de la población para considerarse como un SNP.

Sin embargo, generalmente también se consideran SNP los cambios en unos cuantos nucleótidos, además de pequeñas inserciones y deleciones, que incluyen pequeñas secuencias de nucleótidos que se repiten, pérdidas de bases o cambios de posición.

Existe una confusión a la hora de caracterizar las distintas variantes genéticas identificadas en los distintos estudios como **SNPs** o **mutaciones**. Las mutaciones implican algún cambio en el material genético, que puede ir desde un simple nucleótido a una pérdida importante del material genético, por tanto engloban también a los SNPs. Normalmente las mutaciones son consideradas patológicas o variaciones anormales, mientras que los SNP se pueden considerar variaciones normales en la secuencia del ADN entre unos individuos y otros. Se podría decir que la mayoría de los SNP proceden de mutaciones silentes, representando más del 90% de todas las variaciones genómicas humanas. Éstos aparecen cada 100 a 300 bases de promedio, estimándose que el genoma humano contiene sobre los 10 millones de SNPs.

Para evitar este tipo de confusiones, algunos autores utilizan el término “variante alélica” para referirse a la alteración de la secuencia normal de un gen sin tener en cuenta el número de nucleótidos alterados, su frecuencia ni su asociación fenotípica, refiriéndose a las variantes alélicas patológicas como mutaciones.

El desafío de la investigación actual parece encaminado a detectar esas **variantes alélicas** clave que pueden ser sensibles al efecto de un componente dietético determinado, alterando la respuesta metabólica de un individuo para determinar el impacto de su variación sobre salud y enfermedad.

Una parte importante del conocimiento actual que relaciona la ingesta dietética con el fenotipo y el riesgo de sufrir enfermedades deriva de estudios poblacionales basados en la **detección de un gen o variantes alélicas** y su interrelación con otros genes, nutrientes y la aparición de la enfermedad.

Esto ha llevado a la clasificación de las enfermedades, desde este punto de vista, como enfermedades **monogénicas**, cuando están determinadas por un solo gen (fenilcetonuria, intolerancia a la lactosa, enfermedad celiaca, hipercolesterolemia, etc.), o como **multifactoriales**, cuando su expresión está determinada por una combinación de varios genes y otros factores ambientales (enfermedades cardiovasculares, cáncer, osteoporosis, enfermedades neuronales, etc.).

Los resultados obtenidos en las enfermedades monogénicas parecen ser más convincentes que los relativos a las multifactoriales, ya que en principio, es más fácil la comprensión de las interacciones genéticas que determinan la expresión de esas enfermedades. Por otro lado, la mejoría en el entendimiento de las enfermedades monogénicas puede ayudar a avanzar en el campo de las interacciones más complejas entre varios genes y factores ambientales implicados en la expresión de enfermedades multifactoriales.

En cualquier caso, parece que esta clasificación es una simplificación de la realidad y todavía se está lejos de tener una comprensión plena de la situación. Las enfermedades monogénicas clásicas evidencian muchas diferencias entre individuos con la presencia del mismo gen, por lo que la interacción con otros genes, agentes modificadores, factores ambientales, etc., también parecen influir en distintas direcciones.

A pesar de esta simplificación teórica y el limitado número de estudios, las pruebas sobre las interacciones gen-dieta para enfermedades multifactoriales como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son abundantes y muy prometedoras. Los investigadores creen que a lo largo de esta década se conseguirá un alto grado de comprensión de estas interrelaciones, aunque parece indiscutible que para obtener datos aplicables a la población, éstos deben ser aún validados por datos científicos sólidos.

2.2 Metodología en las investigaciones⁽⁸³⁾

La mayor parte de los conocimientos actuales que relacionan la ingesta dietética con el riesgo de padecer enfermedades se extrae de estudios que normalmente no han tenido su réplica en estudios de seguimiento para afianzar los resultados. Esto puede haber generado cierta desconfianza por parte de la comunidad científica en cuanto a los prometedores beneficios que se le han otorgado a la genómica nutricional.

Esta situación hace de los **estudios epidemiológicos** una herramienta fundamental para proporcionar pruebas sólidas en las que apoyar las recomendaciones nutricionales personalizadas. En muchos casos, las pruebas experimentales deberían obtenerse a partir de ensayos aleatorios controlados, sin embargo, las limitaciones éticas y económicas a menudo restringen la investigación epidemiológica y abocan a la práctica de estudios no experimentales (observacionales).

Los estudios epidemiológicos están diseñados con el fin de encontrar asociaciones entre la exposición (causa) y la enfermedad (efecto) y están basados en el principio de que alterando la causa se altera el efecto.

Los estudios epidemiológicos se pueden dividir en dos categorías:

- Estudios observacionales (ecológicos, transversales, caso-control y estudios de cohorte).
- Estudios experimentales (ensayos clínicos y comunitarios).

Clasificación de los Estudios Epidemiológicos

Tipos de estudio		Asignación de la exposición	Nº de observaciones por individuo	Criterios de selección de la población	Temporalidad	Unidad de análisis
Observacionales	Ecológico	Fuera del control de la investigación	Longitudinal	Ninguno	Retrospectivo	Grupo
	Transversal		Transversal			
	Caso-Control		Longitudinal	Evento	Prospectivo Retrospectivo	Individuo
	Cohorte		Transversal			
Experimentales	Ensayo Clínico	Aleatoria	Longitudinal	Ninguno	Prospectivo	Individuo
	Ensayo Comunitarios	Por conveniencia				

TABLA 2 Características básicas de los distintos estudios epidemiológicos.⁽⁸²⁾

En la epidemiología nutricional, con frecuencia es utilizado el **análisis ecológico** que ha proporcionado resultados iniciales interesantes sobre la asociación entre el consumo de grasa y cáncer; sin embargo, la “*falacia ecológica*” es la principal limitación de estos estudios. En los estudios **transversales**, la exposición y la enfermedad se evalúan al mismo tiempo en los individuos seleccionados entre una población determinada. En los estudios **caso-control**, la información sobre la dieta se obtiene a partir de pacientes que sufren la enfermedad y se compara con los controles, obteniéndose información en menos tiempo pero con mayor nivel de error. Los estudios de **cohorte** prospectivos conforman el mejor diseño observacional. En este tipo de estudio, los genetistas identifican a un grupo de individuos y miden su grado de exposición a los factores dietéticos y a otros factores de riesgo notable.

Los **estudios experimentales** serían los ideales en este tipo de investigaciones, ya que las condiciones, incluido el grado de exposición del sujeto, son directamente controladas por los investigadores. Este control minimiza la posibilidad de confusión, un tipo de error que puede falsear los resultados y que se da con frecuencia en los estudios observacionales.

2.2.1 Puntos clave en la mejora de la calidad metodológica

Valoración dietética⁽³⁾

Una parte considerable de nuestros conocimientos que relacionan la ingesta dietética con los fenotipos y el riesgo de enfermedad deriva de estudios poblacionales que utilizan, en su mayor parte, cuestionarios dietéticos autoinformados. Los registros dietéticos, los cuestionarios relacionados con la historia dietética, los registros de 24 horas o los cuestionarios de frecuencia dietética (CFD) son los métodos más habituales para determinar ingestas dietéticas individuales.

Debido a la gran cantidad de variaciones de la ingesta dietética que se da en cada persona, algunos autores ponen en duda la utilidad de estos cuestionarios para estimar la ingesta habitual de un individuo. En cualquier caso, estudios recientes destacan la baja correlación de este método con otros que utilizan medidas de la ingesta más directas, tales como las que miden biomarcadores relevantes, las que analizan químicamente la verdadera ingesta a través de estudios metabólicos o los que utilizan registros dietéticos.

Biomarcadores

Para minimizar la falta de confianza que puede crear en el entorno científico la utilización de cuestionarios dietéticos para valorar la ingesta dietética en un individuo,

es necesario conseguir **medidas de la ingesta más fiables**, como las que miden los biomarcadores relevantes, los cuales analizan químicamente la verdadera ingesta a través de estudios metabólicos.

En estos momentos una parte importante de las investigaciones iniciales se basan en identificar **biomarcadores** de nutrientes aprovechando las nuevas técnicas analíticas y bioinformáticas disponibles. Este tipo de analitos dietéticos deben consistir en determinaciones bioquímicas en sangre, orina, grasa u otros tejidos relacionados con la ingesta. Esto supondría proporcionar mejores herramientas para el diseño experimental y para el conocimiento de la relación entre nutrición y salud.



FIGURA 6 *Biomarcadores.*

Fuente: www.psychnews.co.za

Los biomarcadores utilizados en estudios nutricionales deberían estar validados y reflejar un objetivo de salud en el futuro de tal manera que los consejos dietéticos pudieran ser efectivos a largo plazo. Cumplir con estos parámetros hace que existan bastantes limitaciones para encontrar biomarcadores que valoren la relación nutrición-salud y, por tanto, a veces para un mismo objetivo se requiere la utilización de varios biomarcadores y ser valorados independientemente en cada grupo de enfermedades relacionándolos con las funciones biológicas y con los riesgos de la enfermedad.

Actualmente los principales biomarcadores utilizados para este tipo de estudios son, en el caso de las enfermedades cardiovasculares, los relacionados con el colesterol (lipoproteínas LDL y HDL, triglicéridos, homocisteína y presión arterial). En los estudios sobre la relación entre la dieta y los procesos cancerosos parece existir una falta clara de biomarcadores válidos por su falta de predicción. En el caso de la osteoporosis, el único biomarcador que puede ser ampliamente aceptado es la densidad mineral de los huesos.⁽¹¹⁾

Bases de datos nutricionales

Otro punto a tener en cuenta en las metodologías de experimentación en nutrigenómica sería mejorar las **bases de datos** de composición nutricional utilizadas, teniendo en

cuenta que la manipulación de los alimentos, la forma de procesarlos y su preparación culinaria puede afectar de manera significativa al contenido nutritivo final de los alimentos, incluso la presencia de compuestos “no nutritivos” pero que sí son bioactivos (flavonoides, isoflavonas, carotenoides, etc.), dando lugar a la posible pérdida de información muy valiosa escondida tras componentes alimenticios menos conocidos.

ADN mitocondrial

Otros aspectos que deberán tenerse en cuenta en futuros diseños experimentales, serían las mutaciones del ADN mitocondrial que pueden tener un importante impacto sobre las enfermedades relacionadas con la edad, ya que la mayoría de los esfuerzos se centran en identificar solamente las variaciones genéticas del **ADN nuclear**.

Además, existen pequeñas modificaciones del genoma que no alteran la secuencia del ADN pero que pueden influir en la regulación de la expresión genética mediada por factores nutricionales. Estas modificaciones más conocidas son la **metilación del ADN** y la **remodelación de la cromatina**.

Variabilidad étnica

Se ha comprobado que existen ciertas variaciones genéticas propias de grupos étnicos que los predisponen a una mayor sensibilidad a ciertas pautas alimentarias y determinados factores ambientales, por lo que deben ser detectados estos marcadores genéticos étnicos específicos y deben ser tenidos en cuenta en los estudios nutrigenómicos para la prevención eficaz de las enfermedades crónicas.



FIGURA 7 *Variabilidad genética entre grupos étnicos.*

Fuente: Jane Ades, NHGRI. (www.genome.gov)

Nuevo enfoque metodológico

El nuevo enfoque en la metodología de la **investigación nutricional** ha pasado de la prevención de las deficiencias nutricionales hacia una prevención de las enfermedades

crónicas. Este hecho proporciona a los **estudios epidemiológicos experimentales** un valor fundamental para obtener pruebas en las que apoyar las recomendaciones dietéticas específicas para grupos o individuos.

Este nuevo enfoque debe integrar y tener en cuenta de manera conjunta, el estudio de los alimentos, pautas de alimentación, medición de biomarcadores o indicadores bioquímicos, nutrientes individuales, variantes alélicas, fenotipos, etc. Además de diseñar experimentos con muestras de población más grandes que las utilizadas hasta la fecha para enfermedades multifactoriales.

En la actualidad, existen algunos estudios, todavía en marcha, que integran la mayoría de estos parámetros para determinar la verdadera influencia de la dieta y la modulación dietética sobre las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico, como es el caso del estudio Framingham Heart.⁽¹²⁾

Este tipo de experimentación integradora generará una gran cantidad información compleja de analizar, lo que hará necesario compartir bases de datos entre múltiples grupos de investigación, creando consorcios internacionales, medidas de control de calidad experimental y validaciones más complejas que las utilizadas hasta la fecha en la investigación de la nutrición tradicional.

2.3 Implantación en la salud pública

A lo largo del tiempo y en muchos países se han ido implantado versiones simplificadas del concepto de nutrigenómica. Por ejemplo, en el caso de recién nacidos, se han diseñado programas de detección de defectos metabólicos congénitos para enfermedades monogénicas como la fenilcetonuria, galactosemia, etc. pudiendo prevenir los efectos mediante la correcta combinación de nutrientes.

La genómica nutricional se puede considerar un campo científico en rápido desarrollo con un **alto potencial** que podría cambiar en la salud pública la forma de establecer las recomendaciones dietéticas en el futuro.

La nutrigenómica puede establecer las bases para unas **recomendaciones dietéticas personalizadas** que tengan en cuenta la carga genética de cada individuo y los factores ambientales a los que esté expuesto. Esto supondrá tener un conocimiento de todos los polimorfismos “*informativos*” del individuo, de tal forma que se pueda predecir la predisposición genética futura a las enfermedades, facilitando la implantación de las adecuadas medidas preventivas de forma personalizada (consejos dietéticos, estilos de vida, alimentos funcionales para determinados perfiles genéticos, etc.) y una mejora general en la salud pública.

No obstante, todavía no queda muy claro en la práctica en que consistirá la nutrigenómica, si se tratará fundamentalmente de un consejo nutricional a partir de los resultados de un análisis genético en lugar de prescripciones farmacológicas, si su utilización será función de los **nutricionistas** o de la **medicina general**, que pacientes son candidatos para utilizar los servicios de la nutrigenómica, etc.



FIGURA 8 *Variabilidad genética entre grupos étnicos.*

Fuente: Jane Ades, NHGRI. (www.genome.gov)

2.4 Enfermedades monogénicas

En la nutrigenómica se definen las enfermedades **monogénicas** como aquellas en las que un único gen es necesario y suficiente para causar la enfermedad, de manera que el ambiente tiene poco o ningún efecto en la determinación del fenotipo. Se caracterizan por tener lugar cuando un único cambio o mutación en un gen determinado tiene un gran efecto sobre el fenotipo, presentando un patrón simple de causa y efecto. (Figura 26)

Sin embargo, es conveniente tener en cuenta que el concepto clásico de las enfermedades monogénicas es una simplificación de la realidad biológica. Esto se debe a que la mayoría de estas enfermedades implican a más de un gen, involucrando a genes próximos y que, en muchos casos, no se consideran las propias interrelaciones entre distintos genes.



FIGURA 9 *Enfermedades genéticas.*

Fuente: www.portaleureka.com

Por otro lado, existen evidencias que determinan la mayor influencia de los factores ambientales en la determinación de la expresión del fenotipo en estas enfermedades monogénicas, distorsionando la teoría inicial. Sin embargo, desde un punto de vista didáctico, es conveniente mantener este concepto.

En el caso de las enfermedades monogénicas influenciadas por la dieta, determinados componentes nutricionales tienen un papel determinante en el fenotipo final de enfermedades como la fenilcetonuria, la galactosemia, la intolerancia a la lactosa, la enfermedad celíaca y la hipercolesterolemia familiar. Por ello, las recomendaciones dietéticas se han utilizado tradicionalmente para prevenir el desarrollo de este tipo de enfermedades.

En algunos casos, aunque el componente genético está ampliamente reconocido, ni el gen responsable ni sus mutaciones han sido caracterizados completamente todavía, pero es evidente que la dieta influye de forma muy importante sobre su expresión fenotípica.⁽³⁾

2.4.1 Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) se debe a una alteración genética que produce un trastorno en el metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o “*colesterol malo*” debido a la existencia de múltiples mutaciones en el **gen LDLR**, localizado en el cromosoma 19. Este trastorno produce una menor síntesis del receptor de LDL provocando una reducción en la capacidad de las células del hígado para retirar las LDL que transportan el colesterol y por tanto una elevación de los niveles en sangre (entre 290 y 500 miligramos por decilitro, cuando lo normal es no superar los 240).

Esos altos índices se dan generalmente desde el nacimiento y acaban provocando graves problemas en un elevado porcentaje de individuos. Más del 50% de las personas con la mutación HF manifiesta enfermedades cardiovasculares (ECV), sobre todo infartos, anginas de pecho y cardiopatías isquémicas (CI) en edades prematuras (antes de los 55 años).

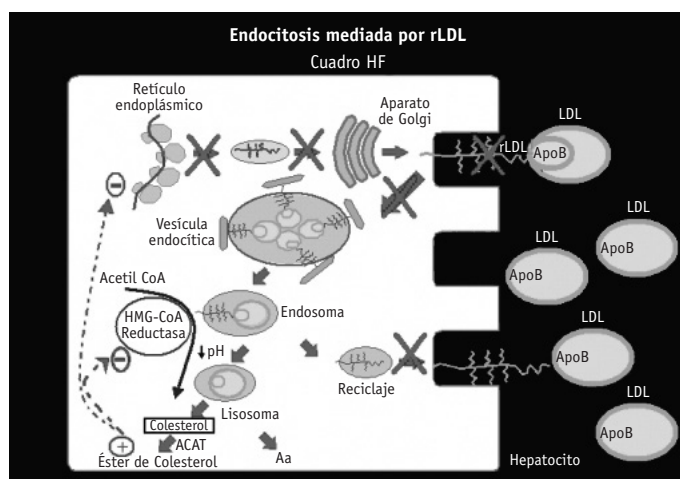


FIGURA 10 *Proceso metabólico debido al gen mutado que codifica la proteína del receptor de LDL (rLDL)*

Fuente: Fundación Hipercolesterolemia Familiar (www.cholesterolfamiliar.com)

Aparte de la elevación de los niveles del colesterol, pueden existir otros síntomas como la presencia de xantomas, depósitos de colesterol en los tendones del dorso de la mano, en el tendón de aquiles o menos frecuentemente en codos, rodillas o párpados. Sin embargo, estos últimos síntomas sólo afectan a una tercera parte de los enfermos y suelen aparecer en edades avanzadas.⁽¹³⁾

La mayoría de las personas tienen dos genes HF normales procedentes de su vía paterna y materna. Sin embargo, una de cada 500 personas, aproximadamente, tiene una mutación en uno de los dos. Éstos son los pacientes de hipercolesterolemia familiar, ya que un solo gen normal no basta para hacer la suficiente cantidad de receptor LDL.

Cuando ambos padres tienen uno de los genes defectuoso, una cuarta parte de sus hijos, en promedio, hereda los dos genes mutantes. Esta situación agrava el pronóstico de esta enfermedad, aunque esto ocurre en una persona de cada millón.

Estas probabilidades hacen que se estime que en España podrían existir unas 80.000 personas con la mutación HF, diferenciándolas de las que tienen el colesterol alto por causas relacionadas con los hábitos, la dieta y una variedad de factores genéticos mucho más complejos e indirectos, que pueden afectar según varias estimaciones a más de cuatro millones de personas en España.

Aunque la HF es un trastorno genético, la alimentación sigue siendo la base del tratamiento, especialmente en los niños. En estos pacientes las modificaciones dietéticas en etapas tempranas consiguen reducir en un 15-25% las concentraciones de colesterol LDL. A diferencia de los casos sin la mutación HF, estos pacientes normalmente responden mal a los tratamientos basados en una dieta baja en grasas. Sin embargo, medidas como el control del peso corporal, la supresión del tabaco, y las medidas dietéticas englobadas en el concepto de *alimentación mediterránea*, son importantes ya que además de la reducción en el colesterol, tienen otros efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, evitando la formación prematura de placas de ateroma.

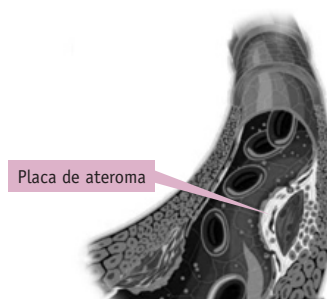


FIGURA 11 *Placa de ateroma.*

Fuente: Estudio de Granero y Lubetkin. Universidad Nacional de Río Cuarto.

A pesar de todo, la mayoría de las personas requiere tratamiento con fármacos, puesto que necesitan que las reducciones de colesterol lleguen en torno al 40-50%. El grupo de fármacos suministrados es el de las estatinas, de las cuales se requieren dosis medias o altas, o bien tratamiento combinado con otros fármacos como las resinas, para conseguir el objetivo en los niveles de LDL. Un diagnóstico precoz, junto con una dieta y tratamientos adecuados suelen recuperar una expectativa de vida similar al resto de la población.

Actualmente, se conocen más de 850 mutaciones a lo largo de todo el gen del LDLR en individuos con hipercolesterolemia familiar procedentes de diversas poblaciones.

Cuando una población se encuentra aislada geográfica o culturalmente, o cuando una gran proporción de individuos se encuentran emparentados por descender de antecesores comunes a causa de la migración, podrán existir una o muy pocas mutaciones en un grupo amplio de población. Sin embargo, en otros países como España, donde la población es más heterogénea desde el punto de vista genético, el número de mutaciones suele ser mucho mayor. Actualmente se han reconocido más de 180 mutaciones distintas causantes de HF en España, lo que dificulta bastante los análisis genéticos preventivos y su implantación en la salud pública.⁽¹⁴⁾

Se han desarrollado algunas innovaciones tecnológicas para facilitar el diagnóstico precoz de esta enfermedad, como es el caso de un biochip denominado *Lipochip*[®] que ha sido diseñado y desarrollado por Lácer S.A. con el soporte tecnológico de Progenika-Biopharma, gracias a la actividad investigadora y al conocimiento generado por la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar y el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Zaragoza. Este sistema, con la ayuda de herramientas bioinformáticas, es capaz de proporcionar un diagnóstico precoz de la enfermedad, al detectar si el paciente es portador de alguna de las mutaciones características de la HF sólo con una muestra de sangre del paciente. De esta forma se podrá diagnosticar la patología a personas jóvenes que todavía no hayan desarrollado ninguno de los síntomas clínicos y evitar que padezcan una enfermedad cardiovascular prematura.

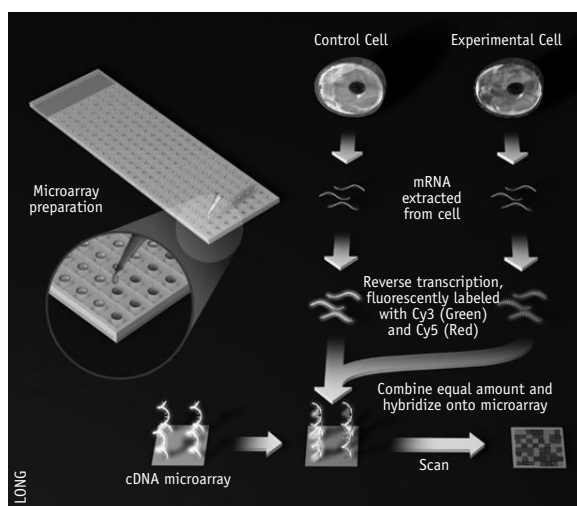


FIGURA 12 *Esquema de funcionamiento del Lipochip[®].*

A continuación se ha realizado una recopilación bibliográfica en forma de tabla de los genes y polimorfismos involucrados en la HF, junto con las patologías y la dieta recomendada.

Gen	Cromosoma	Mutación	Nombre	Patología	Dieta
LDLR	19	180 mutaciones en España		El colesterol no puede entrar a las células mediado por el receptor, permaneciendo en el torrente sanguíneo, por lo que se deposita en las paredes arteriales	Mala respuesta a dietas bajas en grasa. Control de peso y medicación
APO B		Apo B3500 (Sustitución de A por G en la posición 3500)	Apo B Defectuosa Familiar (BDF)	Reducción de la capacidad de la apo B para unirse al receptor del LDL hasta en un 30%	La dieta, especialmente el contenido en grasa saturada, explica hasta un 20% de la concentración de c-LDL
ABCG5	2		Sitosterolemia	Proteína con menor capacidad de excretar esteroides hacia el intestino una vez absorbidos por las células intestinales (enterocitos) aumentando la absorción del sitosterol. La mutación de estas proteínas que actúan como transportadores específicos de los esteroides vegetales, que provoca la absorción de cantidades masivas de los mismos. Provoca una aterosclerosis precoz	
ABCG8					
PCSK9	1		Hipercolesterolemia asociada a la Mutación PCSK9	Expresa una enzima que controla el número de receptores LDL que recubren la superficie de las células del hígado. Estos receptores LDL se unen al LDL y lo eliminan de la sangre. Niveles elevados de expresión del PCSK9 tienden a elevar las concentraciones en sangre de LDL	El tratamiento se realiza con restricción dietética con menos de 30% de grasas y drástica disminución de las grasas de origen vegetal, asociado a tratamiento farmacológico con resinas de intercambio aniónico; las estatinas no resultan útiles para el tratamiento de estos pacientes
ARH			Hipercolesterolemia autosómica recesiva	Expresión de una proteína implicada en la endocitosis del receptor del LDL	
CYP7A1	8	rs8192875 rs8192874	Hipercolesterolemia asociada a la Mutación CYP7A1	El gen codifica una enzima que cataliza la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol. Una reducción de esta enzima reduce los receptores del LDL del hígado aumentando el LDL en sangre y un acúmulo del colesterol en el hígado	

TABLA 3 Recopilación de los genes más relevantes referenciados científicamente en la hipercolesterolemia familiar.

2.4.2 Fenilcetonuria

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad genética de herencia, considerada como un modelo monogénico, debida a una alteración del **gen PAH** que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAOH) y que se encuentra presente en las células del hígado. Esta enzima es responsable de la hidroxilación del aminoácido fenilalanina en la reacción que da lugar a la tirosina en presencia de un cofactor (tetrahidrobiopterina o BH_4), alterando a su vez la fabricación de mielina (sustancia que recubre los nervios) y destruyendo las conexiones neuronales, lo que dificulta la comunicación entre neuronas, imprescindible para el desarrollo del sistema nervioso. (Figura 14)

Por ello, el defecto o falta de alguno de estos compuestos determina un incremento de la concentración sanguínea de fenilalanina al impedirse su transformación en tirosina. Ante este exceso, el organismo intenta metabolizarlo aumentando la transaminación de la fenilalanina como vía metabólica alternativa, acumulándose en los tejidos, sangre y orina los metabolitos: fenilpiruvato, fenilactato y fenilacetato que son neurotóxicos.

Estos altos niveles de metabolitos tóxicos están implicados en el daño neurológico que conduce a retardo mental, en los bebés en los que no se ha detectado a tiempo, además de otras respuestas patológicas como crisis convulsivas y anomalías posturales, cuadros psicóticos de tipo autista, eczema facial, etc. Por lo general, el desarrollo físico de estos niños es normal, aunque existe cierta tendencia a presentar cabellos y piel más claros que el de sus hermanos, debido a la deficiencia en mielina y a desarrollar un olor característico.

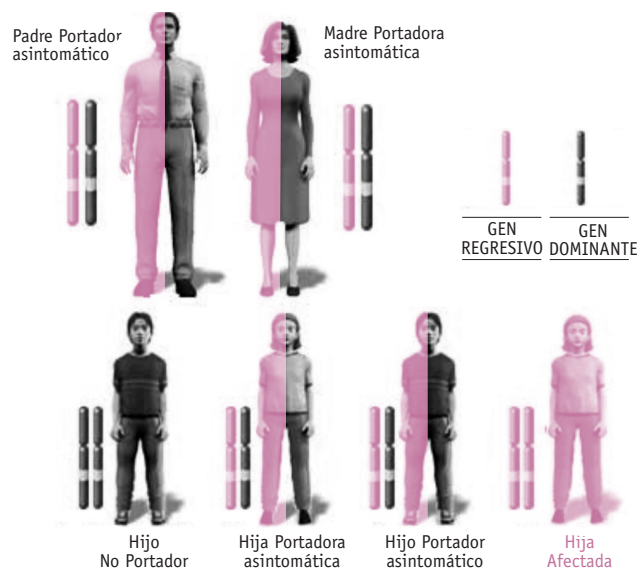


FIGURA 13 Herencia autosómica recesiva (PKU).

Fuente: Fundación Mayo para la investigación y educación médica. (www.mayoclinic.com).

Se trata, por tanto, de una enfermedad hereditaria con un tipo de herencia autosómica recesiva, es decir, que los progenitores son portadores de un error en la información genética (mutación). La condición de portador implica un estado de normalidad. Sin embargo, cuando ambos progenitores son portadores, existe la probabilidad de un 25% de tener un hijo que manifieste la enfermedad, 50% de tener un hijo portador de la mutación y un 25% de tener un hijo no portador.

La fenilcetonuria tiene una incidencia de 1 cada 10.000 recién nacidos vivos aunque hay variación según la zona geográfica y la raza.

Actualmente, la detección de esta deficiencia se realiza mediante la técnica de Guthrie, que es la prueba que se utiliza para determinar esta enfermedad. Consiste en la detección de la fenilalanina mediante la inhibición que el metabolito β -2-tienialanina, derivado de la fenilalanina, produce sobre el crecimiento del *Bacillus subtilis* (cepa ATCC 60.51), obteniéndose una sensibilidad y una especificidad cercanas al 99%.

El defecto en la síntesis de FAOH se debe a una anomalía génica localizada en el cromosoma 12, habiéndose descrito más de 400 alteraciones distintas del **gen PAH**, además de existir también formas de la enfermedad con déficit parciales. Según la mutación o mutaciones que tengan, el paciente puede presentar una forma más leve o una forma más severa de la enfermedad. Todas las variantes alélicas están recogidas en una base de datos pública, mantenida y actualizada por el Prof. C. R. Scriver y colaboradores del McGill Hospital, Montreal, Canadá en la dirección web: www.pahdb.mcgill.ca

Existen otras variantes genéticas en los procesos de metabolización de la fenilalanina, pero que representan un porcentaje de casos mucho menor. Se debe sobre todo a desórdenes en el metabolismo del cofactor BH_4 . Estas deficiencias son raras y constituyen el 1-3% de los casos de PKU. Los pacientes con esta deficiencia requieren diferente terapia y tienen un pronóstico más grave que las deficiencias en FAOH.

Estas otras variantes menos frecuentes se desarrollan porque la actividad de la enzima FAOH depende de la presencia del cofactor tetrahidrobiopterina (BH_4) y del oxígeno como cosustrato. A su vez la BH_4 es regenerada para su reutilización gracias a la enzima dihidropteridina reductasa (DHPR). En este punto, se han descrito deficiencias en los genes que expresan la DHPR o en las enzimas implicadas en la biosíntesis y reciclaje del cofactor BH_4 . (Figura 14)

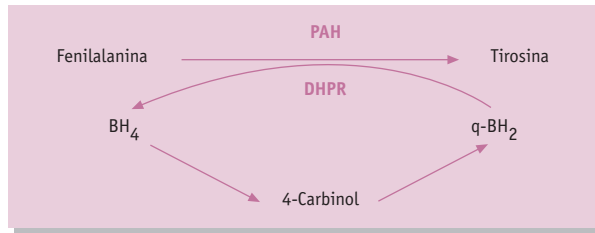


FIGURA 14 *Simplificación del proceso metabólico implicado en la PKU.*

A continuación se ha realizado una recopilación bibliográfica en forma de tabla de los genes y polimorfismos involucrados en la PKU, junto con las patologías y la dieta recomendada.

<i>Gen</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Mutación</i>	<i>Nombre</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>Deficiencia</i>	<i>Dieta</i>
PAH (q22-q24.1)	12	IVS10nt-11g>a (Predominante en la zona mediterránea)	PKU clásica o de Tipo I	60%	Nula síntesis de fenilalanina hidroxilasa FAOH	Restricción de Fenilalanina en la dieta
			Hiperfenilalaninemia moderada Tipo II		Baja síntesis de fenilalanina hidroxilasa FAOH (<5%)	Restricción de Fenilalanina en la dieta
		Ivs10nt546 (Mayoritario en población turca)	Hiperfenilalaninemia benigna Tipo III		Baja síntesis de fenilalanina hidroxilasa FAOH (>5%)	Sin restricción salvo en casos concretos
DHPR (p15.1-p16.1)	4		Hiperfenilalaninemia atípica o deficiencia en DHPR	3%	Inadecuada síntesis del cofactor Tetrahidrobiopterina (BH4) por deficiencia de la enzima DHPR	Restricción de Fenilalanina en la dieta + aporte de los precursores de los metabolitos deficitarios (L-dopa ó 5-hidroxitriptofano unido a ácido fólico)
GTPCH (q11)	14			1%	Deficiencia en la síntesis de BH4 por una alteración en el gen de la enzima PPH4S que lo regula	Restricción de Fenilalanina en la dieta + aporte de los precursores de los metabolitos deficitarios (BH4)

TABLA 4 *Recopilación de los genes más relevantes referenciados científicamente involucrados en la fenilcetonuria.*

Diagnóstico

Normalmente esta mutación se detecta en los primeros días de vida de manera que se puede prevenir los síntomas antes de su aparición. Es posible prevenir el retraso mental comenzando a tratar al bebé con una dieta especial baja en fenilalanina dentro de los primeros 7 a 10 días. Posteriormente, se deben realizar controles regulares mediante análisis de sangre para comprobar esos niveles. En el caso de los bebés, las pruebas pueden realizarse semanalmente durante el primer año y luego una o dos veces al mes durante la niñez.

Dieta

La PKU es uno de los principales modelos de enfermedad monogénica con una evidente relación nutriente-gen y de las primeras que se pueden beneficiar de la nutrigenómica.

Una vez detectada la alteración genética que puede expresar el fenotipo de la enfermedad, el control dietético es la **principal herramienta terapéutica** para contrarrestar los síntomas de la PKU. La estrategia consiste en reducir los niveles de consumo de la fenilalanina para cubrir las mínimas necesidades para los procesos de crecimiento y reparación de tejidos.

Estos individuos deben seguir una dieta restringida durante la niñez, la adolescencia y posiblemente durante toda la vida, aunque es posible flexibilizar un poco la dieta en algunos casos con el avance de la edad. Al comienzo, se alimenta al bebé utilizando una fórmula especial que contiene proteínas, pero sin fenilalanina. Sólo se le administra leche materna o fórmula normal para bebés en pequeñas cantidades, para no darle más fenilalanina de la que es capaz de tolerar. Más tarde se añaden a su dieta ciertas verduras, frutas, algunos cereales y pastas, pero nunca se puede alimentar con leche normal, queso, huevos, carne, pescado ni otros alimentos de alto contenido proteico.

2.4.3 Galactosemia

La galactosemia clásica es una enfermedad hereditaria considerada como un error innato del metabolismo de los carbohidratos que afecta la capacidad del organismo para degradar la galactosa y convertirla en glucosa. La galactosa es un monosacárido que se obtiene en el intestino por medio de la acción de la enzima lactasa al actuar sobre la lactosa, en esta reacción aparecen glucosa y galactosa, siendo éstas transportadas hacia el organismo a través de la pared intestinal. Normalmente la lactosa proviene de la leche, incluida la humana.

El proceso de degradación de la galactosa se produce en el hígado donde se convierte en glucosa mediante tres reacciones enzimáticas consecutivas, controladas por diferentes enzimas (Galactoquinasa, Galactosa-1-fosfato-Uridil Transferasa y UDP galactosa-4-epimerasa). El metabolismo de los carbohidratos como la galactosa es crítico para la producción de energía celular, modificación de las glucoproteínas y glucolípidos celulares y el normal desarrollo del ser humano.

La existencia de anomalías genéticas en la expresión de alguna de estas tres enzimas (Figura 15) provoca su déficit y la alteración del equilibrio metabólico por lo que se produce una acumulación de galactosa y sus metabolitos en sangre y tejidos, apareciendo los signos clínicos durante los primeros días de vida.

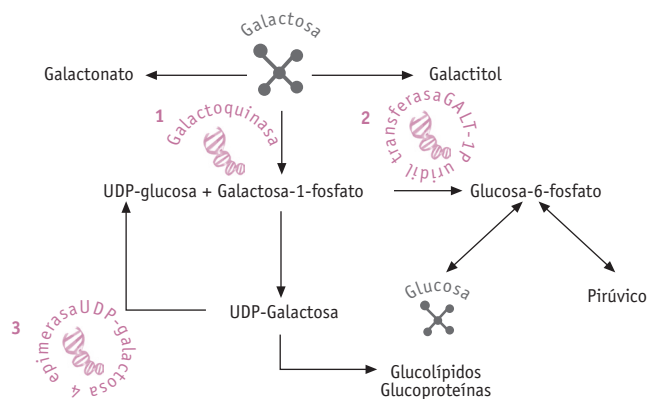


FIGURA 15 Principales vías del metabolismo de la galactosa.

La alteración genética que controla la expresión de alguna de estas tres enzimas da lugar a diferentes sintomatologías:

1. La alteración o déficit de galactoquinasa (enzima **GALK**), enzima que determina la fosforilación de la galactosa a galactosa-1-fosfato, produciendo cataratas congénitas.
2. La alteración o déficit de Galactosa-1-Fosfato Uridil Transferasa (enzima **GALT**), que produce la llamada galactosemia clásica.
3. La alteración o déficit de UDP galactosa-4-epimerasa (enzima **GALE**), que es responsable de catalizar la interconversión de UDP-glucosa y UDP-galactosa, dando lugar a una compleja forma de galactosemia, llamada galactosemia por déficit de epimerasa, siendo la más rara de todas y de la que se han descrito casos aislados.

Las deficiencias de estas enzimas hace que el organismo se vuelva incapaz de utilizar la galactosa, generando acumulación de galactosa-1-fosfato, lo que ocasiona altos niveles

de este metabolito en sangre y orina, causando lesiones a varios sistemas corporales. Como resultado se pueden producir lesiones en el hígado, sistema nervioso central, órganos a nivel intestinal, riñón y ovario.

Los síntomas suelen empezar unos días o semanas después del nacimiento, normalmente aparecen entre la segunda y tercera semana de vida con una severa disfunción del hígado. El niño rechaza la lactancia, sea ésta artificial o materna, presenta vómitos, signos de malnutrición y retraso en el crecimiento.

Las alteraciones que produce la galactosemia clásica se definen por tres síntomas típicos: **cataratas** (opacidad del cristalino), **retraso mental** y **alteración hepato-renal**, que puede llegar al grado máximo de cirrosis. La catarata se forma debido a que la galactosa libre dentro del cristalino puede ser metabolizada después en galactitol, el cual establece un gradiente osmótico que hace penetrar líquido en el cristalino, desnaturalizando y precipitando la proteína lenticular y finalmente formando las cataratas. Este tipo de alteraciones suele evolucionar y producir ceguera precoz.

Por otro lado, parece que el daño a otros órganos principalmente cerebro, hígado y riñón es el resultado de la toxicidad intracelular de la galactosa-1-fosfato, la cual se acumula en las neuronas, en las células hepáticas y en las células de los túbulos renales. Como resultado aparecen retraso mental, cirrosis y alteraciones hepato-renales.

Pueden presentarse también otras manifestaciones clínicas de severidad variable: letargia (sueño patológico y profundo), convulsiones y sepsis (infección o contaminación generalizada). En los casos más severos, la enfermedad puede llegar a ser mortal. La frecuencia de la galactosemia se estima en 1 caso por cada 60.000 nacimientos.

Gen GALT⁽²⁾

La causa de la galactosemia clásica es como ya se ha comentado un trastorno enzimático de la GALT. Esta enzima, se regula mediante un gen, identificado en el cromosoma 9, pero no todas las personas con déficit de GALT, padecen la enfermedad.

La GALT es una enzima polimórfica, por lo que la enfermedad muestra una gran heterogeneidad alélica, tanto que se han descrito más de 165 alteraciones genéticas en 24 poblaciones y diferentes etnias y países. Entre todas las mutaciones conocidas, las más frecuentes en las poblaciones europeas y que producen un cuadro severo de la enfermedad son las conocidas como **Q188R**, que según las estimaciones suponen el 60-70% de todas las mutaciones, presentándose en 1 de cada 40.000 nacidos vivos de raza blanca, pero con gran variación en función de las poblaciones.

Otras de las mutaciones más frecuentes relacionadas con cuadros clínicos similares son **K285N** (predominante en poblaciones del este y centro de Europa) y la **S135L** o variante negra (predominante en raza negra) en distintas combinaciones tanto en homocigotos como en heterocigotos.

En un estudio realizado en Alemania se encontró la combinación de las mutaciones **G212X** (exón 7) y la **E340X** (exón 10) en dos pacientes de sexo masculino, de 28 años de edad respectivamente, ambos con un retraso mental severo.⁽¹⁵⁾ Recientemente en un diagnóstico neonatal realizado en Austria se hallaron cuatro nuevas mutaciones para la galactosemia clásica: M129T, L342I, Q9H y A46fs del CAGCT.⁽¹⁶⁾ En un programa de tamizaje neonatal realizado en Texas, tres nuevas mutaciones fueron detectadas T23A, Q207X y A345D y se demostró que la mutación IVS2-2A->G es probablemente típica de los hispanos, la S135L prevaleció en la población negra y la mutación K285N estuvo presente solamente en la población blanca.⁽¹⁷⁾

Otra variante común, llamada variante **Duarte 1 y 2**, sólo muestra una actividad enzimática disminuida aproximadamente en un 25-50%, según los distintos fenotipos. Esta variante de la galactosemia suele asociarse a la mutación **N314D** y por lo general se manifiesta con una sintomatología menos severa y de comienzo tardío.

Además existen otras tres variantes menos habituales dentro de la galactosemia clásica: Los Ángeles, Indiana y Rennes cada una de las cuales representa un trastorno genético diferente y puede o no originar la enfermedad clínica, según el grado de actividad residual que presente la enzima GALT.

Toda esta heterogeneidad genética contribuye indiscutiblemente a la gran diversidad fenotípica observada y la complicación de su definición genética.

Gen **GALK1**⁽¹⁾

La Galactoquinasa (GALK) es la enzima responsable de catalizar el primer paso del metabolismo de la galactosa, lo que produce que un déficit en esta enzima impida la fosforilación de galactosa a galactosa 1-fosfato (Figura 15). Esta situación puede dar como resultado un acúmulo de galactosa no metabolizada, por lo que se producen elevadas cantidades del alcohol galactitol y ácido galactónico por vías metabólicas secundarias y va a ser precisamente el galactitol el metabolito responsable de la formación de cataratas a muy temprana edad por acumulación en el cristalino del ojo y desnaturalización de las proteínas.

Normalmente, la deficiencia de esta enzima no supone para los enfermos otras consecuencias más severas.

La enzima GALK es expresada por el **gen GALK1**, el cual ha sido localizado en el cromosoma 17, heredándose en forma autosómica recesiva, por lo que los padres y hermanos heterocigotos pueden tener valores reducidos de la enzima pero sin manifestaciones de la enfermedad (portadores). Actualmente se han identificado más de **20 mutaciones** que producen trastornos similares, siendo mayor su incidencia en etnias procedentes de países de los Balcanes, etnias gitanas y afro-americanas ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾, encontrándose en torno a 1 de cada 153.000 nacimientos.

Se ha detectado otro gen denominado GK2 que se encuentra en el cromosoma 15 y que expresa una enzima similar a la galactoquinasa (29% de homología) y cuyo patrón de actuación como enzima del metabolismo de la galactosa no está del todo definido aunque su función se localiza, a diferencia de la GALK1, de forma generalizada en órganos distintos al hígado.

Diagnóstico por Gen Galk1

Existen indicios positivos de la enfermedad al encontrar galactosa en sangre u orina, siempre que el niño haya consumido leche antes de realizar el examen. Se puede encontrar además galactitol y glucosa. En toda persona con cataratas nucleares se debe descartar este defecto enzimático. El diagnóstico se confirma midiendo la actividad de galactoquinasa en sangre, glóbulos rojos, hígado o fibroblastos.

Gen GALE⁽³⁾

Este gen controla la expresión de la enzima UDP Galactosa-epimerasa (GALE), localizado en el cromosoma 1 y responsable de catalizar la interconversión entre UDP-glucosa y UDP-galactosa en el metabolismo de la galactosa. (Figura 15)

La deficiencia de esta enzima da lugar a la denominada galactosemia por deficiencia de epimerasa que puede ser considerada tanto en forma **benigna** como **severa**.

En la forma severa se produce una deficiencia de la enzima GALE de manera generalizada en todos los tejidos, siendo muy rara su incidencia aunque se han detectado varios casos, apareciendo síntomas clínicos como un aumento del tamaño del hígado, debilitamiento muscular, vómitos, diarreas, pérdida de peso e ictericia, además de casos de bajo crecimiento y dificultades de aprendizaje.

La forma benigna es más frecuente, restringiéndose la deficiencia de la enzima únicamente a las células sanguíneas, produciéndose como consecuencia un aumento de los niveles de metabolitos de la galactosa en sangre. Esta forma benigna normalmente no aparece asociada a manifestaciones clínicas, siendo normal la actividad de las otras dos enzimas GALK y GALT. ⁽²⁰⁾

La frecuencia de nacimientos de este tipo de mutaciones en el gen GALE es diferente dependiendo de las etnias de procedencia, siendo de forma general frecuencias de aparición entorno a 1 de cada 10.000 nacidos en etnias africanas y 1 de cada 23.000 en población japonesa.

Alguna de las mutaciones que aparecen con mayor frecuencia y que se asocian a la galactosemia son: **V94M** y **G90E** relacionadas con la **forma severa** ya que producen baja actividad de la enzima UDP galactosa-4-epimerasa. Por otro lado, se han detectado las mutaciones **D103G** y **L313M** relacionadas con la **forma benigna**, produciendo una enzima con media/alta actividad. Otras mutaciones menos frecuentes relacionadas con formas benignas de la galactosemia por deficiencia de la epimerasa y propias de etnias específicas son N34S, G90E, L183P, K257R, G319E.⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

Gen	Cromosoma	Mutación	Nombre	Prevalencia	Deficiencia	Síntomas	Dieta
GALT (p11-22)	9	Q188R (Predominante en la raza blanca europea)	Galactosemia clásica	40-60%	Nula síntesis de la enzima GALT	<ul style="list-style-type: none">Retardo mental.Trastornos del crecimiento.Trastornos hepáticos.Ciclos menstruales irregulares.Catarata congénita.	<ul style="list-style-type: none">Restricción de lactosa y galactosa en la dieta (leche y derivados) y en los medicamentos.Se permiten alimentos con contenido de galactosa inferior a 5 mg por 100 gr de alimento.
		K285N (Predominante en razas de Europa central y del este)		4%			
		S135L (Predominante en la raza afroamericana)	Galactosemia clásica variante negra	3%			
		L195P		1%			
GALK1 (q21-22)	17	N314D Variante Duarte (Predominante en raza negra)	Galactosemia Duarte	20%	Disminución en un 25-50% de la síntesis de la enzima GALT	Síntomas menos severos que la galactosemia clásica y de aparición más tardía.	<ul style="list-style-type: none">Disminución y control de lactosa y galactosa en la dieta.Consumo de alimentos que contengan hasta 20 mg de galactosa por 100 grs de alimento.
		P28T (Predominante en poblaciones gitanas europeas)		5%	Deficiencia en la síntesis de la enzima GALK	<ul style="list-style-type: none">Desarrollo de cataratas por acumulación de galactitol en el cristalino.Sin manifestaciones severas en el neonato.	<ul style="list-style-type: none">Disminución y control de lactosa y galactosa en la dieta.Se toleran pequeñas cantidades de galactosa proveniente de verduras y leguminosas.
GALE (p36)	1	V94M	Galactosemia severa por deficiencia de epimerasa «Generalized»	1%	Deficiente actividad (<10%) de la enzima GALE de forma generalizada en todos los tejidos	<ul style="list-style-type: none">Bajo crecimiento y dificultades de aprendizaje, cataratas.Pueden aparecer síntomas como el aumento del tamaño del hígado, debilitamiento muscular, vómitos, diarreas, pérdida de peso, ictericia. (Síntomas similares a la galactosemia clásica).	<ul style="list-style-type: none">Restricción de lactosa y galactosa en la dieta (leche y derivados) y en los medicamentos.Se permiten alimentos con contenido de galactosa inferior a 5 mg por 100 gr de alimento.
		G90E (Predominante en poblaciones asiáticas)					
		L313M					
		D103G					
		K257R (Predominante en poblaciones afroamericanas)	Galactosemia benigna por deficiencia de epimerasa «Peripheral»		Media/Alta actividad (>80%) de la enzima GALE restringido solo a células sanguíneas	Sin manifestaciones clínicas.	Sin restricciones de la dieta.
		G319E					
		L183P					
		N345					

TABLA 5
 Recopilación de los genes más relevantes referenciados en la bibliografía científica involucrados en la galactosemia.

Diagnóstico General

El diagnóstico precoz y el tratamiento de esta enfermedad es absolutamente necesario para evitar las lesiones que origina. Normalmente se presentan niveles elevados de galactosa en orina, pero pueden ser normales por otras causas como vómitos, escasa ingesta o con alimentación con suero glucosado.

Los niveles de galactitol están igualmente elevados en plasma y orina en estos enfermos. La excreción urinaria de galactitol es un buen indicador de la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico de confirmación es la demostración de una ausencia o déficit de la enzima GALT a nivel de los eritrocitos (glóbulos rojos de la sangre). El pronóstico cuando la galactosemia es benigna o transitoria es casi siempre favorable, pero los pacientes deben seguir, al menos durante un año, una dieta restrictiva para vigilar la posible aparición de complicaciones hepáticas a largo plazo que ocurren en aproximadamente un 6% de los casos.

Dieta⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

La dieta para este tipo de defectos metabólicos es el suministro de alimentos libres de galactosa, sin leche ni productos lácteos, con la que se normalizan los síntomas agudos, evitando la formación de cataratas. Las complicaciones a largo plazo, como el déficit intelectual y el fracaso ovárico suelen permanecer en la mayoría de los pacientes.

Se debe evitar la lactancia materna sustituyéndola por formulas especiales sin lactosa/galactosa que son bien toleradas o suministrando a una edad más avanzada sustitutos como la leche de soja, que aunque contiene galactosa, va unida a polisacáridos que dificultan su liberación.

Esta dieta debe instaurarse antes del primer mes de vida y mantenerse indefinidamente o como mínimo hasta que se haya alcanzado un desarrollo físico y neurológico adecuado.

En el caso de la deficiencia en la enzima **galactoquinasa (GALK)**, las dietas pueden contener pequeñas cantidades de galactosa proveniente de frutas, verduras y leguminosas, ya que pueden ser toleradas. Al existir galactosa en esta dieta, es conveniente realizar controles, con el fin de adecuar la dieta a la evolución clínica del paciente. Se deben evaluar galactosa y galactitol urinario periódicamente, revisando la dieta, si es necesario, para limitar o excluir alimentos que contengan pequeñas cantidades de galactosa.

2.4.4 Intolerancia a la lactosa

La intolerancia a la lactosa es otra de las enfermedades que se encuentra dentro del grupo de errores innatos del metabolismo. Se caracteriza por la incapacidad para digerir la lactosa (un tipo de azúcar que se encuentra en la leche y otros productos lácteos).



FIGURA 16 *Intolerancia a productos lácteos.*

Fuente: Kate Powers/GettyImages

En la mayoría de los humanos, la capacidad de digerir la lactosa disminuye rápidamente tras el período de lactancia (intolerancia a la lactosa primaria). Esto se debe a una reducción de la enzima *lactasa floracin hidrolasa* (LPH) que es la responsable de la hidrólisis de la lactosa a glucosa y galactosa, azúcares que son fácilmente absorbidos en el intestino. Sin embargo, algunos individuos, generalmente descendientes de poblaciones que han practicado tradicionalmente la ganadería, mantienen la capacidad para digerir la lactosa cuando son adultos.

La LPH es una proteína producida en el intestino delgado y su mayor concentración se encuentra en las células de la mucosa intestinal. Los recién nacidos disponen de una alta capacidad de síntesis de lactasa para digerir la leche materna. Sin embargo, en la historia evolutiva del hombre se ha producido una disminución natural de la producción de lactasa en su etapa de crecimiento debido a que tras el destete el consumo de leche era generalmente muy bajo o nulo. La disminución en la producción de lactasa comienza a partir de los 2-5 años hasta llegar aproximadamente hasta el 10% de la producción original cuando se llega a la edad adulta.

Los pacientes con **intolerancia a la lactosa o hipolactasia** (ya que el déficit de lactasa no suele ser completo) que ingieren productos lácteos pueden desarrollar síntomas diversos, ya que la lactosa no digerida que llega al colon es fermentada por las bacterias entéricas, produciendo hidrógeno y ácidos grasos de cadena corta que pueden causar trastornos gástricos desde los más típicos (dolor y distensión

abdominal, flatulencia, diarrea) hasta otros muy variados como náuseas, vómitos, dolor de cabeza, falta de concentración, cansancio severo, dolores musculares y de articulaciones, etc. Éstos comienzan de 30 minutos a 2 horas después de comer o beber alimentos que contienen lactosa, con una intensidad proporcional a la cantidad de lactosa ingerida.

Sólo mantienen la actividad de la lactasa algunos adultos del norte de Europa y algunos lugares del mediterráneo por herencia genética. Por tanto, las personas que forman parte de culturas en las cuales el consumo de leche y de productos lácteos en los adultos no se ha abandonado por su cultura gastronómica, tienen menos probabilidades de sufrir intolerancia a la lactosa que aquellos pertenecientes a pueblos en donde el consumo de productos lácteos comenzó más recientemente por el desarrollo de las explotaciones ganaderas.

De esta forma, existe una elevada frecuencia de persistencia de la actividad lactasa en las poblaciones del norte de Europa (>90% en Suecos y Daneses) y va disminuyendo conforme descendemos hacia el sur de Europa y el Oriente Medio (aproximadamente 50 % en Francia, España y ciertas poblaciones árabes) y es muy baja en poblaciones asiáticas y africanas no dedicadas al pastoreo (aproximadamente 1% en China, 5-20 % en África del Este). En consecuencia, la **hipolactasia** es más común en poblaciones asiáticas, africanas, afroamericanas, nativos americanos y pueblos del mediterráneo que en las poblaciones del norte de Europa.

Además, se sabe que la lactasa es una enzima que se activa por estimulación, es decir, el consumo de lactosa induce la producción de lactasa capaz de digerirla. Por este motivo cuando las personas dejan de consumir lácteos durante un largo periodo de tiempo pierden parte de su capacidad para producir lactasa.

Gen LCT

Este gen es el responsable de la expresión de la enzima LPH, que actúa con dos actividades enzimáticas, por un lado el de la lactasa propiamente dicha (LPH) y por otro el de la floridin hidrolasa que es responsable de la hidrólisis de los β -glicósidos, que también se encuentran presentes en la leche.

Se han descrito dos fenotipos con respecto a la capacidad de digerir la lactosa, el fenotipo **deficiente** caracterizado por la pérdida de la actividad de la lactasa antes de la edad adulta produciendo una intolerancia a la lactosa en distintos grados y sintomatologías y el fenotipo **persistente** que se caracteriza por una alta actividad enzimática de la lactasa durante la edad adulta.

El fenotipo **persistente** se expresa cuando al menos uno de los alelos activa el gen LTC, es decir que el gen se considera heterocigoto. Sin embargo, el fenotipo **deficiente** no presenta ninguna variación del gen LTC con el que se pueda correlacionar dicha deficiencia. Esto hace pensar en la existencia de algunas variantes o mutaciones en genes próximos al gen LTC al que se asocia la expresión de la lactasa que actuaría como silenciador.

El “*gen silenciador*” candidato podría ser el **gen MCM6** localizado al lado del gen LTC (involucrado en la regulación del ciclo celular) que sería el responsable de desarrollar el fenotipo deficiente, detectándose la existencia de dos polimorfismos asociados a la **deficiencia de lactasa** (hipolactasia): C/C-13910 y G/G-22018. Por otro lado los polimorfismos C/T-13910 y G/A-22018 están relacionados con la **persistencia** de la actividad de la lactasa en adultos.

A continuación se ha realizado una recopilación en forma de tabla de los genes y variaciones alélicas más comunes involucrados en la intolerancia a la lactosa, junto con las patologías y la dieta recomendada.

<i>Gen</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Mutación</i>	<i>Nombre</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>Deficiencia</i>	<i>Síntomas</i>	<i>Dieta</i>	<i>Observaciones</i>
MCM6	2	C/C-13910	Lactasa Deficiente	100%	Reducción de la actividad enzimática de lactasa florición hidrolasa (LPH)	Distensión abdominal, exceso de gases intestinales, náuseas, diarrea y calambres abdominales	Evitar el consumo de productos lácteos	Se ha observado este SPN con un mayor riesgo de padecer cáncer de colon en población finlandesa
				95%				
		C/T-13910 G/A-22018 T/T-13910 A/A-22018	Lactasa Persistente	100%	Alta actividad enzimática de lactasa florición hidrolasa (LPH)		Evitar el consumo de leche. Se puede consumir yogur y queso maduro	

TABLA 6 *Recopilación de los genes más relevantes referenciados científicamente implicados en la intolerancia a la lactasa.*

Diagnóstico General

La intolerancia a la lactosa es diagnosticada por la medida de la actividad enzimática LPH en el intestino delgado mediante una biopsia y comparada con la actividad enzimática de otro disacárido presente como, por ejemplo, la sacarosa (S). Con ello se intenta evitar el error debido a deficiencias secundarias de otros disacáridos o por otras alteraciones transitorias distintas como infecciones o alteraciones del intestino. Cuando la relación S/LPH es alta se trata de hipolactasia, cuando es intermedia o baja se trata de fenotipo de lactasa persistente.

Esta técnica invasiva no es la más adecuada para una primera aproximación al diagnóstico debido a un cuadro de complicaciones gastrointestinales, por lo que se utilizan en un primer momento los test de tolerancia a la lactosa, que implican el consumo de lactosa seguido de pruebas de hidrógeno (H_2) espirado. Esta medida es posible ya que la fracción del sustrato fermentable que no es digerida ni absorbida en la parte alta del tracto digestivo llega al íleon terminal y el colon, zonas en las que las bacterias presentes fermentan el sustrato para dar lugar a gases, monóxido de carbono (CO_2), hidrógeno (H_2), metano (CH_4) y ácidos grasos volátiles tales como acético, propiónico, butírico, etc. El hidrógeno difunde a través de la mucosa intestinal y pasa, sucesivamente, a la circulación, el pulmón y el aire espirado. Otros de los controles previos son las medidas de glucosa en sangre, aunque estos dos métodos son menos fiables que la biopsia.⁽²⁶⁾

Dieta

El tratamiento de la intolerancia a la lactosa se reduce al evitar en la dieta los productos y derivados lácteos. Al contrario de lo que tradicionalmente se ha pensado, las personas con un grado moderado de hipolactasia, pueden consumir algunos productos lácteos como el **queso** o **yogur**, ya que más de la mitad de la lactosa es degradada durante su elaboración. Los quesos recomendados a los intolerantes a la lactosa normalmente son los maduros por su mayor tiempo de maduración y, por tanto, mayor degradación de la lactosa.

El yogur es otro producto lácteo que también puede ser digerido. Se recomienda preferentemente los yogures que contiene mayor proporción de *lactobacillus*, que ayuda a digerir la lactosa.

La leche deslactosada es una buena opción para los intolerantes a la lactosa; contiene las mismas cantidades de: proteína, vitamina A, vitamina D, riboflavina y minerales como calcio, fósforo, magnesio que la leche normal. Además, se debe tener en cuenta que algunos panes, cereales, galletas, sopas instantáneas y bebidas de desayuno, contienen pequeñas cantidades de lactosa por lo que las personas con intolerancia a la lactosa severa deben limitar su consumo.

2.4.5 Enfermedad celíaca

La **enfermedad celíaca** (EC) es una patología gastrointestinal de origen autoinmune que consiste en una intolerancia permanente al gluten. El gluten es un conjunto de proteínas vegetales de reserva presentes en los cereales. Las proteínas del gluten perjudiciales para los pacientes celíacos son las denominadas prolaminas, que se encuentran en el trigo, centeno, cebada y avena. Estas proteínas reciben un nombre distinto según la especie de la que proceden: gliadinas (trigo), secalininas (centeno), y hordeínas (cebada). Por el momento, se desconoce si las prolaminas de la avena (aveninas) son realmente tóxicas o no para los celíacos.

La EC produce lesiones graves en la mucosa intestinal, como la atrofia de las vellosidades intestinales y la elongación de las criptas, que provocan una mala absorción de los nutrientes de los alimentos. Hay una larga lista de síntomas asociados a la EC como diarreas, distensión abdominal, palidez, hipotrofia muscular, retraso del crecimiento en niños, infertilidad en adultos, abortos espontáneos y anemia.



FIGURA 17 *Logotipo de alimentos para celíacos.*

Además, se han descrito numerosas asociaciones de EC con otras patologías, muchas con base inmunológica, como dermatitis herpetiforme (considerada como la enfermedad celíaca de la piel), déficit selectivo de inmunoglobulinas (IgA), diabetes mellitus tipo I o tiroiditis, hepatitis autoinmune, etc.

Aproximadamente una de cada cien personas padece esta enfermedad en occidente, siendo la enfermedad digestiva crónica más frecuente en la población. Sólo una de cada siete personas afectadas desarrolla los síntomas mencionados, mientras las seis restantes no presentan sintomatología aparente alguna pero sí una lesión de las vellosidades intestinales. Este estado silente de la enfermedad puede provocar que derive en problemas de diabetes, linfomas o cualquier otra patología asociada a la ingesta de gluten en pacientes celíacos.

Esta intolerancia es de carácter permanente, manteniéndose a lo largo de toda la vida, apareciendo en sujetos genéticamente predispuestos a padecerla, además de ser favorecida por la exposición a otros factores ambientales e inmunológicos, de modo que

se requiere la combinación de ambos factores. Esta conclusión se basa en que la tasa de aparición de la enfermedad en hermanos gemelos homocigotos es de un 75% por lo que probablemente debe ser necesaria la presencia de otros factores ambientales para que se inicie la enfermedad. Parece que la ausencia de lactancia materna, la ingestión de dosis elevadas de gluten, así como la introducción temprana de estos cereales en la dieta de personas susceptibles, son factores de riesgo para su desarrollo.⁽²⁷⁾

El proceso por el que se desarrolla la enfermedad celiaca se centra en una de las partes más complejas del sistema inmune, la mucosa intestinal. Este sistema tiene la difícil tarea de diferenciar entre los patógenos y los antígenos inocuos de los alimentos que debe tolerar. En el caso de las prolaminas del gluten, al ser liberadas por la digestión en el intestino delgado, pasan a la lámina propia de la mucosa intestinal donde reaccionan con la enzima transglutaminasa tisular (tTG) eliminando los grupos amino de la prolamina (deaminación). La tTG es una enzima intracelular liberada por una gran variedad de células durante una irritación mecánica o debido a procesos inflamatorios.

El complejo prolamina-tTG es captado por las células presentadoras de antígeno o APC (células dendríticas), uniéndose mediante unas moléculas receptoras específicas o antígenos (**sistema HLA**) a la superficie de las APC. Este complejo APC-HLA-Prolamina es presentado a los linfocitos T o glóbulos blancos, activándolos y desencadenando la respuesta inmune patogénica, cuyo resultado es, por un lado, la producción de anticuerpos (fundamentalmente IgA e IgG) y, por otro, la destrucción y aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal por liberación de citoquinas y por la acción citolítica de los linfocitos T (respuesta Th1). (Figura 18)

Por otro lado, la tTG interviene también en la regeneración y diferenciación del epitelio intestinal y estos procesos regenerativos son inhibidos por la presencia de anticuerpos que lo bloquean y que perpetúan la lesión intestinal.⁽²⁸⁾

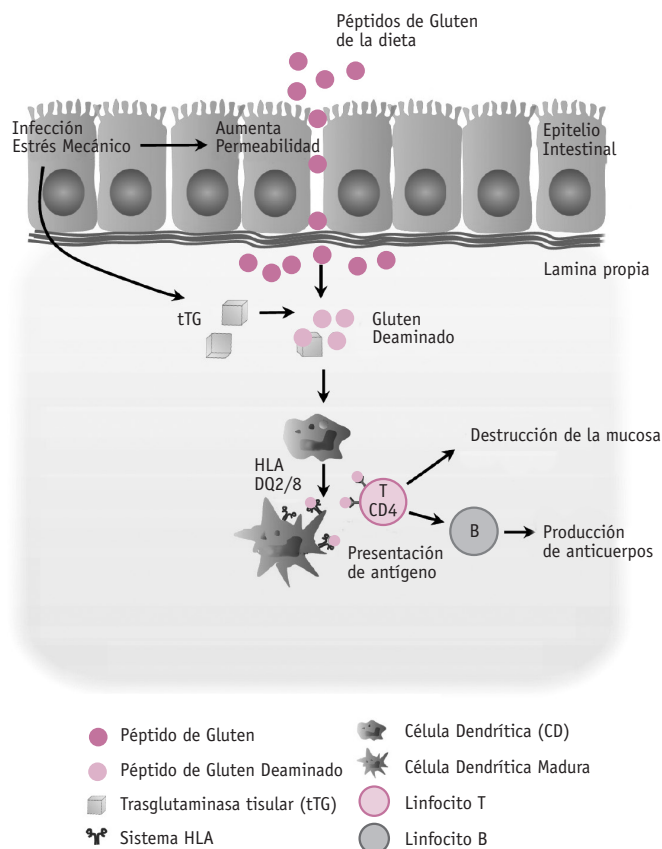


FIGURA 18 *Proceso metabólico de la enfermedad celiaca.*

Genes de la región HLA (MHC)

Según el proceso descrito por el que se dispara la respuesta inmunológica en los individuos celiacos, el sistema HLA juega un papel crucial en la activación de esta cascada de reacciones inmunológicas. Por tanto, el riesgo de desarrollar esta enfermedad se ha demostrado que está directamente relacionado con determinados polimorfismos de los genes del sistema **HLA** o complejo de histocompatibilidad humano.

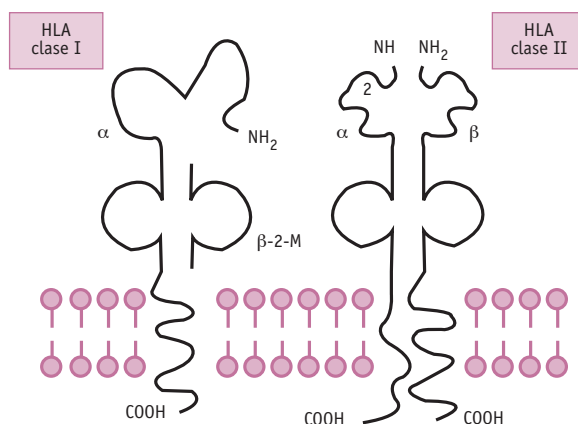


FIGURA 19 Antígenos de histocompatibilidad clase I y clase II.

El sistema HLA es una familia de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 que posee la información de ciertas glucoproteínas o citoquinas (antígenos o moléculas que permiten la identificación de las moléculas propias o extrañas), las cuales se transportan desde el interior de las células a las membranas plasmáticas, para el reconocimiento y la unión al glúten deaminado (Figura 18).

Existen distintos tipos de antígenos HLA dependiendo de la región que se exprese, clasificándose fundamentalmente en dos grandes grupos: **clase I** y **clase II** que se encuentran codificadas por regiones genéticas distintas dentro del sistema HLA y desempeñan distintas funciones inmunológicas (Figura 19).

Las principales moléculas de histocompatibilidad humanas (HLA) quedan reflejadas en la tabla 7.

HLA	Localización (locus)	Nombre	Tipos de antígenos caracterizados	Presencia
Clase I	A	HLA-A	300	Casi todas las células del organismo con núcleo
	B	HLA-B	500	
	C	HLA-C	150	
Clase II	DR	HLA-DR	400	Linfocitos B y T
	DQ	HLA-DQ	50	Monocitos
	DP	HLA-DP		Macrófagos

TABLA 7 Principales características de las moléculas del sistema HLA.

Cada célula del cuerpo está cubierta por estas proteínas HLA automarcadoras y, con la excepción de gemelos idénticos, cada individuo lleva diferentes juegos. Una de las principales características de estos antígenos es su extraordinaria variabilidad genética o

cantidad de polimorfismos diferentes, por lo que se producen gran cantidad de variedades con un alto número de combinaciones alélicas posibles, propias de cada individuo.

En el caso de la expresión fenotípica de la enfermedad celiaca, se ha encontrado una fuerte asociación con los genes que codifican las moléculas del tipo HLA de clase II, más concretamente del tipo **DQ2**, (haplotipos DR3-DQ2 y DR5/DR7-DQ2). La molécula DQ2 es un dímero α/β (Figura 19) situado en la superficie de células implicadas en la respuesta inmune, codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201. Dichos alelos están presentes en el **95%** de los enfermos celíacos. La mayor parte del resto de los pacientes celíacos negativos para DQ2 portan la molécula **DQ8**, codificados por los alelos DQA1*0301 y DQB1*0302 (Figura 20).

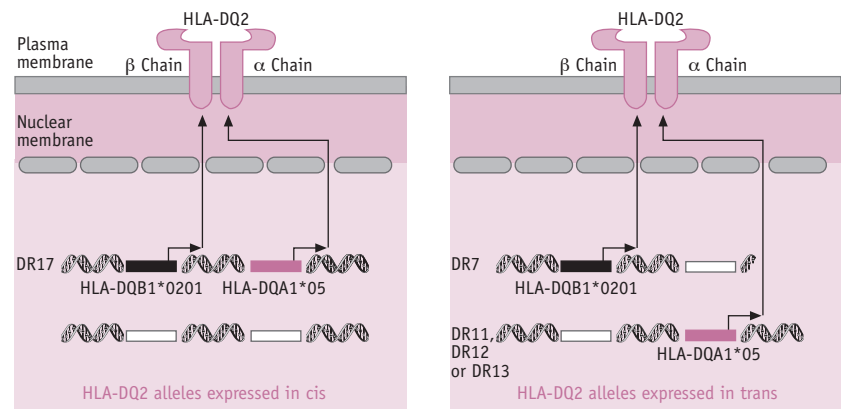


FIGURA 20 *Expresión genética de las moléculas HLA.*

Las moléculas **DQ2** y **DQ8** tienen alta afinidad por cargas negativas, como es el complejo deaminado prolamina-tTG, lo que explicaría el alto porcentaje de aparición de este haplotipo en individuos celíacos.

Gen MIC-B (PERB)

Recientemente se ha encontrado que ciertos alelos del **gen MIC-B**, genes de estructura similar a los genes HLA de clase I, también contribuyen a la susceptibilidad para la enfermedad celiaca. Estos genes codifican las moléculas MIC-B que se expresan en los enterocitos del intestino delgado, lo que podría explicar el aumento significativo de los linfocitos en el epitelio intestinal.

El gen que codifica la molécula MIC-B es considerado muy variable genéticamente, estando localizado en la zona centromérica, próxima al HLA-B (Clase I). Sus estructuras son similares pero diferentes de las moléculas típicas del sistema HLA, y se ha demostrado una importante interrelación con la función de los linfocitos T del tipo

g/d, a través de un receptor específico denominado NKG2D. Este tipo de linfocitos g/d poseen receptores celulares diferentes con respecto al resto de linfocitos T. Estos tienen una función importante en el reconocimiento de antígenos lipídicos y se pueden encontrar en abundancia en la mucosa intestinal.

Se ha encontrado relación entre la expresión de estas moléculas, que parecen expresarse sólo en el intestino, y la presencia de diversos procesos inflamatorios e incluso tumorales. Estos haplotipos parecen ser un factor de riesgo especialmente importante para la celiaquía atípica, produciendo un retardo en la aparición de la enfermedad, siendo menos severa.

Gen IL2 y IL21

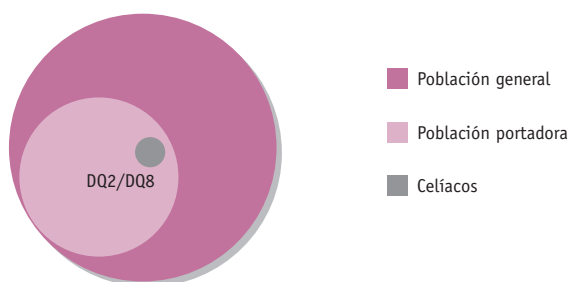


FIGURA 21 *Población que padece la enfermedad celiaca.*

Se ha observado que existen personas que poseen los polimorfismos del sistema HLA (DQ2/DQ8) responsables en un alto porcentaje de la aparición de la enfermedad pero las cuales no desarrollan sintomatología, siendo individuos sanos. Esto demuestra que los polimorfismos del sistema HLA son importantes pero no suficientes para desarrollar la enfermedad. (Figura 21)

Recientemente, distintas investigaciones han encontrado un relación directa entre aquellas personas que sufren la enfermedad celiaca y una carencia de una secuencia de ADN en una región que contiene los genes interleuquina 2 e interleuquina 21 (IL2 e IL21), que parecen responsables de proteger de la enfermedad y que está presente en los individuos sanos. Los genes IL2 e IL21 se encuentran en una región del genoma denominada 4q27, en el cromosoma 4 y son parte del sistema inmune innato.

La interleuquina 2 y la 21 son citoquinas o proteínas producidas por los glóbulos blancos responsables de la comunicación intercelular que regulan la función de las células y que resultan fundamentales para la regulación del mecanismo de la inflamación. Parece que una producción más elevada de citoquinas ofrece una defensa contra la inflamación intestinal.

Estos estudios de los genes interleuquinas (IL2/IL21) muestran su papel determinante en el control de los procesos de inflamación epitelial, conformando una variación **genética "protectora"** frente a la expresión fenotípica de la enfermedad celiaca.

Genes TENR y KIAA1109

Gracias a estudios realizados recientemente sobre los genes descritos anteriormente se comprobó al mismo tiempo que un gen que se encuentra en la misma región que los genes IL2/IL21 (4q27), el gen TENR, al contrario que los dos anteriores, está asociado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad.⁽⁸⁴⁾

Los investigadores no han podido concretar la función de otro gen, presente en esa zona, el KIAA1109 y que se encuentra en un mayor porcentaje de los individuos celiacos. Según las últimas investigaciones se aprecia una mayor susceptibilidad a la EC en aquellos individuos con la presencia del bloque de genes KIAA1109-TENR-IL2-IL21.

Gen ZO-1

El epitelio intestinal es impermeable a macromoléculas como el gluten. En pacientes con la EC se produce un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que no es mera consecuencia de la inflamación crónica, ya que se observa antes del desarrollo de la enfermedad y en familiares de pacientes con EC que no son celiacos.

En algunos pacientes con EC se ha descrito una mutación en el gen de la **zonulina**, proteína que estabiliza las uniones estrechas entre las células del epitelio intestinal. Su mutación por sobreexpresión induce el desensamblaje de estas uniones con el consecuente aumento en la permeabilidad intestinal. De esta manera las prolaminas y los péptidos inmunogénicos ingresarían a la lámina propia para entrar en contacto con el sistema inmune de la mucosa del tubo digestivo y facilitar todos los procesos inmunológicos descritos.⁽²⁹⁾

Gen tTG

La transglutaminasa tisular (tTG) ha sido recientemente caracterizada como el principal autoantígeno endomisial en los pacientes celiacos al estimular la producción de anticuerpos anti-transglutaminasa (IgA e IgG), dando como resultado una forma de sensibilidad al gluten. La expresión de la tTG en la mucosa intestinal es constitutivamente mayor en los pacientes celiacos que en la población sana. El gen de la tTG humano se encuentra localizado en el cromosoma 20 en la posición q11.2-q12.

Hasta la fecha, no se ha descrito con exactitud la presencia de determinados polimorfismos con una mayor expresión en la producción del tTG, por lo que no se han podido concretar las mutaciones relacionadas con la EC.

A continuación se ha realizado una recopilación en forma de tabla de los genes y variaciones alélicas involucrados en la EC, junto con las patologías y la dieta recomendada.

Gen	Cromosoma	Alélos	Mutación	Nombre	Prevalencia	Deficiencia	Síntomas	Dieta
HLA (MHC)		DQA1*0501 + DQB1*0201	rs13119723 rs2187668	DQ2	90%	Alta afinidad por la prolamina deaminada (prolamina-tTG)	Respuesta autoinmune hacia las prolaminas y alteración del epitelio intestinal	Eliminación permanente del Gluten de la dieta
		DQA1*0301 + DQB1*0302		DQ8	4%			
MICB (p21.33)	6	MICA*00801	Haplotipo A5.1-DRB1*0301	(Parte del haplotipo A.5.1-DR3-DQ2)	70%	Enfermedad celiaca atípica. No se ha definido exactamente su relación con la EC	Enfermedad celiaca silente o menos expresiva. Involucrados en otras patologías como psoriasis, artritis, diabetes tipo I	Eliminación permanente del Gluten de la dieta
		MICB*008	45944-- 46219G	Haplotipo 3 DQ2 (Parte del haplotipo B8-DR3-DQ2)				
		MICB*002	46286G					
Gen IL2/IL21 (4q27)	4	rs6822844 G>T	rs6822844	Producción de citoquinas		Efecto protector	Regeneración del epitelio, defensa contra la inflamación intestinal	
Gen TENR (NW_139243)			rs7684187 rs716501			EC atípica. Mayor susceptibilidad a la EC		
Gen Zonulina (ZO-1)	21					Sobreexpresión de la zonulina y aumento de permeabilidad de la membrana epitelial	Mayor absorción de prolaminas y por tanto mayores efectos autoinmunes	
Gen tTG (20q11.2-q12)	20							

TABLA 8 Recopilación de los genes más relevantes referenciados científicamente involucrados en la enfermedad celiaca.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante el hallazgo de las alteraciones específicas en una biopsia intestinal. Antes de este diagnóstico se realiza un examen clínico cuidadoso y una búsqueda de marcadores específicos en sangre (anticuerpos antigliadina, etc).⁽²⁷⁾

Dieta

Una vez diagnosticada la enfermedad, el tratamiento consiste en seguir una dieta estricta sin gluten de manera permanente. Con este tratamiento se repara la mucosa intestinal en su totalidad y los síntomas desaparecen. Por este motivo, los métodos de detección de gluten en los alimentos constituyen una herramienta básica para el control de la enfermedad.⁽²⁷⁾

Estudios demuestran que determinados factores dietéticos pueden favorecer o no la aparición de la enfermedad. La introducción del gluten durante la lactancia reduce el riesgo de sufrir celiacía en un 50%, además la mayor duración de la lactancia también se asocia a un menor riesgo de padecerla en la edad adulta.⁽⁸⁵⁾

Parece ser que el mejor momento para introducir la proteína del gluten es entre los cuatro y los seis meses de edad. Introducir en la dieta de los niños esta proteína antes de los tres meses multiplica por cinco el riesgo de desarrollar esta enfermedad e introducirlo después del medio año sería tarde para facilitar la inmunización oral.⁽⁸⁵⁾

En la actualidad se investiga sobre otros tratamientos muy prometedores. Se están desarrollando terapias alternativas a la dieta libre de gluten como es el uso de proil-peptidasas bacterianas para la degradación de fragmentos tóxicos del gluten.⁽²⁹⁾

Otras estrategias están trabajando sobre otras dianas del proceso autoinmune como es la inhibición de la tTG, la interferencia de la unión de los péptidos del gluten con los bolsillos de los receptores HLA-DQ, el bloqueo de IL-15 a través de anticuerpos monoclonales y receptores solubles, el tratamiento con IL-10, inhibidores de la vía de la zonulina y la eliminación de epítomos tóxicos del gluten mediante ingeniería genética.⁽²⁹⁾

2.4.6 Alteraciones del metabolismo de los lípidos (Dislipemias)



FIGURA 22 *Ácidos grasos en la alimentación.*

Fuente: MEC

Aunque este tipo de alteración se podría considerar multifactorial por la cantidad de genes implicados y la influencia de los factores ambientales que intervienen, se ha optado por describirlo dentro del apartado de enfermedades monogénicas para facilitar el entendimiento de algunas de las enfermedades multifactoriales basadas en los fundamentos del proceso metabólico de los lípidos.

Tras la exposición de estos fundamentos, se ha realizado una clasificación referida a aquellas enfermedades producidas por mutaciones poco frecuentes en la población general en determinados genes que en cierta medida son influenciados o interaccionan con la dieta y que implican una predisposición a sufrir ciertas alteraciones del metabolismo lipídico.

Fundamentos del metabolismo lipídico

Las dislipemias son trastornos del metabolismo lipídico que se expresan por cambios en la estructura o cantidad de las lipoproteínas presentes, produciéndose alteraciones en la síntesis, degradación y composición de las mismas, que debido a su magnitud y persistencia causan distintos tipos de enfermedades (sobre todo arterioesclerosis y pancreatitis). Este tipo de alteraciones son principalmente de origen genético; aunque otros factores ambientales como el estilo de vida, hábitos alimentarios, consumo de alcohol y tabaco o una actividad física inadecuada, pueden modificarlas.

Los principales lípidos del organismo son los triglicéridos (TG), el colesterol tanto libre (CL) como esterificado (CE) y los fosfolípidos (FL).

Sus principales funciones pueden resumirse en:

- Los TG almacenados en el tejido adiposo constituyen la reserva energética más importante.
- El colesterol forma parte de las membranas celulares, siendo el precursor de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares para funciones digestivas.
- Los FL componen las membranas celulares, forman parte a su vez de las lipoproteínas y hacen más solubles a estas estructuras para su transporte en el plasma sanguíneo.

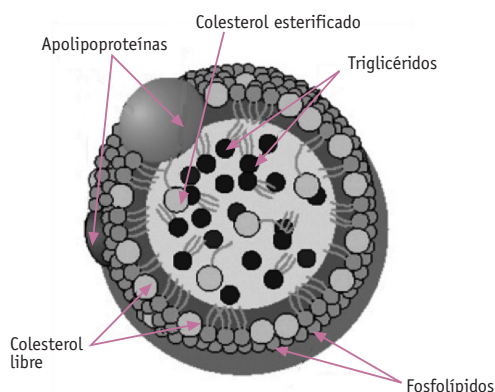


FIGURA 23 Estructura de las lipoproteínas.

Fuente: www.webdelamujer.com

Los lípidos son solubles en grasa pero para circular en la sangre, deben formar complejos lipoproteicos denominados **lipoproteínas**. Consisten en un centro hidrofóbico de ésteres de colesterol y/o TG rodeado por una monocapa superficial de colesterol, FL y apolipoproteínas (apos). Estas estructuras lipoproteicas constituyen el medio de transporte y almacenamiento circulante de los lípidos para el organismo. (Figura 23)

Fundamentalmente, las lipoproteínas están agrupadas en 3 categorías principales:

- Quilomicrón (**QM**) y proteínas de muy baja densidad («Very Low Density Lipoprotein» o **VLDL** o precursoras de las LDL). Son relativamente bajas en proteínas, FL y colesterol, pero altas en TG (55-95%). En términos menos formales, estas partículas son denominadas «lipoproteínas ricas en TG».
- Lipoproteínas de densidad intermedia («Intermediate Density Lipoproteins» o **IDL**) y lipoproteínas de baja densidad («Low Density Lipoproteins» o **LDL**). Están caracterizadas por elevados niveles de colesterol, principalmente en la forma de CE, altamente insoluble. Hasta el 50% de la masa de LDL es colesterol, por lo que puede tener un papel importante en el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica.

- Lipoproteínas de alta densidad («High Density Lipoproteins» o **HDL**). Los aspectos más destacados de estas partículas son su alto contenido en proteína (50%) y su relativamente alto contenido de FL (30%). Generalmente, las HDL son divididas en dos subclases: HDL2 y HDL3. Las HDL2 son grandes y menos densas; las HDL3 son menores y más densas. Estas lipoproteínas provienen en su mayor parte de la síntesis directa en el hígado e intestino y de la lipólisis de QM y VLDL.

El metabolismo de los lípidos es un proceso complejo mediante tres vías diferentes (endógena, exógena y reversa), en el que las lipoproteínas se encuentran en un intercambio continuo y dinámico entre sus componentes lipídicos (TG, CL, CE, etc.) y el resto de lipoproteínas, tejidos, órganos, etc., procesos en los que intervienen un gran número de apolipoproteínas, receptores, transportadores y enzimas diferentes.

Para el entendimiento de los factores genéticos que influyen en las alteraciones metabólicas de los lípidos, es recomendable realizar un breve repaso por las distintas vías de actuación de las lipoproteínas.

De una forma resumida se puede decir que en la vía exógena, se transportan los lípidos de la dieta desde el intestino a sus diferentes destinos metabólicos en los distintos tejidos. Los TG, colesterol y FL que provienen del intestino son ensamblados en los **QM**, siendo su contenido en **apo B48** el que facilita esta unión (Figura 24).

Los QM son vertidos desde el intestino a la linfa para alcanzar luego el torrente sanguíneo. En la circulación son hidrolizados por el sistema de la **lipasa lipoproteica (LPL)** ubicada en la superficie endotelial de músculos, tejido graso, etc., de tal forma que a medida que circulan los QM van perdiendo TG y van haciéndose más pequeños y densos, enriqueciéndose más en colesterol y transformándose en **remanentes de QM**. A su vez, adquieren **apo CII** por intercambio con las HDL que es el activador de la LPL. Estos remanentes de QM son finalmente retirados de la circulación por el hígado, gracias a la **apo E** que es imprescindible para la unión a los receptores hepáticos, y una pequeña proporción extraídos por tejidos periféricos. Los QM se almacenan en el hígado, se excretan en las sales biliares o pasan a la vía endógena. En esta fase, casi todos los TG transportados por los QM son utilizados en los tejidos extrahepáticos, mientras que casi todo el colesterol es entregado al hígado (Figura 24).

Mediante la vía endógena, se transporta colesterol y TG a los distintos tejidos en estado de ayuno. Esta vía se inicia en el hígado, donde primero se ensamblan y luego se secretan las lipoproteínas de muy baja densidad y ricas en TG (VLDL) recibidos a partir de los QM almacenados (Figura 24). Una vez liberados por la glándula hepática, conteniendo **apo B100**, y bajo la acción nuevamente de la LPL en el plasma, se transporta los TG hacia los tejidos periféricos (tejido adiposo y músculo) y el colesterol hacia las glándulas suprarrenales y membranas plasmáticas, convirtiéndose en partículas más pequeñas denominadas **remanentes de VLDL (IDL)**.

Las VLDL en la circulación, a su vez, intercambian con las HDL distintas apolipoproteínas como apo CI, apo CII (activador de la LPL), apo CIII (inhibidor de la LPL) y apo E que modula la unión de las VLDL con receptores de la superficie celular. Los remanentes de VLDL son captados principalmente por el hígado, otros tejidos y la proporción restante es la precursora de las LDL mediante un mecanismo en cascada (VLDL- IDL – LDL) mediado por la presencia de la **apo B100** y **apo E** presentes en su estructura y la enzima LPL.

La presencia de apo E es muy importante para el reconocimiento de la partícula IDL por el receptor hepático que permite incorporarla en el hígado y proseguir el proceso metabólico hacia la formación de las lipoproteínas LDL, constituyendo los principales transportadores del colesterol plasmático hacia los tejidos.

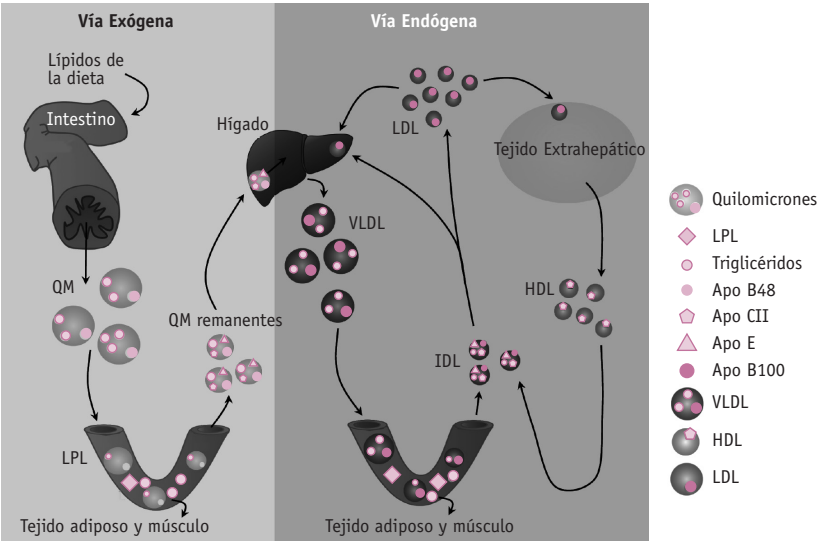


FIGURA 24 *Vía exógena y endógena del metabolismo lipídico.*⁽³¹⁾

En la **vía reversa**, juega un papel fundamental una proteína conocida como **CETP** o proteína de transporte del CE, la cual regula el transporte del colesterol del HDL al VLDL y a su vez regula el intercambio de los TG del VLDL al HDL, de tal forma que favorece unas lipoproteínas equilibradas en TG y colesterol (Figura 25).⁽³¹⁾

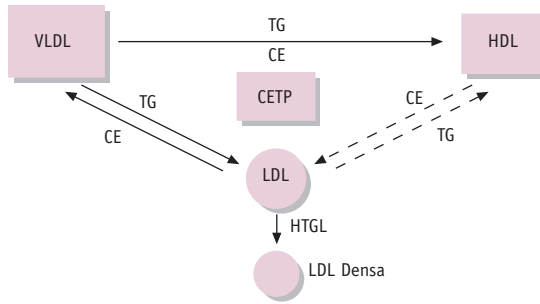


FIGURA 25 *Vía exógena y endógena del metabolismo lipídico.*⁽³¹⁾

Como se puede comprobar, un factor clave para el funcionamiento equilibrado de las lipoproteínas es su composición en **apolipoproteínas (apos)**, que son proteínas específicas con diversas funciones, entre las que se encuentran la de proporcionar solubilidad a los lípidos, estabilizar las partículas lipoproteicas y conferirles la capacidad de interactuar con sus receptores localizados en la superficie de ciertos tipos de células. (Tabla 9)

	Apolipoproteínas	Proporción en la lipoproteína	Concentración plasma (g/l)	Funciones principales	
Apo A	Apo AI	HDL, ↓% QM	1–1,5	Unión de lípidos a lipoproteínas	Es la apo más abundante en el plasma, sintetizada en el hígado e intestino. Su función principal es activar la enzima LCAT en la vía reversa y como ligando del receptor específico en el hígado.
	Apo AII	HDL, ↓% QM, No en HDL2	0,3–0,5		Su función parece que es intervenir en la regulación de la actividad de la lipasa hepática (LH) pero sin una gran influencia sobre el metabolismo de los lípidos.
	Apo AIV	Forma libre, ↓%QM, ↓%HDL	0,15–0,20	Unión de los QM en intestino y favorecer la eliminación del colesterol por vía reversa.	
Apo B	Apo B48	QM, VLDL, LDL	0,5	Formación de QM. Sintetizada en el intestino.	
	Apo B100		0,8–1	Interacción con receptor específico de la LDL. Sintetizada en el hígado y secretada dentro de VLDL para el proceso de conversión VLDL→IDL→LDL.	
Apo C	Apo CI	QM, VLDL,HDL	0,04–0,07	Sintetizadas en el hígado y ↓% en el intestino. Mantienen el equilibrio entre las lipoproteínas.	Activación de LCAT
	Apo CII		0,03–0,08		Cofactor de LPL
	Apo CIII		0,8–0,15		Inhibición de LPL y su receptor
Apo E	Apo E	QM		Dispone de tres isoformas e2, e3, e4 generando hasta 6 fenotipos diferentes (e3/e3 es el más común hasta 60% de la población). Reconocida por receptores específicos en el hígado para metabolizar los QM. La isoforma e2 no es reconocida por los receptores.	

TABLA 9 *Resumen de las características y funciones más importantes de las apolipoproteínas.*

Factores genéticos

Se ha observado que la variabilidad de respuesta observada en los lípidos y lipoproteínas frente a cambios de alimentación, actividad física y del estado nutricional estaría determinada genéticamente.

Existen multitud de mutaciones en los genes que codifican las proteínas que participan en la regulación del metabolismo lipídico. Sin embargo, en este apartado se ha querido hacer referencia a aquellas mutaciones que aparecen con menor frecuencia en la población y que predisponen a este tipo de alteraciones, además de ser influenciadas de cierta manera por la dieta. Algunas de estas mutaciones más estudiadas están ubicadas en los genes de **apo E** y **apo B**, aunque de forma continua se detectan mutaciones o polimorfismos asociados sobre todo a un metabolismo defectuoso en las LDL, HDL y TG (Tabla 9).⁽³²⁾

En el caso de los genes que expresan la apo E, las isoformas e4 se asocian a niveles más altos de colesterol total y LDL y las isoformas e2 a niveles más bajos. Las e4 muestran mayor respuesta a las modificaciones de la dieta. También se han descrito mutaciones en el gen que expresa la apo B100 que altera la unión al receptor de la LDL y se conoce como "*el defecto familiar de apo B100*". Hay otros defectos genéticos no reconocidos como los que causan la hipertrigliceridemia y la hiperlipidemia familiar combinada.

Existen otras variantes genéticas no asociadas a los genes apo E y apo B, muchas de las cuales son mutaciones asociadas con genes que codifican distintos receptores y enzimas como LPL, lipasa hepática (LH), CETP, etc.

Alteración	Gen	Cromosoma	Mutación	Desequilibrio
LDL	PCSK9 (1p32)	1	rs11591147	
	CELSR2, PSRC1, SORT1		rs646776	↓ LDL
	APOB (2p24)	2	rs693	↑ LDL y TG
	HMGCR (5q13)	5	rs12654264	
	APOE (19q13)	19	rs4420638	
	LDLR (19p13)		rs6511720	
	CILP2, PBX4 (19p13)		rs16996148	↓ LDL y TG
HDL	GALNT2 (1q42)	1	rs4846914	↓ HDL ↑ TG
	LPL (8p21)	8	rs328	↑ HDL ↓ TG
	ABCA1 (9q31)	9	rs3890182	
	APOA (11q23)	11	rs28927680	↓ HDL ↑ TG
	LIPC (LH) (15q21)	15	rs1800588	
	CEPT (16q13)	16	rs1800775	
	LIPG, ACAA2 (18q21)	18	rs2156552	
TG	ANGPTL3, DOCK7, ATG4C	1	rs12130333	↓ TG
	GCKR (2p23)	2	rs780094	
	BCL7B, TBL2, MLXIPL	7	rs17145738	↑ HDL ↓ TG
	TRIB1 (8q24)	8	rs17321515	↓ LDL ↑ HDL ↓ TG

TABLA 10 *Mutaciones más relevantes detectadas que influyen directamente sobre los niveles LDL, HDL y TG en plasma. Las celdas sombreadas se refieren a los genes más comunes detectados que influyen en la alteraciones del metabolismo de los lípidos.*⁽³²⁾

Según las distintas combinaciones que se pueden dar en estas mutaciones, se han determinado diversos trastornos que afectan al metabolismo de las lipoproteínas, alterando la composición, concentración y tamaño de las mismas, englobándose en las denominadas hiperlipoproteinemias o niveles elevados de lipoproteínas. En la tabla 11, se describirán algunos de estos trastornos más frecuentes asociados a los factores genéticos y a la dieta.

Denominación	Hiperlipoproteinemias	Alteración	Gen	Observación	Síntomas
Asiadas	Enfermedad de Tangier	Ausencia de HDL _[] TG _[] Colesterol Total _[] LDL _[] apo-AI y B	ABCA1 Homocigotos	La proteína ABCA1 es responsable de transportar el exceso de CL de las células a las HDL. Interrupción de la vía reversa. Defectos en la maduración de HDL	· Alto riesgo de ECV Prematura
	Familiar	_[] HDL _[] apo-AI Normalidad en los niveles de CT, TG y LDL	ABCA1 Heterocigotos		· Alto riesgo ECV · Prematura
	Deficiencia LCAT	_[] HDL _[] actividad LCAT	LCAT	La enzima LCAT cataliza la esterificación del CL para madurar las HDL	· Anemia, · Insuficiencia renal · Alteraciones de la cornea
	Apo AI	_[] apo AI y HDL _[] TG	APOAI	Baja síntesis de la proteína apo AI o proteína disfuncional	· Arteroesclerosis · Alteraciones de la cornea
	Enfermedad de Gaucher	_[] HDL y LDL _[] Colesterol Total _[] apo AI y B _[] TG y APA E GBA	GBA	Acumulación de glucosíceramida en lisosomas por mutación del gen de la glucocerebrosidasa. (GBA)	· Riesgo Medio de ECV prematura
	Producción Familiar elevada de apo AI	_[] HDL y apo AI _[] TG	APOAI	Incremento de la vía reversa del colesterol	· Cierta protección contra la arteroesclerosis (población caucásica)
	Tipo I. Deficiencia en LPL	_[] TG y QM	LPL*	No se sintetiza la enzima que hidroliza los TG para transportarlo a los tejidos produciéndose una acumulación	· Pancreatitis, dolores abdominales, xantomas eruptivos y lipemia retinal
	Tipo II. Hipercolesterolemia familiar	_[] LDL y Colesterol	LDLR		· Depósitos atípicos de colesterol en córnea y párpados
	Tipo III. Dislipoproteíemia familiar	↑[] TG ↑[] VLDL ↑[] Colesterol y LDL	APOE2	Reducción de la afinidad a los receptores. La forma más común es e3 no asociada a riesgo de ECV	· Ateroesclerosis prematura
	Isoforma apo e4	↑[] Colesterol y LDL	APOE4	Mayor afinidad por los receptores. 1% Afroamericanos	· Riesgo de ECV prematura y Alzheimer. · Mayor respuesta a los cambios de la dieta
Asociadas a un aumento de los TG	Deficiencia en apo CII	↑[] VLDL y QM ↑[] TG ↑[] LDL y HDL	APOCII	La apo CII funciona como co-factor de la LPL y no se produce la maduración de las LDL y HDL	· Riesgo de ECV
	Deficiencia de la CEPT	↑[] HDL ↑[] Colesterol ↑[] LDL	CEPT*	La CEPT promueve la transferencia de CE desde las HDL hasta VLDL y LDL. Aumento de HDL pero disfuncionales con aumento de colesterol en tejidos.	· Ligero aumento del riesgo de ECV
	Diferencia en la Lipasa hepática (LH)	↑[] TG y HDL ↑[] Colesterol Total ↑[] VLDL y IDL	LIPC (LH)	La LH hidroliza los fosfolípidos y TG de las lipoproteínas. No se produce la transformación a LDL.	· Riesgo elevado de ECV prematura

TABLA 11 *Recopilación de los trastornos y alteraciones más comunes detectados por factores genéticos e implicación de factores dietéticos en el metabolismo de los lípidos. Las alteraciones de los lípidos marcadas en color gris son aquellas que se producen con mayor frecuencia.*

(*) Estos genes son detallados con sus respectivas variantes alélicas o polimorfismos en las enfermedades multifactoriales sobre las que influyen directamente.

2.5 Enfermedades multifactoriales

Tradicionalmente, las enfermedades han sido clasificadas como monogénicas, cuando están determinadas por un solo gen, o como multifactoriales, cuando su expresión está determinada por una combinación de varios genes y otros factores no genéticos o considerados como ambientales, siendo la dieta uno de estos factores moduladores del fenotipo, tanto para las enfermedades monogénicas como para las multifactoriales.⁽³⁾

Las enfermedades multifactoriales, se asocian habitualmente al proceso de envejecimiento y constituyen el mayor problema de salud pública actualmente. Alrededor del 20% de la población de países desarrollados tiene más de 60 años, mientras que 50 años atrás esta cifra era de sólo un 8%. Asimismo, las predicciones actuales estiman que hacia el año 2050 la población que sobrepase los 60 años será más del doble de la actual.⁽³⁾

Las enfermedades multifactoriales se producen por la combinación de factores ambientales y múltiples variaciones genéticas en diversos genes y, habitualmente, en diferentes cromosomas. Este hecho hace que sean enfermedades mucho más difíciles de analizar que las enfermedades monogénicas o los trastornos cromosómicos. En la siguiente figura se representa de una forma simplificada la diferencia entre los rasgos de un fenotipo monogénico y otro multifactorial.

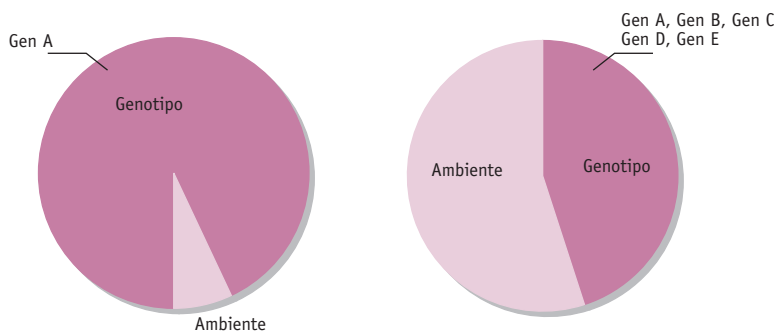


FIGURA 26 *Enfermedades monogénicas y multifactoriales.*

La figura de la izquierda se asemeja a lo que sería un fenotipo monogénico en el que un único gen es necesario y suficiente para causar la enfermedad y el ambiente tiene poco o ningún efecto en la determinación del fenotipo. Se caracteriza por tener lugar cuando un cambio o mutación en un único gen (o en unos pocos genes próximos) tiene un gran efecto sobre el fenotipo, presentando un patrón simple de causa y efecto. En la figura de la derecha se pueden identificar los rasgos multifactoriales. El fenotipo multifactorial es el resultado de la suma total de los efectos individuales de todos los genes y factores ambientales que contribuyen a la enfermedad. Estos fenotipos se determinan por un gran número de genes, fuertemente influidos por el ambiente, que ejercen pequeños efectos sobre el fenotipo.⁽³³⁾

Las principales características de las enfermedades multifactoriales se resumen en los siguientes puntos:

- Son causadas por un gran número de genes que interactúan de diferentes maneras.
- Son muy dependientes de interacciones complejas con el ambiente.
- Normalmente varían en la severidad de los síntomas y en la edad en la que comienzan a manifestarse, dificultando la obtención de un diagnóstico preciso.
- Pueden variar en sus mecanismos etiológicos, por lo que diferentes genes y alelos pueden causar el mismo fenotipo en diferentes individuos, en diferentes poblaciones o en diferentes ambientes.

Algunas de las enfermedades multifactoriales identificadas hasta la fecha son el cáncer (cáncer de mama, de próstata o de colon), las enfermedades cardiovasculares (ECV) (arteriosclerosis coronaria, hipertensión arterial, etc.), la epilepsia, la diabetes, la obesidad, la osteoporosis, etc. Esta lista aumenta a diario a medida que van realizándose investigaciones genéticas en diferentes poblaciones.

Las interacciones gen-dieta-enfermedad son muy complejas en las enfermedades multifactoriales. Un mismo nutriente puede ser beneficioso para reducir el riesgo de padecer una enfermedad, y a su vez, aumentar el riesgo si ese mismo individuo es portador de otro polimorfismo que está asociado a la misma enfermedad pero que no presente una interacción positiva con el nutriente. Por ello, en las enfermedades multifactoriales es complicado determinar el nutriente más adecuado para un paciente hasta que no se conozcan con exactitud todas las variantes alélicas y la influencia de los nutrientes sobre éstas, además de conocer sus diferentes interacciones.

En este apartado se van a describir las principales enfermedades multifactoriales con un mayor número de estudios significativos en nutrigenómica y las variantes genéticas más características de cada una de ellas.

2.5.1 Enfermedades cardiovasculares⁽³⁴⁾

La enfermedad cardiovascular (ECV) en todas sus manifestaciones (cardiovascular, cerebrovascular, vascular periférica, etc.) es la causa de uno de los mayores índices de mortalidad en el mundo. Se trata de un desorden complejo multifactorial y poligénico, es decir, no existe un único gen responsable de la enfermedad sino que es el resultado de la interrelación de varios genes y factores ambientales lo que va a determinar la aparición de un determinado fenotipo de la enfermedad. Incluso en ausencia de factores genéticos, la ECV puede manifestarse debido meramente a la presencia de factores ambientales negativos. Los factores genéticos incrementan la incidencia primaria de la enfermedad, su manifestación a edades tempranas y, una vez el desorden es clínicamente aparente, pueden acelerar su progresión.⁽⁸¹⁾

Las enfermedades cardiovasculares son patologías que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos. Habitualmente, estas enfermedades comienzan con la acumulación de grasa y colesterol, principalmente, en el interior de los vasos sanguíneos. Esta acumulación se vuelve más peligrosa cuando afecta a las arterias encargadas de aportar sangre al corazón o al cerebro. (Figura 27)

Entre las ECV se engloban las siguientes:⁽³⁵⁾

- La cardiopatía isquémica o coronaria. Es una disfunción que afecta a la red de vasos sanguíneos que rodea al corazón y riega el miocardio.
- Las enfermedades cerebrovasculares. Producidas por disfunciones de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro.
- Las arteriopatías periféricas. Son las enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan las extremidades superiores e inferiores.
- La cardiopatía reumática. Se corresponden con lesiones del miocardio y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática, una enfermedad causada por bacterias denominadas estreptococos.
- Las cardiopatías congénitas. Son malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento.
- Las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares. Son coágulos de sangre, denominados trombos, en las venas de las piernas, que pueden desprenderse (émbolos) y alojarse en los vasos del corazón y los pulmones.

La cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular o la enfermedad arterial periférica pueden ser manifestaciones clínicas de la **aterosclerosis**, que es una enfermedad crónica, generalizada y progresiva que afecta sobre todo a las arterias de mediano tamaño. Consiste en un engrosamiento de las paredes y estrechamiento de la luz por la invasión de lípidos, colesterol principalmente, y otros materiales hacia la capa más interna para formar placas. A medida que estas lesiones crecen, la arteria se estrecha tanto que la circulación disminuye de manera importante, o puede ocluirse completamente por un coágulo (trombo), que puede formarse por hemorragia de la placa en sí o llegar a ella procedente de alguna otra parte del cuerpo.

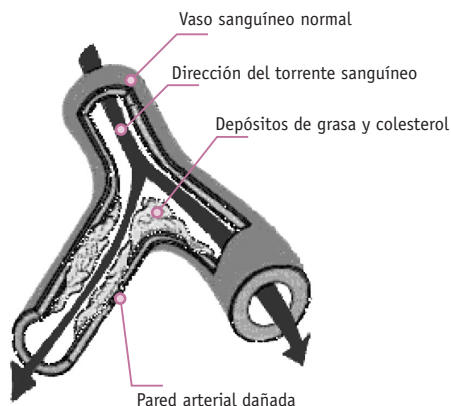


FIGURA 27 *Arterias obstruidas por acumulación de grasa y colesterol.*

Se han reunido datos epidemiológicos de estudios en todo el mundo que han identificado valores de lípidos en sangre y ciertos factores ambientales, en particular dietéticos, que son característicos de poblaciones con una alta frecuencia de ECV. Esto ha hecho posible afirmar que las ECV se producen cuando confluyen un número suficiente de factores desencadenantes o factores de riesgo. Estos factores de riesgo se clasifican en diferentes categorías en función de si son modificables o no y de la forma en que contribuyen a la aparición de la ECV.

Por un lado están los factores no modificables como el sexo, la edad y la herencia; y por otro, los modificables, que pueden corregirse: niveles de colesterol total y LDL elevados, niveles de colesterol HDL bajos, tabaquismo, hipertensión, diabetes y tipo de alimentación.

La dieta juega un papel fundamental como factor de riesgo en ECV y arteriosclerosis. Muchos estudios revelan que mediante un alto consumo de frutas y vegetales y una dieta rica en carotenoides procedentes de productos de origen vegetal se puede reducir el riesgo de padecer ECV. En contraposición, se ha comprobado en varios estudios que el suplemento con carotenoides procedentes de fuentes no alimentarias no tienen efectos beneficiosos en la reducción de ECV y se aconseja no incluirlos en la recomendaciones dietéticas.⁽³⁶⁾

Asimismo, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (ox-LDL) y la subsiguiente generación de hidroperóxidos lipídicos y otros productos de oxidación lipídica juegan un papel muy importante en el desarrollo de ECV y arteriosclerosis. La oxidación de estas lipoproteínas desencadena una compleja respuesta inflamatoria produciendo una alteración estructural y funcional de la pared arterial que mantenida en el tiempo de forma crónica favorece los procesos arterioescleróticos. A pesar de que los antioxidantes dietéticos como el ácido ascórbico, la vitamina E y los beta

carotenos pueden inhibir esta oxidación de las LDL *in vitro* y por tanto, podrían ejercer un papel protector frente a las ECV, los ensayos clínicos con dietas ricas en suplementos de antioxidantes revelan resultados contradictorios.⁽³⁶⁾

Se han dado a conocer muchas publicaciones científicas en las que se ha explorado la forma en que las grasas de la dieta modulan la asociación entre las concentraciones de lípidos en ayunas o tras la ingestión de alimentos y los genes candidatos tradicionales, implicados en el metabolismo lipídico como las apolipoproteínas A-I, A-IV, B, C-III y E, la lipasa lipoproteica (LPL) o la lipasa hepática (LH) (Ver apartado 2.4.6).

Los estudios llevados a cabo en estas publicaciones tienen gran dispersión de resultados, propia de los estudios pequeños, y sin que ninguno de ellos sea concluyente por sí mismo, han proporcionado algunas pruebas que apoyan la presencia de las interacciones dieta-fenotipo-genotipo. Así pues, se han dado algunos pasos, pero todavía se está lejos de traducir todo este conocimiento en información que sea de relevancia clínica o para la salud pública.

Variaciones genéticas implicadas en enfermedades cardiovasculares y su relación con la dieta

Como se ha constatado en el apartado 2.4.6 el organismo tiene una gran variabilidad genética para muchos componentes implicados, directa o indirectamente, en el metabolismo de los lípidos que regulan las concentraciones plasmáticas de estas biomoléculas. Este hecho ha generado un nuevo reto en la comunidad científica que tiene como objetivo determinar cuales y cuantas variantes genéticas se requieren para predecir el riesgo de ECV y establecer unas recomendaciones dietéticas adecuadas.

El primer paso para determinar que variaciones influyen en las ECV, es el estudio de los genes más importantes que intervienen sobre los principales sistemas de alteración cardiovascular. Para ello es necesario estudiar los relacionados con el metabolismo de los lípidos, el metabolismo de la homocisteína, el sistema renina-angiotensina, la trombofilia, los mecanismos de adhesión leucocitaria, los mecanismos de defensa contra el estrés oxidativo o los procesos inflamatorios de la pared vascular inducidos por la oxidación lipídica.

Actualmente, los resultados de los estudios sobre polimorfismos-dieta-enfermedad son contradictorios y se requieren estudios alternativos en los que se utilicen poblaciones más numerosas. Por este motivo en este apartado solamente se han descrito los polimorfismos genéticos más estudiados con resultados relativamente acordes en cuanto a su efecto sobre el riesgo de padecer ECV y su relación con la dieta.

Apolipoproteínas

Las variaciones que pueden sufrir los genes implicados en la síntesis de las apolipoproteínas (Tabla 9 y 11, apartado 2.4.6) se traducen en modificaciones de la estructura de estas biomoléculas, lo que afecta a su funcionalidad.

Se han identificado varios polimorfismos en genes implicados en el metabolismo de estas apolipoproteínas, pero aún son pocos sobre los que se conoce su interacción con el riesgo de padecer ECV y la implicación de la dieta en ese riesgo.

Apolipoproteína A

- **Apolipoproteína A subtipo I (apo AI):**⁽³⁷⁾

La apolipoproteína AI (apo AI) es un componente clave en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que se producen en el hígado y en el intestino y son responsables del transporte del colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su metabolismo. Tanto la apo AI como el colesterol asociado a esta lipoproteína (colesterol HDL) son factores protectores frente a las ECV.

El gen que codifica para apo AI, (conocido como gen APOA1), situado en el cromosoma 11, es altamente polimórfico. Concretamente, un polimorfismo de un solo nucleótido situado en el promotor del gen, conocido como $-75G \rightarrow A$, ha sido estudiado en profundidad dada su implicación con la concentración de colesterol HDL. Aunque los resultados de estos estudios han sido variados, se ha llegado a la conclusión de que los portadores del alelo A están asociados con un incremento medio de la concentración de apo AI de 0.05 mg/dL. Asimismo, se ha sugerido que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs, en sus siglas en inglés) podría favorecer la expresión del gen de apo AI y a su vez elevar la concentración de apo AI.

Por ejemplo, en un estudio, con hombres y mujeres, en el que se administraron diferentes dietas (una de ellas rica en ácidos grasos saturados y otra rica en PUFAs) se observó que existía una mayor reducción de colesterol LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad) en las mujeres con un alelo A y una dieta rica en PUFAs que en las que recibían la misma dieta pero eran homocigotos GG. En otro estudio, en el que aumentaba la cantidad de PUFAs de la dieta, la concentración de colesterol HDL se incrementaba a mayores cantidades de PUFAs en mujeres con el alelo A, pero en cambio, disminuía con el incremento de PUFAs en mujeres homocigotos GG. En ambos estudios, en hombres los resultados no mostraban relación entre la dieta y el colesterol plasmático.⁽³⁷⁾

Las **recomendaciones dietéticas** para mujeres con un alelo A van encaminadas hacia un incremento del consumo de PUFAs para elevar la concentración de colesterol HDL. No obstante, se debe tener en cuenta que hay más interacciones con otros genes, algunas aún no conocidas, y podrían provocar un incremento de otros riesgos si se produce un alto consumo de estos compuestos.

- **Apolipoproteína A subtipo IV (apo AIV):**⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾

Hasta el momento se han descrito ocho isoformas de la apo AIV: de la A-IV*0 hasta la A-IV*7, siendo las más frecuentes en todas las poblaciones estudiadas la A-IV*1 y la A-IV*2.

La A-IV*2 se relaciona con el polimorfismo *Gln(360)His*, que a su vez se asocia con niveles elevados de colesterol HDL y puede estar relacionado con una disminución de la respuesta de los niveles de colesterol LDL cuando se reduce la ingestión de grasa saturada y colesterol en la dieta.

Apolipoproteína B ⁽³⁹⁾⁽⁴¹⁾

La apolipoproteína B (apo B) es el principal componente proteico de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y actúa como ligando que interviene en el reconocimiento de las LDL por su receptor. El gen de esta apolipoproteína, el apo B, tiene 29 exones y dada su extensión son múltiples los polimorfismos que se han identificado en él.

Se han descrito dos formas moleculares llamadas apo B100 y apo B48, ambas producto de este gen. En el organismo humano la apo B100 se produce en el hígado y forma parte de las lipoproteínas IDL, VLDL y LDL. En cambio, la apo B48, producida en el intestino, forma parte de los QM. (Más detalles en el apartado 2.4.6)

Entre los polimorfismos detectados en este gen, el *516C/T* localizado en el promotor de apo B, es el que se ha asociado en mayor medida con el riesgo a padecer ECV y el cual no parece afectar al perfil lipídico en plasma debido a cambios en el contenido graso de las dietas en población sana. El polimorfismo produce un aumento de la transcripción del gen, hasta un 40% en varones de edad media homocigotos TT. Asimismo, eleva en un 12% el colesterol LDL en plasma.⁽⁴¹⁾

Apolipoproteína E ⁽³⁴⁾

La apolipoproteína E, que tiene 299 aminoácidos, incluye entre sus funciones el mantenimiento de la estructura de las partículas de lipoproteínas y la regulación de su metabolismo. El gen de la apo E es un gen polimórfico que se ha localizado en el cromosoma 19 y que da lugar a distintas isoformas de la apolipoproteína E, siendo las más frecuentes e2, e3 y e4. Cada una de ellas se codifica por medio de uno de estos tres alelos: e2, e3 y e4, lo que resulta en 6 genotipos distintos: e2/e2, e3/e3, e2/e3, e3/e4, e2/e4 y e4/e4.

- **Alelo e4:** Aproximadamente un cuarto de los individuos de la población caucásica portan al menos un alelo e4, lo que provoca altos niveles de colesterol total y colesterol LDL. Los individuos portadores de este alelo son los que más se benefician cuando reciben una dieta baja en grasa y colesterol.

- **Alelo e3:** Es el alelo más frecuente en la población general normal (aproximadamente el 95% de la población caucásica tiene un alelo e3).
- **Alelo e2:** Desde hace varios años ha quedado patente que una proporción muy amplia de los pacientes con hiperlipoproteinemia III, enfermedad cardiovascular familiar que conlleva una dislipemia caracterizada por la combinación de niveles elevados de colesterol y triglicéridos en sangre, presentan el genotipo e2/e2. No obstante, si el análisis se realiza a la inversa, solamente unos pocos individuos (2%) con el genotipo e2/e2 desarrolla los síntomas clínicos de esta enfermedad.

Los diversos estudios de población que existen han demostrado como los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL y apo B son mayores en los sujetos portadores del alelo e4, son intermedios en los portadores del e3, e inferiores en los que poseen el e2. Los niveles de triglicéridos son más altos en los portadores de la isoforma e2 o e4 que en los sujetos e3/e3, así como que los niveles de colesterol HDL son inferiores en el genotipo e4/e3 que en el e3/e3.

Las variaciones genéticas de la apo E son responsables del 1% al 14% de la variabilidad en los niveles plasmáticos del colesterol LDL en la población general, aunque con diferencias debidas a multitud de factores. La asociación de la isoforma e4 con niveles elevados de colesterol es mayor en mujeres que en hombres, en personas menores de 55 años y en poblaciones que consumen dietas ricas en grasa saturada y colesterol.

A su vez, los sujetos portadores del alelo e2 presentan niveles más bajos de colesterol LDL y mayores de HDL que los portadores del alelo e4. Esto explicaría que la respuesta a la grasa saturada y al colesterol de la dieta sea diferente entre los sujetos con distinto genotipo de apo E.

Con una **dieta baja en grasas saturadas y colesterol** muchos de los portadores del alelo e4 consiguen reducir hasta en un 24% su colesterol LDL, en lugar del 14% observado en los sujetos con apo e2 y apo e3. También hay información reciente sobre la interacción entre la apo E y algunos factores del comportamiento, como el consumo de alcohol. Los varones portadores del alelo apo e4 que consumen alcohol de forma habitual presentan valores de colesterol LDL más elevados.

Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs)⁽⁴²⁾⁽³⁷⁾

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs, siglas en inglés) son una familia de factores de transcripción nucleares que juegan un papel clave en la oxidación de ácidos grasos en el metabolismo extracelular de éstos.

Los PPARs controlan la expresión de genes de la síntesis y de la oxidación de ácidos grasos y están involucrados en el almacenamiento de ácidos grasos en diferentes tejidos.

Se ha localizado el polimorfismo L162V en el gen que codifica para el PPAR-alfa (PPARA), presente en el codón 162, que produce una modificación en la posición 162 de la proteína, introduciéndose una valina en lugar de una leucina. Este polimorfismo se ha asociado con alteraciones en los niveles de colesterol total, colesterol LDL y la concentración de la apo B.

En cuanto a la **interacción de este polimorfismo con la dieta** se sugiere que los PUFAs interaccionan directamente con la regulación de la transcripción del gen PPARA. En algunos estudios se sugiere que el polimorfismo L162V está implicado en la concentración de triglicéridos plasmáticos cuando hay variaciones de PUFAs en la dieta. Si la ingesta de PUFAs es baja, los portadores del alelo V162 incrementan la concentración de triglicéridos en el plasma mientras que cuando es alta sucede lo contrario. Asimismo, se ha comprobado que en los homocigotos para el alelo L162 hay una asociación muy pequeña entre los PUFAs ingeridos y la concentración de triglicéridos en el plasma.

En la población asiática, en la que este polimorfismo es muy raro, se ha identificado el polimorfismo V227A que se ha asociado a bajas concentraciones de colesterol total y triglicéridos en mujeres chinas. En cambio, la ingesta de PUFAs en portadores del alelo A227 interviene en la concentración de colesterol HDL: a mayor ingesta de PUFAs niveles más bajos de colesterol HDL.⁽³⁷⁾

Asimismo, también se han encontrado **interacciones entre polimorfismos**. Las personas portadoras de los polimorfismos APOA-I G75A y PPARA L162V se ven influenciadas por el consumo de PUFAs y esta interacción afecta al riesgo de padecer ECV, pero en sentidos opuestos. En sujetos homocigotos para el alelo T del gen APOA-I y para el V162 del gen PPARA un incremento de PUFAs reduce el colesterol HDL pero no afecta a las concentraciones de TG, por lo que el efecto neto es un incremento del riesgo de padecer ECV. En cambio, sería aconsejable recomendar incrementar el consumo de PUFAs a los sujetos portadores del alelo T del gen APOA-I que son homocigotos para el V162 del gen PPARA porque el riesgo se reduce. Para otros genotipos aún no se han encontrado datos suficientemente sólidos para hacer recomendaciones dietéticas específicas.⁽³⁷⁾

Metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR)

El metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es uno de los enzimas fundamentales del metabolismo de la homocisteína, involucrado en la transformación de homocisteína a metionina, proceso dependiente del folato. La homocisteína es un aminoácido trombogénico, formado a partir del metabolismo de la metionina, que se transforma

en cisteína con la intervención de dos enzimas dependientes de la vitamina B₆, la cistationina β sintasa (CBS) y la cistationasa, o puede metilarse a metionina mediante un proceso en el que interviene la enzima MTHFR dependiente del ácido fólico y de la vitamina B₁₂.

Se han identificado varios polimorfismos del gen que codifica para el MTHFR que están implicados en el aumento del riesgo de padecer ECV. Uno de los más estudiados, el polimorfismo C677T, produce un cambio en la estructura del enzima (se introduce una valina en lugar de una alanina en la síntesis del enzima). Los sujetos homocigotos TT se asocian con altos niveles de homocisteína, por lo que este polimorfismo es un factor de riesgo de trombosis independiente aunque puede incrementarse si coexiste con otros factores de riesgo.

En cuanto a las **intervenciones dietéticas** se ha comprobado que los homocigotos TT reducen la concentración de homocisteína cuando los aportes de folato de la dieta son suficientes.

Lipasa hepática (LH)⁽³⁴⁾⁽⁴³⁾

La lipasa hepática (LH) es un enzima clave en el metabolismo de los lípidos, sintetizada en el hígado, que actúa hidrolizando los TG de las IDL transformándolas en LDL y sobre las lipoproteínas remanentes facilitando su captación por el hígado. En cuanto a las HDL, modula la transformación de las HDL₂ a HDL₃ y la transferencia de ésteres de colesterol a las células hepáticas. En este proceso, la deficiencia de LH produce un acúmulo de remanentes de lipoproteínas y HDL ricas en apo E y TG, síndrome similar a las dislipemias. También se ha detectado LH en el ovario y en las cápsulas suprarrenales, donde parece facilitar la utilización del colesterol de las HDL por esas glándulas. No se conoce que requiera ningún cofactor, a diferencia de la lipasa lipoproteica (LPL), aunque su acción es más eficaz sobre las lipoproteínas que contienen apo E. Respecto a su regulación, los estrógenos disminuyen su expresión, lo que favorece que la mujer presente menor actividad que el varón, lo cual contribuye a la mayor proporción de HDL₂ en la mujer.

Por tanto, cualquier modificación de su actividad originará cambios en el perfil lipídico y repercutirá en el desarrollo de arteriosclerosis.

En algunos estudios se ha comprobado que el polimorfismo en el gen de la LH, LIPC - 514C→T (también conocido como -480CT), interacciona con la grasa dietética. Se ha descrito una asociación mayor entre un alto consumo de grasa saturada o grasa total y la actividad de la lipasa hepática en sujetos portadores de las variantes alélicas CT y TT que en los individuos homocigotos CC.⁽⁴³⁾

Asimismo, este polimorfismo también se asocia con modificaciones de las concentraciones de colesterol HDL. Según varios estudios, los sujetos que son portadores de la variante alélica CC experimentan un incremento del colesterol HDL a mayor ingesta de grasa. Inversamente, para los portadores de la variante TT la tendencia es descendente. Estos estudios han generado dos escenarios diferentes que muestran las asociaciones hipotéticas que se esperan de los estudios llevados a cabo en poblaciones que consumen muy poca grasa a través de la dieta, aproximadamente un 20% de la energía dietética total o con una dieta alta en grasa, aproximadamente un 40% de la energía dietética total.

En el caso de bajo consumo de grasa el genotipo TT parecerá ser protector, mientras que en el otro caso, el genotipo CC irá asociado a menores concentraciones de colesterol HDL.⁽³⁴⁾

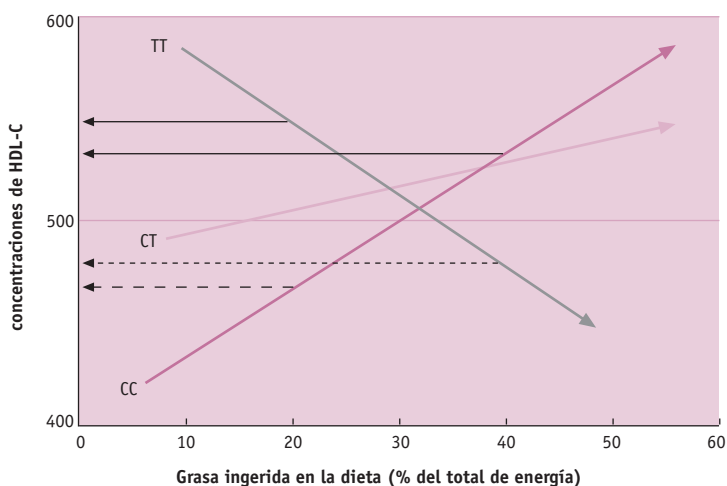


FIGURA 28 *Consumo de grasa frente a colesterol HDL en diferentes fenotipos.*

Paraoxonasa⁽³⁶⁾⁽⁴⁴⁾

La paraoxonasa es un enzima implicado en la defensa contra el estrés oxidativo, situación en la que coexiste un aumento en la velocidad de generación de especies reactivas del oxígeno y una disminución de los sistemas de defensa. Una de las funciones fisiológicas de esta enzima, concretamente de la paraoxonasa 1 (PON1), es proteger las LDL de la oxidación, degradando los fosfolípidos oxidados de su superficie.

Todavía no se conoce con certeza el papel fisiológico de la PON1, pero dado que en el plasma se encuentra estrechamente asociada a las HDL, se presume que es la responsable del papel protector que las HDL ejercen sobre la oxidación de las LDL.

Se ha descrito un polimorfismo en el gen que codifica para la PON1, el Q192R (que consta de dos isoformas, según tenga glutamina o arginina). Éste se sitúa en el locus 192 y afecta a la actividad de este enzima. Aunque se han encontrado datos contradictorios en diversos estudios, se cree que los individuos que poseen el alelo Q (glutamina) tienen una menor actividad de PON1 que los que tienen el alelo R (arginina). En algunos de estos estudios se ha detectado que la PON1 presente en las HDL procedentes de individuos QQ es más eficiente en la degradación de los fosfolípidos oxidados de la LDL que la procedente de individuos QR o RR.

En cuanto a la **relación de la dieta** con el polimorfismo Q192R se ha estudiado la asociación del consumo de algunas hortalizas con la peroxidación lipídica en individuos portadores de los diferentes alelos de este polimorfismo. En uno de los estudios se administró zumo de tomate y de zanahoria a un grupo de voluntarios durante varias semanas y se confirmó que éste reducía la oxidación lipídica en sujetos con el alelo R y por lo tanto, esta dieta podría jugar un papel importante en la reducción del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en genotipos con este alelo.⁽³⁶⁾

Sin embargo, la asociación entre el polimorfismo Q192R y el riesgo a padecer ECV modificable por la dieta no se muestra en todas las poblaciones estudiadas, por lo que se ha sugerido que no se trata de una mutación funcional, sino de un marcador de otra mutación en el propio gen PON1 o en otro gen próximo. Por otro lado, es posible que haya interacciones entre el genotipo y otros factores ambientales que resulten determinantes para estos estudios y que todavía no estén bien caracterizados o sean prevalentes en poblaciones concretas.

Recomendaciones dietéticas

En la siguiente tabla se ha elaborado un resumen con las recomendaciones dietéticas recogidas en los diferentes estudios según los diferentes perfiles genéticos y que por tanto deben tomarse como meras sugerencias o aproximaciones, debiendo ser confirmadas en otros estudios de replicación.

Gen/Polimorfismo	Genotipo	Recomendaciones
APOA1 -75G→A	Mujeres con el alelo A	Incremento del consumo de PUFAs para elevar la concentración de colesterol HDL y reducir el LDL.
	Mujeres homocigotos GG	No ingerir muchos PUFAs.
APOA-IV*2 Gln(360)His	Personas portadoras del polimorfismo	Reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol para reducir los niveles de colesterol LDL.
APOB 516C→T	Hombres homocigotos TT de edad media	Se ha demostrado que no influye la grasa de la dieta.
APOE Cys112Arg	Alelo e4	Dieta baja en grasa y colesterol para reducir los niveles de colesterol LDL.
		Dieta baja en alcohol para reducir los niveles de colesterol LDL.
PPARA Leu162Val	Portadores del alelo 162V	Incrementar la concentración de PUFAs para reducir los triglicéridos plasmáticos.
PPARA 227 V→A	Portadores del alelo 227A	Menor ingesta de PUFAs para aumentar los niveles de colesterol HDL.
MTHFR 677 C→T	Portadores de TT	Consumo de folatos para reducir los niveles de homocisteína.
LIPC -514 C→T	Homocigotos CC	A mayor concentración de grasa en la dieta mayores niveles de colesterol HDL.
	Homocigotos TT	A menor concentración de grasa en la dieta mayores niveles de colesterol HDL.
PON1 Q192R	Portadores del alelo R	Dieta rica del zumo de tomate y zanahoria para reducir la peroxidación lipídica.

TABLA 12 *Recopilación de las recomendaciones dietéticas determinadas según los diferentes perfiles genéticos involucrados en la ECV.*

Es importante enfatizar que en este apartado se han recogido los polimorfismos o variantes genéticas relacionadas directamente con la dieta, por lo que evidentemente existen otros muchos polimorfismos relacionados con la ECV que aquí no se han indicado por falta de estudios relacionales.

Por tanto, como queda de manifiesto, la utilización de los datos nutrigenómicos obtenidos hasta ahora hace muy complicado la elaboración de dietas personalizadas para la prevención de las ECV basándose en mucho casos en el conocimiento de un solo gen.

Otros polimorfismos implicados en las enfermedades cardiovasculares

Día a día aparecen en el ámbito científico nuevos polimorfismos que posiblemente estén implicados en el riesgo de padecer ECV. Muchos de ellos todavía no se han

estudiado en ensayos nutricionales con personas y no se conoce su interacción con la dieta o, aunque se hayan realizado, se llevan a cabo sobre una pequeña población y/o son contradictorios.

En la siguiente tabla se ha elaborado una recopilación que contempla los polimorfismos principales que según distintos estudios están implicados en las ECV y que no se han detallado en el apartado anterior por no haber sido demostrada todavía su relación con la dieta o encontrarse estudios contradictorios.

Gen	Polimorfismo	Implicaciones
Gen APOB	Thr(71)Ile	Aumento de los niveles de apo B y de colesterol LDL plasmático.
	Arg(3500)Gln	Hipercolesterolemia familiar.
Gen APOC-III	Sst-I	Disminución del HDL, aumento de TG, presión sanguínea, riesgo de arteroesclerosis y DT2. Reducción LDL en dietas con grasas monoinsaturadas.
	T(625)del	
	C482T	Aumento de los TG, mayor resistencia a la insulina.
	T455C	
	C3175G	Aumento de los niveles de triglicéridos séricos.
	C1100T	Aumento de TG, VLDL y apo A-I.
Gen CETP <small>Visto en el apartado del metabolismo de los lípidos</small>	T3206G	Aumento de los niveles de triglicéridos séricos.
	TaqIB	Altas concentraciones de colesterol HDL y descenso de colesterol LDL y triglicéridos. ⁽³⁴⁾
	Ile405Val	A este gen se le atribuye un papel pro-aterogénico en presencia de dislipidemias. Las concentraciones elevadas de CETP se asocian con niveles bajos de HDL; sin embargo un déficit se asocia con niveles elevados de HDL junto a un descenso del LDL y TG.
	Asp442Gly	
Gen LPL <small>Visto en el apartado del metabolismo de los lípidos</small>	Asp(9)Asn	Aumento de los triglicéridos plasmáticos.
	Asn(291)Ser	Aumento de los triglicéridos plasmáticos y disminución de colesterol HDL.
	Ser(447)Ter	Niveles elevados de colesterol HDL y disminución de TG.
	T(93)G	Disminuye los triglicéridos plasmáticos.
	T(39)C	Aumenta los triglicéridos plasmáticos.
Gen CBS	Arg125Gln	Hiperhomocisteinemia.
	Glu131Asp	
	Gly307Ser	
	Ala114Val	
	Ile278Thr	
	68-bp Ins	
Gen ACE	Alelo D	Mayor riesgo de padecer ECV.
Gen AGTR1	A1166C	Hipertensión arterial.
Gen AGT	Met 235 Thr	Hipertensión arterial.

Gen	Polimorfismo	Implicaciones
Gen de la protrombina	G20210A	La presencia de este polimorfismo incrementa por tres el riesgo tromboembólico.
Gen del factor V	1691G-A	Es la causa genética más común de trombosis venosa estando presente en un 15-20 % de los primeros casos y en el 50 % de pacientes con trombosis recurrente.
Gen del factor VII	Arg353Gln	El alelo Gln se asocia a una reducción del riesgo de infarto de miocardio a la mitad.
Gen del factor XIII	Exón 2 del gen: G34T → Val34 Leu	Es el factor responsable de la formación de uniones covalentes entre las cadenas gamma y alfa del fibrinógeno confiriendo estabilidad a los coágulos. Los pacientes homocigotos para el alelo Leu forman coágulos de estructura más ligera y más sensibles a la disolución que los de homocigotos para el alelo Val, lo que podría tener un efecto protector sobre el infarto de miocardio y la trombosis. Sin embargo, el riesgo de ictus hemorrágico es mayor en Leu/Leu.
Gen de GPIIIa (glucoproteína IIIa)	2 Alelos: PI1 y PI2 C1565T en el exón 2 → Leu33Pro	La prevalencia del alelo PI2 es de alrededor del 15-20% en la población de raza caucásica. Aumento del riesgo coronario con el alelo PI2, sobre todo en menores de 60 años.
Gen del FGN-B Gen del fibrinógeno	Promotor del gen: G/A -445 alelo H1: 445G (20-25% de la población) alelo H2: 445 A	Alelo H2 frecuencia de 19-25% en población sana. H2 en homocigosis mayor valor de fibrinógeno plasmático que heterocigotos para el alelo H1, especialmente en los fumadores (efecto proinflamatorio activando IL-6 que activa la producción de FGN). Por tanto, en H2 mayor riesgo de isquemia cardiaca.
Gen del PAI-I Inhibidor del activador del plasminógeno	Promotor: 4G/5G Exón 7: G894T → Glu298Asp	Los portadores del alelo 4G serían más propensos a padecer la enfermedad coronaria.
Gen de la ELAM/ E-selectina	G98T Ser128Arg Leu554Phe	E-selectina participa en la angiogénesis, siendo la molécula de adhesión a células endoteliales. Es activada por citoquinas inflamatorias. La presencia de estas mutaciones aumenta el riesgo de aterosclerosis severa.
LIPC	C-514T	Niveles de HDL, riesgo cardiovascular y respuesta a terapia.
TNF-α (Factor de necrosis tumoral)	308A 1031C	Un aumento del riesgo ECV por diabetes. Relacionado con mayor riesgo de ECV en población de Reino Unido.
PPARA	C2582 alelo C/C	Relacionado con un mayor riesgo de ECV por un incremento del CT y LDL. No existe una clara relación con la dieta.
Gen de la eNOS (Enzima sintasa del óxido nítrico endotelial)	Exón 7: G894T → Glu298Asp -786 T/C	Predisposición de padecer una disfunción endotelial. Se ha llegado a relacionar el alelo T en homocigosis con con el riesgo de padecer infarto de miocardio (acentuado si coexiste con el tabaquismo). Los homocigotos CC parecen ser más susceptibles de desarrollar un espasmo coronario, y el tabaquismo causa un riesgo moderado de desarrollar infarto de miocardio precoz.

TABLA 13 Polimorfismos implicados en las enfermedades cardiovasculares.⁽³⁸⁾

2.5.2 Cáncer

El conocimiento del origen y de los mecanismos de desarrollo del cáncer ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Ya es conocida desde hace más de un siglo la relación directa entre un compuesto carcinogénico y el desarrollo de un cáncer, pero todavía quedan por descubrir muchos carcinógenos, entre ellos, muchos procedentes de los alimentos.

Asimismo, aún no están esclarecidos en su totalidad los motivos biológicos por los que un tipo determinado de dieta puede ejercer efectos beneficiosos. Es muy complicado determinar qué compuestos activos presentan más o menos actividad anticancerígena de los cientos que se ingieren diariamente.

El primer informe global sobre la dieta y el cáncer, titulado *“Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective”* y traducido como *“Alimentos, Nutrición y Prevención del Cáncer: Una Perspectiva Mundial”* se publicó en 1997 por el Fondo Internacional para la Investigación del Cáncer y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer. Este informe, en el que participaron 15 científicos de 9 países, apoyados por más de 100 críticos, no dejaba lugar a dudas sobre la estrecha relación entre el cáncer y la dieta. En el informe se estimó que las modificaciones en la dieta puede reducir la incidencia global de padecer cáncer entre un 30-40%.⁽⁴⁵⁾

Este informe incide sobre qué tipos de alimentos o hábitos de vida son más beneficiosos o perjudiciales a la hora de desencadenar un tipo determinado de cáncer, pero en él no se profundiza en los individuos de forma más personalizada, teniendo en cuenta variaciones genéticas que pueden responder de forma efectiva a un determinado componente de los alimentos o que tipo de nutriente o compuesto bioactivo es adecuado para intervenir en la expresión genética y prevenir un tipo determinado de cáncer, campos que entran dentro de la genómica nutricional.

Proceso de carcinogénesis

El cáncer se puede entender como una “enfermedad genética” que consta de un grupo de diversas patologías en las que se produce un crecimiento anormal de las células, hasta convertirse en masas de tejidos.

Básicamente, el proceso de carcinogénesis se inicia cuando se producen alteraciones irreversibles en la información genética de las células por la influencia de ciertos agentes externos. De esta manera se generan los denominados oncogenes, genes capaces de inducir el proceso primario de un cáncer, que por causa de determinados factores ambientales hacen que estas células, se desarrollen y multipliquen y finalmente se establezca un cáncer que pueda metastatizar.

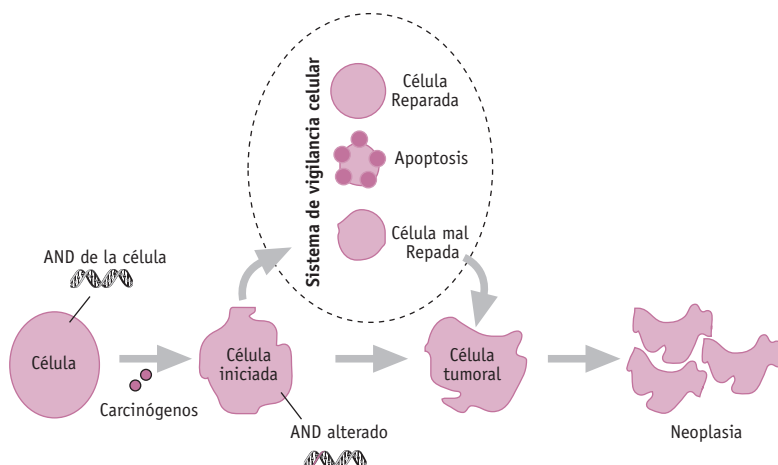


FIGURA 29 *Proceso de carcinogénesis: En primer lugar se produce una agregación sucesiva de defectos en el ADN generados por la exposición a agentes carcinogénicos. A continuación, el daño puede detectarse por los sistemas de vigilancia celular, que repararán las alteraciones producidas en el material genético, si es posible, o inducirán la muerte celular (apoptosis). Si el daño no se repara correctamente, se produce una lesión permanente que puede dar lugar a una célula cancerosa.*

Interacción de la dieta con el cáncer

Para un buen funcionamiento de la célula es necesario que exista una homeostasis celular adecuada, es decir un correcto equilibrio bioquímico.

Entre la mezcla compleja de sustancias que forman los alimentos podemos encontrar una gran variedad **compuestos bioactivos**, que son esenciales para el organismo o, simplemente, son beneficiosos e incluso pueden prevenir diferentes enfermedades. Asimismo, también pueden formar parte del alimento **compuestos carcinogénicos** naturales y otros generados o añadidos durante su procesado o manipulación, tanto industrial como por el procesado culinario. Además, se han caracterizado varios contaminantes de los alimentos que son carcinogénicos (como las aflatoxinas).

Estos compuestos se detectan por medio de sensores celulares que, a su vez, originan una respuesta celular alterando la expresión génica y proteica para que la célula se adapte a la señal externa recibida, modificando determinadas funciones metabólicas e incluso la fisiología celular.

Es importante resaltar que las personas expuestas al agente carcinogénico responden de forma diferente, unas desarrollan cáncer y otras no, lo que se puede deber a una predisposición genética y a factores dietéticos que participan en el metabolismo o neutralización del carcinógeno en cuestión.

- La respuesta a un mismo compuesto bioactivo puede variar entre poblaciones e incluso individuos diferentes. Esta respuesta depende de factores genéticos y epigenéticos.
- Los efectos de los compuestos bioactivos y carcinógenos dependen de la capacidad de reacción de los mecanismos encargados de la homeostasis celular; es decir, dependen del individuo.
- Tanto el riesgo a padecer algunos tipos de cáncer, como la mortalidad por el desarrollo de esta enfermedad, se correlaciona negativamente con el consumo habitual de vegetales.

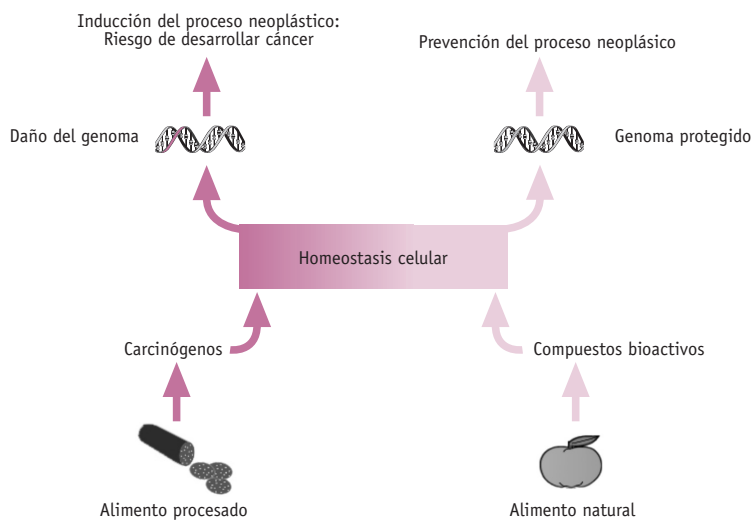


FIGURA 30 *Influencia de agentes medioambientales: sustancias carcinógenas vs. bioactivas sobre la homeostasis celular y el cáncer.*

Compuestos carcinógenos

Las sustancias carcinógenas que contienen los alimentos pueden presentarse de forma natural o como resultado de su manipulación o contaminación. Actualmente se utilizan cientos de sustancias diferentes, conocidas como aditivos alimentarios, que alargan la vida útil de los productos o les proporcionan unas características organolépticas determinadas. Algunos de ellos tomados en grandes dosis pueden ser negativos para el organismo, como los nitratos, que forman carcinógenos en el organismo (nitrosaminas).

Asimismo, durante el cocinado de los alimentos se generan otras muchas sustancias carcinógenas para el organismo como los hidrocarburos aromáticos policíclicos o la acrilamida.

En el libro “Contenido de sustancias potencialmente cancerígenas en alimentos” editado por el Instituto Catalán de Oncología se pueden consultar tablas con múltiples alimentos bajo diferentes procesados y los compuestos potencialmente cancerígenos formados.⁽⁴⁶⁾

http://www.epic-spain.com/libropdf/libro_completo.zip

Compuestos bioactivos

Los denominados compuestos bioactivos influyen positivamente en el equilibrio bioquímico de la célula. Algunos de ellos son esenciales para el organismo y se conocen como micronutrientes, cuya deficiencia se ha asociado a alteraciones en el metabolismo con posibilidad de dañar el ADN. En la dieta se requieren fundamentalmente unos 30 micronutrientes.

El déficit de ciertas vitaminas como el ácido fólico, B12, B6, C, E o la niacina y minerales como el hierro y cinc, puede producir alteraciones en el ADN (como lo harían las radiaciones) relacionadas con el desarrollo de un proceso canceroso. En la siguiente tabla se detallan los principales nutrientes cuyo déficit o exceso en la dieta se ha asociado con determinados tipos de cáncer.

<i>Nutriente</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Fuente dietética principal</i>	<i>Tipos de cáncer</i>
Ácido fólico	Déficit	Frutas y vegetales	Colorrectal y leucemia linfoblástica aguda
Vitamina B12	Déficit	Carne	Mama y pulmón
Vitamina B6	Déficit	Cereales, hígado, bananas	Próstata
Vitamina C	Déficit	Frutas y vegetales	Riñones, próstata, estómago y boca
Vitamina E	Déficit	Aceites vegetales y frutos secos	Ácido fólico Colorrectal próstata
Niacina	Déficit	Carne	Boca, faringe y esófago
Selenio	Déficit	Carne, vegetales y cereales	Próstata, pulmón, colorrectal y ovario
Hierro	Exceso	Carne	Colorrectal
Cinc	Déficit	Carne, huevos cereales	Esófago

TABLA 14 *Niveles de nutrientes y riesgo de padecer cáncer*⁽⁴⁷⁾

En los últimos años se han creado varios comités científicos con el objetivo de agrupar y analizar los estudios que relacionan la dieta y el cáncer. Varios de estos comités han coincidido en que el consumo de frutas y verduras se asocia claramente a la disminución del riesgo de padecer varios de los tipos de cáncer, como se muestra en la tabla 14.

Consumo diario				
Verduras y frutas		Vegetales	Frutas	Carne
Prevención de cáncer	Boca	Colorrectal	Pulmón	Colorrectal
	Faringe			
	Laringe			
	Esófago			
	Estomago			
	Vesícula			
	Riñón			
	Ovario			
Aumento de riesgo de cáncer				

TABLA 15 Niveles de nutrientes y riesgo de padecer cáncer.⁽⁴⁷⁾

Variaciones genéticas implicadas en el cáncer y su relación con la dieta

La predisposición genética y los polimorfismos de los genes implicados en la homeostasis celular, junto con el tipo de dieta y otros factores ambientales, suponen factores de riesgo de padecer cáncer. A lo largo de los últimos años se han detectado varios polimorfismos en los genes que producen cambios en la actividad de una proteína o enzima determinada, dando lugar a la activación de un carcinógeno o la detoxificación de un metabolito reactivo intermediario.

Los distintos polimorfismos de un determinado gen que codifica para un enzima pueden aumentar o disminuir el riesgo de padecer ciertos tipos de cánceres y a su vez el riesgo también puede modificarse si se suministra una dieta determinada. Por este motivo, la respuesta a un mismo componente de la dieta puede variar entre poblaciones e incluso entre individuos con cierto parentesco.

Metilenotetrahidrofolato reductasa⁽³⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾

El **MTHFR** es uno de los enzimas fundamentales del metabolismo de la homocisteína y está involucrado en la transformación dependiente del folato de homocisteína en metionina. Se trata de una enzima involucrada también en el riesgo de padecer ECV, pero al mismo tiempo, se han identificado varios polimorfismos del gen que codifica para este enzima que están implicados en el aumento o disminución en la predisposición a padecer algún tipo de cáncer:

- **Polimorfismo C677T:** Produce un cambio en la estructura del enzima. Es la mutación más común de este gen y conlleva una sustitución de la citosina (C) por la timina (T) en la base 677. Esta mutación se asocia con altos niveles de homocisteína si los aportes de folato de la dieta son deficientes. En la tabla 16 de muestran la concentración de folato de algunos alimentos.

Esta mutación produce altos niveles de homocisteína en el plasma debido a la menor actividad de la enzima, lo que se asocia con la reducción de riesgo de padecer cáncer colorrectal en individuos cuyo consumo de ácido fólico es normal. No obstante, en las personas que tienen un consumo deficitario de este compuesto aumenta el riesgo, haciéndolo aún en mayor proporción si se consume alcohol.

Alimentos ricos en ácido fólico

Grupo de alimentos	Alimento	Ác. Fólico (µg/ 100 g alimento)
Cereales y derivados	Avena	60
	Harina de trigo integral	57
Verduras y hortalizas	Brotes de soja	160
	Espinacas	140
	Escarola	127
	Acelga, col	90
Legumbres	Habas secas	78
Frutas	Aguacate	66
Frutos secos	Cacahuete	110
	Almendra	96
Lácteos y derivados	Queso Camembert	60
	Queso Roquefort	50
Carnes, caza y embutidos	Hígado de pollo	590
	Hígado de ternera	240
	Hígado de cordero	220
	Hígado de cerdo	110
Huevos	Yema	52

TABLA 16 *Alimentos ricos en ácido fólico*(49)

- **Polimorfismo A1298C:** Es otro polimorfismo de las bases localizadas en la posición 1298 del gen de la MTHFR, que implica la sustitución de adenina (A) por citosina (C) en el par de bases 1298. Esta variación origina la sustitución de ácido glutámico por alanina en el enzima. Al contrario que el C677T este polimorfismo no se asocia con el incremento de homocisteína en el plasma y no interacciona con el folato sérico, pero sí incrementa el riesgo de padecer cáncer de pulmón en mujeres, aunque no parece que evolucione de la misma manera en varones.

Glutation-S-transferasa

Las enzimas Glutation-S-transferasa están involucradas en la desintoxicación de varios carcinógenos ambientales. Se han descrito diversos polimorfismos en estas enzimas y su influencia con el cáncer. En concreto, los genes que codifican las

enzimas de tipo “mu” son altamente polimórficos. Estas variantes tienen la capacidad de cambiar la susceptibilidad individual a carcinógenos y toxinas. Las mutaciones en los genes que codifican para esta clase de enzimas se han asociado a un incremento en el número de cánceres debido a un aumento de la susceptibilidad de toxinas y carcinógenos del ambiente.

El polimorfismo I105V en el gen de la Glutathion-S-transferasa 1 (**GSTP1**) es un polimorfismo presente en el codón 105 donde se produce una transición A/G que se traduce en una modificación en la síntesis de la enzima y se cambia una isoleucina por una valina, provocando diferencias en la afinidad de unión a los sustratos y en su actividad catalítica, originando cambios en la función enzimática. Varios estudios poblacionales han demostrado que existe una relación entre el alelo G y la susceptibilidad a desarrollar cáncer de seno, pulmón, cerebro, esófago, vejiga y testículo. Así, se ha encontrado una interacción significativa entre la ingesta de verduras crucíferas (por ejemplo, brócoli, coliflor, coles de Bruselas o repollo) y el polimorfismo del gen GSTM1 en la disminución del riesgo de cáncer de colon.

Gen de la N-acetil-transferasa (NAT2)

La NAT es un enzima de detoxificación de metabolitos carcinógenos presentes en la dieta. Existen dos isoformas: NAT1 y NAT2. La presencia de polimorfismos en el gen NAT2 se asocia a una menor capacidad de acetilación y de detoxificación. Se han realizado múltiples estudios en diversos cánceres con resultados diversos, si bien existe mayor consistencia en los estudios que relacionan los polimorfismos del gen NAT2 con un mayor riesgo de cáncer colorrectal, si el consumo de carne y tabaquismo son elevados.

Gen de la Glutathion peroxidasa I (GPX1)⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁰⁾

La Glutathion peroxidasa es un enzima dependiente de selenio (selenoproteína) que participa en la detoxificación de peróxido de hidrógeno y multitud de peróxidos orgánicos como mecanismo de protección del daño oxidativo (antioxidante o regulador del equilibrio redox).

- **Polimorfismo en el codón 198:** Este polimorfismo se traduce en un cambio en la estructura del enzima, una prolina o leucina por modificación de un nucleótido del codón 198. Se ha observado que el alelo que determina una leucina se asocia con una mayor predisposición a padecer cáncer de pulmón por encima del que contiene prolina. Al mismo tiempo, parece existir una relación de este polimorfismo con un aumento de riesgo de cáncer de mama.

Gen de la superóxido dismutasa dependiente de manganeso (MnSOD)⁽⁸²⁾

La superóxido dismutasa (**MnSOD**) dependiente de manganeso es uno de los enzimas antioxidantes más importantes. La acción de la SOD es un mecanismo excelente de defensa de las células para neutralizar los radicales libres y prevenir las enfermedades.

Se ha determinado que mujeres con un polimorfismo en este enzima tienen más tendencia a padecer cáncer de mama en dietas pobres en frutas, vegetales, ácido ascórbico y alfa-tocoferol.⁽⁴⁷⁾

En la siguiente tabla que se muestra a continuación se resumen los polimorfismos más relevantes encontrados en los estudios analizados sobre el cáncer en relación con la dieta. En la primera columna aparece el gen que codifica para la proteína en cuestión; en la segunda, la proteína, generalmente un enzima, que se ve afectada junto con el polimorfismo que causa la alteración; en la tercera se muestra cómo se ve afectada la actividad de la proteína; en la siguiente se especifica si el cambio aumenta o reduce el riesgo a padecer cáncer y qué tipos de cánceres se ven afectados.

<i>Gen</i>	<i>Enzima/Polimorfismo</i>	<i>Afecta</i>	<i>Riesgo</i>	<i>Tipos de cáncer</i>	<i>Dieta</i>
MnSOD	Superóxido dismutasa	Codon 16 (A)	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Mama • Prostata • Pulmón 	↓ Frutas y vegetales (ácido ascórbico y alfa tocoferol) Manganeseo
GPX	Glutation peroxidasa I	Codon 198	Aumento (Variante alélica L) (Variante alélica T-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Mama (*) • Pulmón • Vejiga (*) 	↓ Selenio en la dieta
MTFHR (Identificado también en ECV)	Metilenotetrahidrofolato reductasa	C677T	Disminución	<ul style="list-style-type: none"> • Colorrectal • Leucemia linfática aguda 	↓ Ácido fólico
		A1298C	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmón 	
		G1793A	Disminución	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmón 	↑ Vit B6 y B12
LCT (Identificado también en Intolerancia a la Lactosa)	Lactasa	C13910T	Aumento	Colorrectal	
CYP3A43	Citocromo P450	C/G	Aumento	Próstata	
NAT2	N-acetil-transferasa	Desintoxicación de carcinógenos	Aumento	Colorrectal	↑ Carne
GSTM1	Glutation-S-transferasa	Desintoxicación de carcinógenos	Disminución	Colon	↑ Verduras (crucíferas)
MGMT	Metil-guanina-DNA-metiltransferasa Variante alélica con L	Reparación del genoma por eliminación de grupos alquilo	Disminución en mujeres	Colon	↑ IMC (**) Trat. hormonal (menopausia)

(*) Existen estudios contradictorios.

(**) Índice de masa corporal.

TABLA 17
 Recopilación de los genes más relevantes que intervienen en los procesos cancerosos referenciados científicamente y su influencia con la dieta.

2.5.3 Diabetes tipo 2⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾

La patogénesis de la **diabetes tipo 2** (DT2) todavía no está del todo clara, aunque se sabe que es una enfermedad poligénica y multifactorial resultado de la combinación de factores genéticos, nutricionales y ambientales. Los principales factores de riesgo para esta enfermedad son la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión arterial, un historial familiar con diabetes, ciertos factores hormonales, la vida sedentaria y una dieta con un alto consumo en hidratos de carbono.

Pese al incierto origen de la DT2, ésta se caracteriza por una alteración en la secreción y resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. Esta resistencia ocasiona un 80% de obesidad abdominal.

La pérdida de peso, así como el ejercicio físico, combaten eficazmente la intolerancia a la glucosa. Desde el punto de vista de la dieta se utilizan fundamentalmente dos parámetros para el tratamiento de la DT2, el índice glucémico y el incremento del consumo de fibra.

En el año 2001, el *Nurses Health Study* de Iowa, en EE.UU., fue el primero en demostrar la relación directa de la ingestión de ácidos grasos trans junto con ácidos grasos saturados, con la DT2. Este estudio demostró además una relación inversa de la ingestión de ácidos grasos omega 3 (PUFAs) y grasa vegetal no hidrogenada con la DT2.

La dieta mediterránea proporciona un efecto protector. Esta dieta, caracterizada por un alto consumo de vegetales, frutas, legumbres, frutos secos, pescado, cereales y aceite de oliva, junto con un consumo moderado de alcohol, predominantemente vino, permite una alta ingestión de fibra, antioxidantes, magnesio y ácidos grasos insaturados. Además, se caracteriza por un bajo grado de ingesta de energía, el cual permite prevenir el aumento de peso. Se han realizado muchos estudios que han sugerido que los componentes de la dieta mediterránea, como la fibra, pueden prevenir el aumento de peso, la resistencia a la insulina y las disfunciones de las células beta pancreáticas.

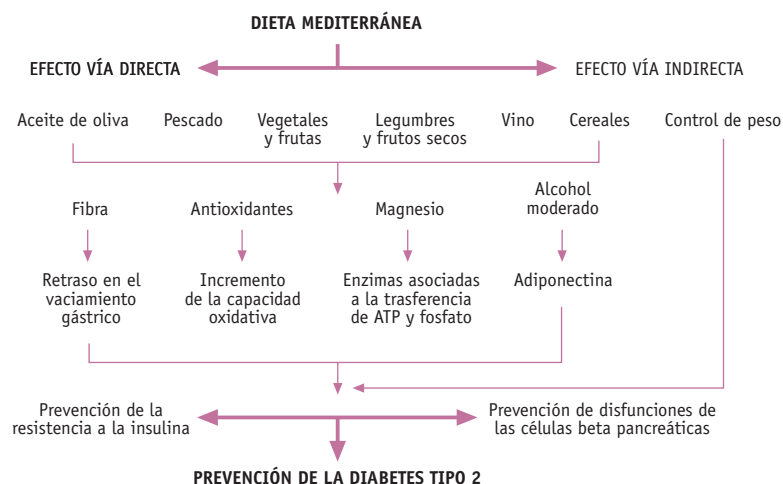


FIGURA 31 *Interacción de la dieta con el riesgo de padecer DT2.*⁽⁵³⁾

Aparte de la dieta, entre los factores de riesgo más importantes se encuentran ciertas alteraciones de los genes candidatos (por ahora unos 52). Entre ellos, se han descrito genes polimórficos: el del sustrato del receptor de la insulina, el gen de la glucocinasa, factores transcripcionales como calpaína-10 y PPAR-g; y genes no polimórficos: el gen de la insulina, el del receptor de la insulina y los transportadores de glucosa.⁽⁵³⁾

Variaciones genéticas implicadas en la DT2 y su relación con la dieta

Por el momento se ha demostrado la participación de diversos alelos en múltiples regiones cromosómicas con una asociación significativa, existiendo referencias bibliográficas de más de 250 genes relacionados con la DT2.⁽⁵⁴⁾

Actualmente existen dos proyectos europeos EURODIA y del proyecto EUGENE2 (Red europea sobre la genómica funcional de la DT2) que han determinado fundamentalmente **16 genes** implicados en el desarrollo de la DT2.

A continuación se describen los polimorfismos de los genes que parecen tener una mayor relación con la dieta y son asociados más frecuentemente con esta enfermedad.

Adiponectina (ADIPOQ)

La adiponectina es una hormona peptídica, implicada en procesos metabólicos y hormonales, que se expresa mayoritariamente en los adipocitos maduros y circula por el

plasma en altas concentraciones. El gen que codifica para esta hormona se conoce con las siglas de **ADIPOQ** y se expresa exclusivamente en el tejido adiposo. Dicha expresión es menor en los sujetos que padecen DT2.⁽⁵⁵⁾

Se han encontrado varios polimorfismos y mutaciones en este gen. Uno de ellos corresponde a la sustitución de timina por guanina en el exón 2 (45T→G) y otro a la sustitución de guanina por timina en el intrón 2 (276G→T) que han sido asociados a un aumento en el riesgo de DT2 así como a una mayor resistencia a la insulina en sujetos portadores de los genotipos G/G en las posiciones 45 y 276.

Existen diversos estudios genéticos que han evaluado la influencia del polimorfismo 276G→T en el gen de la adiponectina sobre los niveles circulantes de esta hormona y el consiguiente mayor riesgo de aparición de DT2. En la siguiente figura aparecen los resultados de uno de ellos, mediante los cuales se llega a la conclusión de que los sujetos con el genotipo G/G tienen mayor riesgo de padecer DT2 que los T/T.

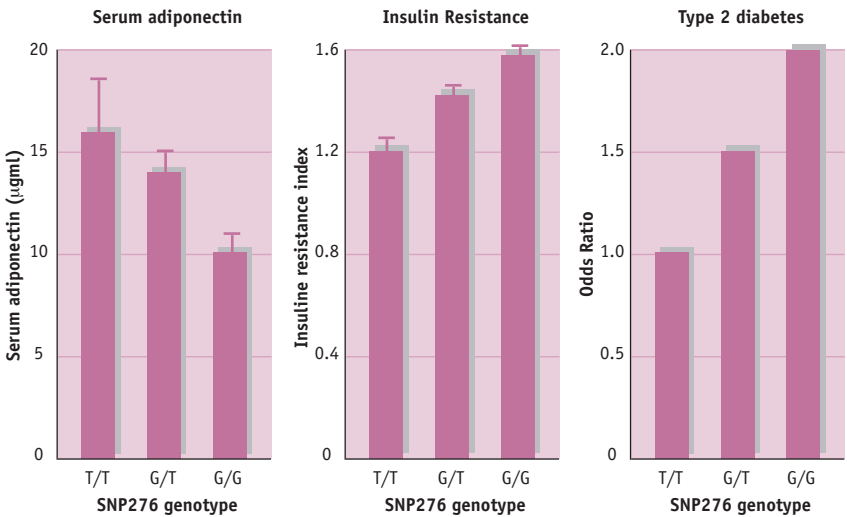


FIGURA 32 Efecto del polimorfismo SNP 276 en el intrón 2 del gen de la adiponectina sobre los niveles de adiponectina en plasma, la resistencia a la insulina y la susceptibilidad a la DT2. A la izquierda se observa que los sujetos con el genotipo G/G tienen menos adiponectina en plasma que los T/T. En el gráfico situado en el medio se observa que los sujetos con el genotipo G/G tienen mayores índices de resistencia a la insulina que los T/T. En el último gráfico se muestra que los sujetos con el genotipo G/G tienen mayor riesgo (casi el doble) de padecer DT2 que los T/T.⁽⁵⁵⁾

Asimismo, en algunos estudios se ha determinado que en la dieta mediterránea, la concentración de grasas de la dieta y el consumo de macronutrientes puede modificar la implicación de este polimorfismo en la DT2. No obstante, son contradictorios y muchos de ellos se han llevado a cabo en ratas de laboratorio.⁽⁵⁶⁾

El receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR)⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs, en sus siglas inglesas) son una familia de factores de transcripción nucleares que juegan un papel clave en la oxidación de ácidos grasos en su metabolismo extracelular. Los **PPARs** controlan la expresión de genes en la síntesis y en la oxidación de ácidos grasos y están involucrados en el almacenamiento de éstos en diferentes tejidos. Estos factores de transcripción se activan por ligandos, que modulan fundamentalmente la homeostasis del metabolismo lipídico y glucídico a través de efectos genéticos. Sus principales ligandos naturales son los ácidos grasos de cadena larga procedentes de la dieta. Este gen se ha referenciado con anterioridad como implicado en las ECV.

Uno de estos factores, el **PPAR γ -2**, que se halla fundamentalmente en el tejido adiposo, participa en la regulación del almacenamiento de los ácidos grasos en los adipocitos y se expresa principalmente en el tejido adiposo blanco y en menor cantidad en el marrón y en el músculo.

Se ha identificado un polimorfismo, el **Pro12Ala**, asociado con un mayor riesgo de obesidad y que influye en un mayor índice de cintura-cadera que es muy frecuente en población caucásica (15%-20%). Esto significaría que un 15 a 20% de esta población es susceptible a no responder al suministro de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Esta población, tiene una susceptibilidad incrementada a la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa.

Hay numerosos estudios sobre la relación de este polimorfismo, el consumo de grasas y la DT2. Estos pacientes portadores del polimorfismo Pro12Ala tienen un alto índice de masa corporal (IMC) comparados con los no portadores en las mismas condiciones de ingesta energética. Esto hace sugerir la existencia de una susceptibilidad diferente a la ganancia de peso y acumulación de grasa en individuos portadores del **alelo Ala** y los no portadores del alelo Ala si consumen habitualmente un exceso de energía.

Existen numerosos estudios sobre la interacción de la dieta con este polimorfismo y la tendencia a sufrir DT2; aquí se recogen algunos de ellos:

- Estudio en el que se suministró una dieta rica en ácidos grasos trans a una población de Uruguay observándose modificaciones del metabolismo glucídico y lipídico en 50% de los sujetos con dicho polimorfismo, mientras que solo aparecieron en un 10% de los sujetos que no lo tenían. La conclusión es que la ingesta de grasa trans y grasa saturada está relacionada con el riesgo de padecer DT2 en portadores del polimorfismo PPAR γ -2 Pro12Ala.⁽⁵⁷⁾
- Un estudio realizado en Málaga en el que se administraron diferentes tipos y cantidades de grasas a una población. Los sujetos identificados como portadores del alelo Ala se mostrarán con un bajo riesgo de padecer DT2, por lo que se

sugirió que había una interacción entre el consumo de MUFAs y el polimorfismo Pro12Ala, ya que los sujetos obesos portadores del alelo Ala eran quienes consumían una menor cantidad de MUFAs.⁽⁵⁹⁾

- Un estudio realizado sobre portadores del polimorfismo Pro12Pro, ha sugerido que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 disminuyen el acúmulo de grasa en el miocardio y en las células beta del páncreas.⁽⁵²⁾
- En otro estudio realizado sobre una población con habitantes que consumen más del 30% de la energía de la dieta en forma de lípidos, se comprobó que la DT2 tiene una menor prevalencia cuando el alelo Ala es más frecuente. En cambio en poblaciones donde se consume menos del 30% de energía de la dieta en forma de lípidos, no se presenta una asociación clara.⁽⁶⁰⁾

Alcohol deshidrogenasa-1C (ADH1C)⁽⁵⁴⁾⁽⁶¹⁾

El polimorfismo del gen que codifica para la enzima alcohol deshidrogenasa-1C está implicado en la asociación entre el consumo de alcohol y la DT2. En algunos estudios se ha demostrado que los diferentes genotipos de la ADH1C modifican la asociación entre el consumo del alcohol y la DT2 en bebedores moderados.

Un consumo de moderado a elevado de alcohol (>5 g/día para mujeres y >10 g/día para hombres) se ha asociado con un descenso del riesgo de padecer diabetes en mujeres, pero no en hombres. El alelo ADH1C*2, relacionado con un bajo nivel de oxidación, aumenta el riesgo de diabetes, por tanto para las homocigotos ADH1C*1 este riesgo es menor que para los homocigotos ADH1C*2, estando entre ambos niveles de riesgo los heterocigotos.

Entre la mujeres se ha observado un alto riesgo de DT2 en portadoras del alelo ADH1C*2 que consumen más de 10 gramos de alcohol por día. Sin embargo, la interacción entre el consumo de alcohol y el genotipo ADH1C en hombres no ha sido significativa.

Aparte de estos genes hay otros muchos asociados al riesgo de padecer diabetes cuyos polimorfismos y su interacción con la dieta se están estudiando en la actualidad.

Calpaína-10

La calpaína-10 que participa en la regulación de la secreción y acción de la insulina y en la producción hepática de glucosa, cuyo gen **CAPN10** está asociado al riesgo de padecer DT2 y a su causalidad. Se han encontrado dos polimorfismos en las secuencias intrónicas SNP-44 y SNP-43 que alteran la regulación transcripcional del gen y están relacionadas con la susceptibilidad de padecer DT2. El genotipo GG para

SNP-43 está asociado con resistencia a la insulina. Al parecer, el polimorfismo SNP-43 (G/A) está asociado con una disminución de los mensajeros para la calpaína-10 en músculo y con estados de resistencia a la insulina.⁽⁵⁴⁾⁽⁶²⁾

Proteínas desacoplantes

La familia de las proteínas desacoplantes (conocidas como **UCP**) participa en el proceso de gasto energético en forma de calor. La UCP1 actúa como un transportador de protones disipando la energía como calor. La localización habitual de la UCP1 en humanos se sitúa en el tejido adiposo marrón que participa así de la termoregulación. No obstante, dada la escasa presencia de dicho tejido adiposo en adultos, la función de la UCP1 es incierta. A pesar de ello, se trata de una proteína candidata a jugar un papel en la aparición de la obesidad y patologías asociadas a la resistencia a la insulina. Se ha identificado un polimorfismo, el -3826 A/G, resultante del cambio de una adenina por una guanina en la posición -3826 de la región 5' del promotor del gen de la UCP1 que ha sido asociado con obesidad y DT2.

Enzima convertidora de angiotensina

El polimorfismo de inserción/delección (I/D) en el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) determina la concentración plasmática y el contenido tisular de la ECA y puede estar asociado a la DT2. Según el polimorfismo, se clasifican 3 genotipos: homocigotos de inserción (II), homocigotos de delección (DD) y heterocigotos (ID). Se ha observado que los niveles séricos de ECA en individuos DD son dos veces más altos en comparación con los que se registran en sujetos II, mientras que en personas ID, la concentración enzimática es intermedia.

Recopilación de genes y variedades alélicas que inducen DT2

En la siguiente tabla se ha elaborado una recopilación de los polimorfismos más relevantes encontrados en relación a los riesgos de padecer DT2, resumiendo cada una de sus características y sus interacciones con la dieta:

Gen	Polimorfismos	Dieta/Implicaciones
CAPN10 (Calpaína-10)	SNP43 (G/A) SNP44 (T/C) SNP19 (Ins/del 19) SNP63 (C/T)	El SNP43 se asocia con un riesgo tres veces mayor de padecer diabetes en población latinoamericana y en poblaciones del norte de Europa. Al parecer estos SNPs están asociados con una disminución de los mensajeros para la CAPN10 a nivel de músculo y en estados de resistencia a la insulina.
PPAR-γ2	Pro12Ala	Alta apetencia de los individuos por grasas en la dieta. Ingesta de grasa trans y saturada en portadores del polimorfismo PPARγ2 (Pro12Ala), aumentan los riesgos de padecer DT2.
PPARGC1A	Gly482Ser	Recientemente se ha descrito que este SNP tiene relación con el riesgo de padecer DT2.
UCP1 -3826	A/G	Se asocia a mayores riesgos de padecer DT2.
UCP2	Gly866Ala	El Gly866Ala contribuye a la variación en los niveles de secreción de la insulina en plasma.
UCP3	Cys55Thr	El Cys55Thr se asocia con obesidad y DT2 en sujetos caucásicos franceses.
IRS-1	Gly972Arg	La variante Gly972Arg del IRS-1 es la más frecuente en pacientes con DT2.
SUR1	Glu506Lys	Reducción de la actividad del K(ATP) con pérdida de la capacidad secretora de la insulina en la etapa temprana adulta.
GHRL (GRELINA)	Arg51Gln Gly274Ala Leu72Met	Las variantes Leu72Met y Arg51Gln se asocian con una baja secreción de insulina inducida por glucosa y con un alto IMC.
ADIPO (AdipoQ)(Acpr30) (ApM1) (adiponectina)	Arg112Cys Thr45Gly Gly276Thr	Es una hormona secretada por los adipocitos que regula la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. El polimorfismo Arg112Cys se asocia con altos niveles de adiponectina en plasma.
TNF-α	-308 G/A -238 G/A	Alto riesgo de padecer DT2 y obesidad. Bajo riesgo de padecer DT2.
GNB3	-825 T/T	El alelo 825T se asocia de forma significativa a la DT2 y obesidad.
Gen β3-AR Receptor_3 - adrenérgico	Trp64Arg	Se ha asociado a un mayor riesgo de padecer Retinopatía Diabética, debido a un incremento de TG y disminución de HDL, aunque estos niveles no son asociados al SPN, sino a la DT2.
FABP2	Ala54Thr	Aumento de la resistencia a la insulina en dietas con ác. grasos saturados. Disminución cuando se sustituyen por ác. grasos insaturados (MUFA's) y carbohidratos.
IL6	-174G>C	Aumento del riesgo de padecer DT2 y obesidad.
LIPC (Gen de la LH Lipasa Hepática Visto en ML)	-514 C/T	Aumento del riesgo de padecer DT2.
FTO	rs9939609 (T>A) rs8050136 (A/A)	Alta susceptibilidad a la DT2 y obesidad.
RSTN (resistina)	+62G/A Homocigoto A/A	Alteración de la glucosa e hipertensión. Parece favorecer la aparición de DT2 en personas obesas.
LEPR (Receptor de la Leptina)	Q223R (A/A) Lys109Arg (rs1137100)	Mayor resistencia a la insulina. Mayor prevalencia en obesos. Buena respuesta a la actividad física en pacientes con DT2.

TABLA 18 *Recopilación de los genes más importantes referenciados científicamente implicados en la DT2 y la influencia del factor dietético.*

2.5.4 Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica determinada por un exceso de grasa de forma continuada en el tiempo, que se define por presentar un índice de masa corporal aumentado ($IMC \geq 30$). Se considera un desorden multifactorial al que contribuyen múltiples factores genéticos y ambientales, siendo los nutrientes uno de los factores más influyentes.

Un estilo de vida sedentario, el aumento del consumo de dietas energéticas ricas en grasas y una predisposición genética a la obesidad, parecen ser las causas más relevantes del aumento de la prevalencia de esta enfermedad en la sociedad actual, significando a día de hoy uno de los mayores problemas de salud pública.

Se ha estudiado con gran interés la interacción de los nutrientes con la obesidad, llegando a la conclusión de que los efectos de éstos dependen ampliamente de las combinaciones y condiciones en las que se consuman.

Algunos de los nutrientes más relevantes que influyen según diferentes estudios sobre la predisposición o prevención de la obesidad, se exponen en la siguiente tabla:

Nutriente	Efecto
PUFA (CLA)	Activación del catabolismo hepático de ácidos grasos y de la expresión las UDPs. Inhibición la lipogénesis hepática.
Ácidos grasos de cadena media	Activación de la termogénesis.
Isoprenoides (vitamina A)	Activación de la expresión de las UDPs. Movilización de las grasas.
Carbohidratos	Regulación del peso corporal: ratio glucosa/fructosa y el índice glicérico.
Calcio	Tiene un efecto “anti-obesidad”.
Triptófano y los aminoácidos aromáticos	Regulación y control del peso corporal.
Aminoácidos ramificados	
Arginina e histidina	
Péptidos de bajo peso molecular	Efectos saciantes.

TABLA 19 *Recopilación de los nutrientes más importantes implicados en el desarrollo de la obesidad*⁽⁶³⁾

El conocimiento creciente de los genes y moléculas implicados en el desarrollo de la obesidad permite detectar nuevas estrategias para la prevención y el tratamiento de la obesidad humana. El sistema de control del peso corporal es complejo. Ya se ha relacionado a más de 400 genes con la obesidad humana.

Variaciones genéticas implicadas con la obesidad y su relación con la dieta (Apolipoproteína A-II)

La apolipoproteína A-II (apo AII) se asocia al control del apetito y al desarrollo de la obesidad. El polimorfismo -265T→C está asociado con el consumo de alimentos y con la obesidad.

Los homocigotos para el alelo -265C tienen mayor IMC que los portadores del alelo T.

Receptores β adrenérgicos

El sistema adrenérgico desempeña un papel importante en el control del gasto energético estimulando la lipólisis y la termogénesis, con lo que se moviliza la energía almacenada por los TG en los adipocitos. Estos efectos se llevan a cabo a través de los receptores adrenérgicos β_1 , β_2 y β_3 .

- **Receptor β_3 adrenérgico y UCP-1**

El polimorfismo Trp64Arg del receptor β_3 -adrenérgico ha sido asociado con obesidad y otras alteraciones del síndrome metabólico, con alteraciones de la función lipolítica y aumento de las concentraciones de leptina.

El polimorfismo de la UCP-1 (-3826 A →G), por si solo no se asocia con obesidad pero parece presentar un efecto aditivo con el del gen del receptor β_3 adrenérgico (Trp64Arg) para aumentar el peso corporal en los individuos con ambas mutaciones.

- **Receptor β_2 adrenérgico**

Se ha descrito una relación del polimorfismo del receptor β_2 (mutaciones Gln27Glu y Arg16Gly) con la obesidad, fundamentalmente con la de acumulación subcutánea y en el caso de la mutación Gln27Glu con una menor lipólisis y oxidación lipídica. El polimorfismo Gln27Glu se observa en formas comunes de obesidad en humanos.

Perilipinas

Las perilipinas (Plin) son un grupo de fosfoproteínas que envuelven las gotas de grasa dentro de los adipocitos y son esenciales en la regulación del almacenamiento o movilización de los TG. El gen de las perilipinas se encuentra en el cromosoma 15 en el brazo largo, región 2 y subregión 6 (15q26).

Parece existir una relación entre los niveles de perilipinas y el porcentaje de grasa corporal en los individuos que poseen los polimorfismos A13041G y A14995T. Las

mujeres parecen ser más sensibles a los efectos genéticos sobre la obesidad con estos polimorfismos que los varones.

En el caso del polimorfismo G11482A en el gen de las pirilipinas parecen no responder adecuadamente a las dietas bajas en energía en pacientes obesos.

Adiponectinas

La adiponectina es una hormona segregada por los adipocitos que facilita la acción de la insulina, alterando el metabolismo de la glucosa. Se produce una disminución en la producción de esta hormona debido a una acumulación de la grasa visceral, lo que podría explicar la tendencia al desarrollo de DT2 en las personas obesas.

Se han detectado hasta 12 polimorfismos en el gen de la adiponectina (APM1) siendo el SNP10 el más frecuente en sujetos obesos.

Recopilación de Polimorfismos para la Obesidad

Los genes y polimorfismos implicados en la obesidad más estudiados se han recopilado en la siguiente tabla:⁽⁶⁴⁾

Gen	Polimorfismo	Función	Alteraciones
PPARG (DT2)	Pro12Ala	Eficiencia energética	La presencia del alelo Ala12 se asocia a niveles bajos de insulina, menor IMC, papel protector frente a la resistencia a la insulina y niveles de colesterol HDL altos. También se encuentra implicado en la predisposición a DT2.
UCP1	-3826 A/G	Eficiencia energética	Se asocia con un mayor grado de obesidad y unas cifras más elevadas de tensión arterial.
UCP2 (DT2)	G -866 A	Eficiencia energética	Asociado a la DT2 y al IMC. El alelo -866G está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar obesidad.
UCP3 (DT2)	Cys55Thr	Eficiencia energética	El Cys55Thr se asocia con obesidad y DT2 en sujetos caucásicos.
ADRB3	Trp64Arg	Eficiencia energética	Relacionado con la obesidad, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. La presencia del alelo Arg64 contribuye al incremento de la adiposidad abdominal, la disminución del gasto energético basal, el aumento de la resistencia a la pérdida de peso y el desarrollo de DT2.
ADRB2	Gln27Glu	Eficiencia energética	
GHRL (Grelina) (DT2)	Leu72Met	Eficiencia energética	Hormona que reduce el gasto de energía y la descomposición de la grasa. Aumenta el apetito y la acumulación de grasa. Tendencia hacia un IMC mayor.

<i>Gen</i>	<i>Polimorfismo</i>	<i>Función</i>	<i>Alteraciones</i>
LEP (Leptina)	A +19 G C315T (Arg105Trp)	Control del apetito	Asociado a niveles bajos de leptina y a obesidad. Los sujetos homocigotos para el alelo G presentan niveles más bajos de leptina.
LEPR (Receptor leptina)	G/A Exon 16 Gln223Arg	Control del apetito	Asociado con la obesidad en población caucásica. El alelo Arg223 en homocigosis se asocia a niveles altos de leptina.
FTO (DT2)	rs9939609	Control del apetito	Alta susceptibilidad a la DT2 y obesidad.
NPY	1128T-C (Leu7Pro)	Control del apetito	El alelo 7Pro, según diversos estudios, está relacionado con obesidad asociada a niveles altos de TG.
MC4R		Control del apetito	Moléculas relacionadas con regulación del apetito y peso corporal. Asociación significativa con la obesidad, el crecimiento y el consumo de alimentos.
APOA5		Metabolismo lipídico	Se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular. Mejor respuesta que la población general a las dietas bajas en grasas.
APOC3 (ML)	C3175G C482T	Metabolismo lipídico	Asociado con niveles de TG, el alelo G3175 se asocia con niveles altos de TG, apo CIII, colesterol total y por lo tanto con un aumento del riesgo cardiovascular.
APOE (ML)	C112T C158T	Metabolismo lipídico	Apo E (isoforma e4) está asociada con niveles elevados de colesterol y con riesgo elevado de ECV.
APOB (ML)	C2488T	Metabolismo lipídico	Asociado con niveles de colesterol total, colesterol LDL y TG. El alelo C se asocia con niveles bajos de TG, colesterol y LDL.
CETP (ML/ECV)	TaqIB (G279A)	Metabolismo lipídico	La presencia del alelo A o B1 está asociado con niveles bajos de HDL y niveles altos de actividad CETP en plasma, que contribuyen a un incremento en el riesgo de ECV.
LPL (ML)	S447X (TCA-TGA)	Metabolismo lipídico	Aumenta la actividad de la enzima LPL y por lo tanto los niveles de HDL, además disminuyen los niveles de TG.
GCK	30G →A	Metabolismo de la glucosa	Glucocinasa. Aumento del riesgo de sufrir DT2 en edades tempranas y riesgo de obesidad.
ACE (ML)	A240T	Control de la presión sanguínea y equilibrio electrolítico	Enzima convertora de angiotensina. Riesgo de ECV y en algunos estudios se ha relacionado con el riesgo de obesidad.
ESR1	T1989G	Equilibrio hormonal	Receptor del estrógeno. Riesgo de obesidad. Estudios contradictorios.
TNF-α (DT2)	-308 G/A	Procesos inflamatorios	Alto riesgo de padecer DT2 y obesidad.
IL6 (DT2)	-174G>C	Procesos inflamatorios	Citoquinas proinflamatorias. Aumento del riesgo de padecer DT2 y obesidad.

TABLA 20 *Recopilación de los genes más relevantes referenciados científicamente y su influencia sobre la obesidad. (ML= Metabolismo de los lípidos).*

2.6 Otras enfermedades

Osteoporosis⁽⁸⁶⁾⁽⁸⁷⁾

La osteoporosis es uno de los mayores problemas óseos de la población envejecida. Se caracteriza por una reducción de la masa ósea responsable de un aumento de la fragilidad de los huesos y, en consecuencia, de fracturas espontáneas. Se ha demostrado que los factores genéticos juegan un papel importante en la regulación de la densidad mineral ósea y por tanto en la susceptibilidad para padecer fracturas. Pero también juega un papel clave otros factores ambientales como **la dieta**, generando distintos niveles de expresión de la enfermedad.

La osteoporosis es una patología de origen multifactorial y multigénico. Existen múltiples estudios con el objetivo de conocer las variantes alélicas de genes responsables asociados a una baja densidad mineral ósea y su relación con la dieta. Los genes candidatos referenciados se centran principalmente en polimorfismos del gen del receptor de la **vitamina D (VDR)**, los del **receptor de estrógenos (ER)**, los del **colágeno tipo 1 (COL1A1)** y el del **factor de crecimiento I** similar a la insulina (IGF-I). Hasta la fecha los estudios se muestran contradictorios sin observarse la repetición de resultados en poblaciones distintas. Además, se han observado pocos trabajos que muestren las interacciones de las distintas variantes alélicas de los genes candidatos con factores ambientales, tales como la ingesta de calcio u otros factores nutricionales, el tiempo de exposición solar, la latitud en la que vive el individuo, la actividad física, etc.

Enfermedades Neurodegenerativas (EN)⁽⁸⁸⁾

Los avances en genética molecular han abierto grandes esperanzas en el estudio de las EN. Existe una enorme cantidad de genes que van a codificar proteínas expresadas solamente en el sistema nervioso. De esta manera, ciertas poblaciones van a ser especialmente vulnerables a los cambios originados por variaciones genéticas debido a factores ambientales o por la combinación de ambos.

El mecanismo fundamental por el que se producen las EN es debido a perturbaciones sobre las neuronas. Éstas se producen como consecuencia de anomalías en el proceso de ciertas proteínas, que se acumulan cuando los mecanismos celulares para su eliminación son ineficaces.

- **Enfermedad de Alzheimer**

Esta EN se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Se caracteriza en su forma típica por una pérdida progresiva de la memoria y de

otras capacidades mentales, a medida que las células nerviosas (neuronas) mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian.

El Alzheimer se ha relacionado con un acúmulo anormal de proteínas β -amiloideas y proteína microtubular (TAU) en el cerebro, formando placas seniles y ovillos neurofibrilares respectivamente.

Se han descrito hasta siete mutaciones diferentes en el **gen de la proteína precursora amiloide (Gen APP)**; todas ellas aumentan la producción de β -amiloide de 1-41 aminoácidos que conducen a las agregaciones fibrilares tóxicas en las placas seniles.

Otro de los genes afectados por distintas mutaciones es el gen de la presenilinas (Gen PS1 y PS2) que son unas proteínas especiales que perforan la membrana celular y que parecen ser un cofactor de la γ -secretasa responsable de la escisión alterada de la proteína precursora amiloide y su concentración excesiva en el cerebro. Estas mutaciones en el gen de la γ -secretasa son la causa de un 50% de los casos de la enfermedad de Alzheimer.

Otro locus genético importante en la enfermedad de Alzheimer se encuentra en el cromosoma q19 en pacientes con comienzo tardío de la enfermedad. Un gen candidato en esta región codifica la **apo E**, conocida primero por su papel transportador del colesterol en la sangre. No se han encontrado mutaciones en esta apolipoproteína, pero una de sus tres variantes genéticas, la e4 (polimorfismo -491), aumenta el riesgo de la enfermedad de Alzheimer hasta 10 a 20 veces de aparición más precoz en personas que son homocigotos para dicha apolipoproteína.

Por otro lado, se han descrito otras mutaciones en otros locus del cromosoma 12 relacionadas con el comienzo tardío de la enfermedad y que afectan a genes que codifican la alfa-macroglobulina.

En conclusión, se podría concretar en tres genes los identificados para la forma de la enfermedad familiar de inicio temprano; es decir, los genes de la proteína amiloide (APP), preselinina-1 y preselinina-2. En la forma más común de aparición tardía de la enfermedad, el mayor gen involucrado es la isoforma e4 de la apo E, que se ha presentado como un factor de riesgo y no necesariamente suficiente para el desarrollo de la enfermedad.

- **Enfermedad de Parkinson**

Es la segunda EN más frecuente, después del Alzheimer, con una prevalencia del 2% en personas mayores de 65 años. Los síntomas característicos son la presencia de rigidez y temblor que están asociadas a pérdidas de neuronas en la sustancia negra del cerebro y la reducción de la dopamina. Con ello se producen grandes inclusiones citoplásmicas de núcleo proteico (principalmente la α -sinucleína), llamadas cuerpos de Lewy, que aparecen predominantemente en las neuronas que contienen melanina en la sustancia negra del cerebro.

En enfermos de Parkinson, tanto hereditarios como esporádicos, los cuerpos de Lewy contienen α -sinucleína, ubiquitina y subunidades proteosómicas. Se ha encontrado un locus en el cromosoma 4q-21-23 y una mutación en el gen que codifica la α -sinucleína. Además, se han descrito también mutaciones en otra proteína, la ubiquitin-carboxi-terminal-hidrolasa, que origina Parkinson familiar. Se supone que estas mutaciones dan lugar a aberraciones en la vía proteolítica y a la formación de cuerpos de Lewy.

- **Enfermedad de Huntington**

Se trata de una EN hereditaria, desencadenada por la presencia de una mutación genética que destruye paulatinamente unas regiones específicas del cerebro llamadas ganglios o núcleos basales. La enfermedad produce alteración cognoscitiva, psiquiátrica y motora, de progresión muy lenta, durante un periodo de 15 a 20 años.

Está relacionada con el cromosoma 4p16.3, en el que el **gen HD**, contiene más de 40 repeticiones del triplete CAG, codificando una proteína inestable de huntingtina. En las personas no afectadas por la enfermedad, el triplete CAG se repite solamente de 9 a 36 veces. Se produce una extensa zona de poliglutamina en la huntingtina que no permite realizar su función normal en el cerebro además de facilitar que se adhiera a otras proteínas al enlazarse con ellas e inutilizarlas.

Por tanto, esta mutación no solo genera agregados tóxicos letales para las células del cerebro, sino que priva además al cerebro de la huntingtina normal que activaría otros genes fundamentales para el desarrollo y supervivencia de las neuronas.

- **Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)**

Es el proceso neuromotor más frecuente, que comienza generalmente sobre los 50 ó 60 años. Se caracteriza por sufrir una atrofia en los músculos, conservándose el movimiento de los ojos, del intestino y de la vejiga. El pronóstico es grave, muriendo el 95% de los enfermos a los tres a cinco años del comienzo del proceso.

La causa de la pérdida de neuronas motoras en la ELA es desconocida, pero un subgrupo de enfermos de la forma familiar presentan mutaciones en un gen del cromosoma 21, el superóxido dismutasa tipo 1 (**gen SOD1**) que codifica una proteína que interviene en la regulación de radicales libres intracelulares. No obstante, hay controversias sobre el papel de estas mutaciones, ya que hay enfermos que no tienen reducción de la concentración de SOD1.

CAPÍTULO 3

Entorno empresarial

El campo de la nutrigenómica se encuentra en un claro proceso de expansión y de desarrollo, ganando impulso de una forma progresiva, tanto desde el ámbito de la investigación como desde el punto de vista empresarial. Parece evidente que esta ciencia no tendrá un camino fácil para conseguir desarrollarse, pero en la actualidad los distintos avances en las ciencias “ómicas” han dado un impulso clave para aumentar la velocidad investigadora en este ámbito científico y como consecuencia una aplicación empresarial y práctica más adecuada.

Por otro lado, es importante la responsabilidad de todos los estamentos, tanto públicos como privados, para asegurar que esta aceleración no compromete la seguridad del consumidor final con una regulación adecuada y planificada que impida suministrar al consumidor productos y servicios alejados de ser realmente útiles.⁽⁹⁾

La evolución actual de la nutrigenómica parece estar muy vinculada a la emergente idea de “nutrición personalizada”, según la cual la dieta de una persona se ajusta en función de su información genética. Esto conseguiría optimizar su salud y prevenir la aparición de enfermedades. Bajo este concepto, la nutrigenómica se ocupa de esclarecer las distintas interacciones entre los genes, la dieta y los distintos factores ambientales, y cómo actúan sobre la salud.

Sin embargo, se ha comprobado que en muchas ocasiones se tiende a generalizar este término, considerando la nutrigenómica desde un punto de vista más amplio, abarcando la aplicación de las tecnologías genómicas (genómica funcional, transcriptómica, proteómica, metabolómica) al estudio de las ciencias nutricionales y de la tecnología alimentaria. Desde este contexto más amplio, el impacto de la nutrigenómica sobre la industria alimentaria es casi inabarcable, con aplicaciones a lo largo de toda la cadena alimentaria, que van desde:

- Organismos modificados genéticamente (OMG), en los que se aplican las tecnologías genómicas para conseguir formas de cultivo y cría de ganado que intentan potenciar su salud, rendimiento, resistencia o modificar su composición para mejorar sus cualidades nutricionales.
- Tecnologías genómicas aplicadas a la seguridad y calidad de los alimentos. Mediante la “huella de ADN” para comprobar la autenticidad y verificar el origen de los componentes alimentarios, predecir la caducidad de productos frescos o detectar la contaminación microbiológica.
- Desarrollo de alimentos funcionales o productos alimenticios que deben tener un efecto protector o fortalecedor de la salud por encima de su contenido nutricional básico. La mayoría de estos productos no tienen en cuenta la composición genética de un individuo sino su composición o el enriquecimiento de algún componente bioactivo que ejerce efectos beneficiosos sobre la salud.

Muchas de estas aplicaciones conforman ya una realidad práctica.⁽⁶⁵⁾ Sin embargo, la nutrigenómica como un aspecto novedoso de la nutrición en su concepto estricto (nutrición personalizada), se encuentra todavía en una fase embrionaria en lo que se refiere a su **potencial comercial** (estrategia de mercado), siendo actualmente más una esperanza que una realidad efectiva.⁽⁶⁶⁾

La aplicación de la nutrigenómica a nivel del consumidor y por tanto su impacto en la salud pública debería soportarse en una combinación entre el concepto de “nutrición personalizada” y el mayor desarrollo científico de la genómica nutricional, de tal manera que el establecimiento de **recomendaciones dietéticas individuales** y de estilos de vida se basaría en la disponibilidad de conocimientos sobre los requisitos nutritivos, el estado nutricional de cada individuo y su constitución genética con el objetivo de acercarse lo más posible a una personalización de la dieta para reducir el riesgo de aparición de enfermedades. Este tipo de servicios, en la práctica actual, solo se aplica a nivel clínico en el tratamiento de ciertas enfermedades y en condiciones controladas del paciente, pero su aplicación a nivel poblacional no parece todavía detectarse en los servicios nutrigenómicos que ofrecen las empresas al consumidor final.

Este estado provisional en la aplicación de la nutrigenómica no empaña sus grandes perspectivas económicas e industriales, comprobándose una presencia expansiva en los mercados de estrategias empresariales en torno a la nutrigenómica que sin duda responde a una demanda de los consumidores, según lo ponen de manifiesto distintos estudios (Business Insight, Cogent Research USA-informe CGAT™) donde más del 50% de la población de EE.UU. y Europa parece estar receptiva a la idea de usar su información genética para optimizar su salud y establecer su riesgo de padecer ciertas enfermedades, además de estar abiertos a la posibilidad de utilizar productos dietéticos específicamente adaptados a las necesidades individuales en función de su dotación genética.

Como respuesta a esta receptividad de los consumidores se han desarrollado modelos de negocio dedicados a los servicios y exámenes nutrigenómicos, además de las empresas alimenticias o nuevas empresas de base tecnológica que redireccionan su estrategia hacia productos dietéticos que den servicio a perfiles nutrigenómicos determinados.

Desde este punto de vista, en este informe se han detectado aquellos modelos de negocio que operan actualmente en el mercado con servicios nutrigenómicos específicos, **descartando** todos aquellos modelos de desarrollo de tecnologías genómicas que no proporcionan servicios concretos y específicos de nutrigenómica (ej: Empresas de secuenciación).

En la página siguiente se expone una tabla recopilatoria de las empresas detectadas y analizadas en este apartado. Tras la tabla resumen se desarrolla en forma de fichas un listado con los datos más relevantes de aquellas empresas detectadas con sus productos o servicios concretos de nutrigenómica.

*Tabla recopilatoria de las empresas detectadas***Nutrigénómica: análisis genético, diseño de dietas y estilos de vida.**

Sciona (EE.UU.)
Genelex (EE.UU.)
DNA Services of America (EE.UU.)
23andMe (EE.UU.)
Nutragenomics (EE.UU.)
Grupo Sabater Análisis (España)
deCode Genetics (Islandia)
Nutrametrix (EE.UU.)
Navigenics (EE.UU.)
GeneticHealth (Reino Unido)

**Desarrollo de nutracéuticos**

Metaproteomics (EE.UU.)
WellGen (EE.UU.)
DMS (Holanda)
Metagenics (EE.UU.)
Interleukin Genetics (EE.UU.)

**Test de riesgo**

Interleukin Genetics (EE.UU.)
GeneticHealth (Reino Unido)
Jurilab (Finlandia)
Celera (EE.UU.)
Progenika (España)
IntegraGen (Francia)
Myriad (EE.UU.)
Alphagenics (EE.UU.)
Lactest (España)

**Microarrays**

Consultar tabla de la página 137.
Presentada al final de las fichas de empresas.





Datos de contacto

1401 Walnut St., #203
Boulder, 80302 Colorado (EE.UU.)
Tel.: 303 442 4300 Fax: 303 442 4301
Correo electrónico: info@sciona.com



Descripción

Sciona es una empresa con gran proyección internacional creada en el año 2000 que se dedica a la elaboración de recomendaciones nutricionales y dietas personalizadas basándose en la información procedente del perfil genético de cada persona y su estilo de vida.

Considerada una de las compañías pioneras en el campo de la nutrigenómica, Sciona cuenta con varios paneles de expertos en las áreas de investigación científica, bioética y desarrollo de negocio que la asesoran en sus nuevos desarrollos.

Servicios

Programa Mycellf™ Nutrition

El programa Mycellf™ Nutrition consta de dos componentes: un análisis genético y un cuestionario de pautas alimentarias y estilos de vida. El análisis genético se realiza a partir de la muestra que proporciona el cliente. En concreto, se evalúan 19 genes sobre los que presentan mayor influencia el tipo de alimentación y los hábitos de la persona. Además, el cliente completa un cuestionario sobre su dieta y estilo de vida.

Con el apoyo de un *software* patentado por la empresa Sciona se interrelacionan los datos genéticos con los resultados del cuestionario y se elabora un plan de acción con las recomendaciones necesarias para que el cliente alcance su estado óptimo de salud.

El coste de este servicio oscila aproximadamente entre los 190 y los 210 €.

Toda la información relativa al programa Mycellf™ se encuentra disponible en la página web: <http://www.mycellfdnafitness.com>

Programa Mycellf™ DNA Fitness

Mediante este programa la empresa ofrece un servicio de análisis genético que analiza polimorfismos específicos que influyen sobre la resistencia a la actividad física y las condiciones atléticas.

Con los resultados se diseña un plan de acción que incluye recomendaciones para optimizar el entrenamiento físico y la nutrición para obtener una mejora de la salud.

Para realizar este análisis se rellena un cuestionario sobre los estilos de vida y la nutrición de cada cliente además de una muestra de saliva.

El coste de este servicio oscila aproximadamente entre los 190 y los 210 €.

Toda la información relativa al programa Mycellf™ DNA Fitness se encuentra disponible en la página web: <http://www.mycellfdnafitness.com>

Persona de contacto

Keith Grimaldi
Director científico

Solicitud del servicio

La solicitud para comenzar con el programa Mycellf™ puede realizarse a través de la página web de este programa. Los resultados se reciben tres semanas después del envío de la muestra y el cuestionario.



Nutrigenómica

Genelex Corp.

www.genelex.com

Datos de contacto

3000 First Ave., Suite One
Seattle, 98121 Washington (EE.UU.)
Tel.: 206 382 9591 Fax: 206 219 4000
Correo electrónico: info@genelex.com



Descripción

Fundada en el año 1987, *Genelex* es una corporación privada cuya actividad principal se centra en los análisis genéticos en diversas áreas como la investigación forense, la determinación de parentescos, la evaluación de los efectos secundarios de los medicamentos mediante ensayos farmacogenéticos y la evaluación nutricional y genética para el diseño de dietas personalizadas.

Servicios

Servicio de Análisis Genético y Nutricional

Este servicio permite relacionar la información genética obtenida a partir de una muestra de saliva del cliente con los datos relativos al estilo de vida del cliente recogidos mediante un formulario. Para ello, el panel de expertos de *Genelex* examina 19 genes concretos que juegan un papel importante en ciertos procesos del organismo como los mecanismos de detoxificación, la capacidad antioxidante, la reparación de tejidos, etc. y los relaciona con los hábitos del cliente. Por último, se diseña una serie de recomendaciones nutricionales a medida con las que se persigue optimizar el funcionamiento del organismo.

Este servicio tiene un precio que varía desde los 278 € hasta los 845 €, en función de si se solicita el asesoramiento personalizado de un nutricionista, la elaboración de menús planificados, etc.

La información relativa a este servicio puede consultarse en la página web:

www.healthanddna.com/nutrigeneticstest.html

Persona de contacto

Tia Aulinskas
Director

Solicitud del servicio

La petición de este tipo de análisis puede realizarse por teléfono, fax, correo electrónico o a través de la página web de la empresa.



Nutraceuticos / Nutrigenomica

Metaproteomics Inc.

www.metaproteomicslabs.com

Datos de contacto

9770 44th Ave N.W. Suite 100
Gig Harbor, 98332 Washington (EE.UU.)
Tel.: 800 843 9660



Descripción

MetaProteomics, empresa subsidiaria de *Metagenics*, se centra en el diseño de productos e ingredientes naturales con características bioactivas de acuerdo con la dotación genética única de cada individuo. Esta empresa cuenta con un laboratorio de proteómica en el que se desarrollan estos compuestos nutracéuticos donde se estudian también nuevas vías de ensayo para garantizar la seguridad de estos productos y su impacto sobre la salud.

Productos

Los productos que comercializa *Metaproteomics/Metagenics* se desarrollan mediante el Proceso ExpresSyn® que incluye: el estudio inicial de ciertos compuestos naturales mediante análisis *in vitro* y con cultivos celulares; la evaluación de su actividad bioquímica, biodisponibilidad, pureza y su toxicidad; y, la determinación de sus efectos sobre la salud en ensayos clínicos en humanos.

Catálogo de productos

Los productos de *Metaproteomics/ Metagenics* se listan en un catálogo clasificado en distintas áreas de acuerdo con sus efectos sobre la salud. Hay fórmulas antioxidantes, compuestos para el control de los niveles de azúcar en sangre, ingredientes con actividad sobre el sistema cardiovascular, composiciones para el sistema óseo, etc.

Persona de contacto

John Babish
Vicepresidente ejecutivo

Solicitud de productos

Los productos de *Metaproteomics/Metagenics*, por el momento, se suministran únicamente a profesionales médicos de EE.UU. a través del servicio de pedidos en línea de esta compañía. Para su venta y distribución a otros países es necesario consultar a la empresa.



Nutraceuticos / Nutrigenomica

WellGen Inc.

www.wellgen.com

Datos de contacto

675 US Highway One
North Brunswick, 08902 Nueva Jersey (EE.UU.)
Tel.: 732 565 3890 Fax: 732 565 3896
Correo electrónico: info@wellgen.com



Descripción

WellGen es una empresa biotecnológica creada en el año 1997 que desarrolla compuestos con determinadas propiedades de interés basándose en los estudios sobre nutrigenómica y que se destinan a los mercados de productos funcionales, ingredientes bioactivos y suplementos dietéticos. En colaboración con varios programas universitarios esta compañía ha identificado varios compuestos bioactivos capaces de influir en ciertos procesos como la inflamación, la artritis, la obesidad y el cáncer. En concreto, *WellGen* trabaja en dos líneas de investigación: el programa sobre Inflamación (que incluye la enfermedad cardiovascular, dermatitis, cáncer, etc.) y el programa sobre Obesidad.

Productos

La plataforma tecnológica que emplea *WellGen* se basa en un método patentado de cribado *in vitro* que permite identificar los efectos de ciertos compuestos alimentarios sobre la expresión de algunos genes asociados con el estado de salud. Uno de los compuestos que desarrolla es:

WG0401

Producto patentado con propiedades antiinflamatorias que contiene extractos de té negro.

Patentes

US5955269 Método de selección de alimentos para nutracéuticos.

Titular: Rutgers, The State University of New Jersey

Inventores: Ghai; Geetha (Murray Hill, NJ), Boyd; Charles (New Brunswick, NJ), Csiszar; Katalin (New Brunswick, NJ), Ho; Chi-Tang (East Brunswick, NJ), Rosen; Robert T. (Pottersville, NJ).

Fecha de presentación: 20.06.1996

Fecha de publicación: 21.09.1999

Resumen: The invention relates to an assay system for screening nutraceuticals, i.e., foods or food substances that occur naturally, or that are produced during processing which are capable of modulating in a subject the expression of one or more genes associated with a disease or undesirable physical condition. The nutraceuticals identified by the screening assays can be incorporated into compositions which may be administered to a subject to treat or prevent a disease or undesirable condition, or otherwise to improve the health of the subject. The invention further provides methods for modifying the amount of nutraceuticals in raw and processed foods or food substances.

W02005021479 Compuesto derivado del Benzotropolon para la modulación de la respuesta inflamatoria.

Titular: Wellgen Inc (Us); Univ Rutgers (Us)

Inventores: Ho Chi-Tang (Us); Ghai Geetha (Us); Sang Shengmin (Us); Jhoo Jin-Woo (Us); Huang Mou-Tuan (Us); Rosen Robert T (Us); Dushenkov Slavik (Us).

Fecha de presentación: 30.08.2004

Fecha de publicación: 10.03.2005

Resumen: The present invention provides novel benzotropolone derivatives represented by the general formula: including neotheaflavate B and EGCGa. The benzotropolone derivatives of the present invention are effective antioxidant and anti-inflammatory agents. The present invention also provides novel method of synthesizing benzotropolone compounds in high yields and method of treating inflammatory conditions using benzotropolone, containing compounds.

Persona de contacto

Wei H. Yang

Director de desarrollo de producto

Correo electrónico: yang@wellgen.com



Datos de contacto

135 Beaver Street
Waltham, 02452 Massachusetts (EE.UU.)
Tel.: 781 398 0700 Fax: 781 398 0720
Correo electrónico: quixtar.personalized.health@quixtar.com



Descripción

La empresa *Interleukin Genetics* es especialista en el estudio de los procesos inflamatorios del organismo, relacionados con enfermedades coronarias, y en la determinación de los factores genéticos asociados a un mayor riesgo de que aparezcan estos problemas. Su principal objetivo es el diseño de distintos test de diagnóstico para identificar estos factores. Además, la compañía desarrolla otras dos líneas de trabajo en el área de las enfermedades inflamatorias: la producción de compuestos de uso farmacéutico y la de otros productos que mantengan un buen estado de salud.

Productos

Tests genéticos Gensoma™

Test Gensoma™ de Salud Cardíaca. Con este test, patentado por *Interleukin*, se analizan las variaciones presentes en dos genes de la interleukina 1 para determinar si existe predisposición a una sobreexpresión de la respuesta inflamatoria. Este hecho puede relacionarse con un mayor riesgo a padecer alguna enfermedad cardiovascular.

Test Gensoma™ de Nutrición. Este test permite determinar las variaciones en diversos genes que influyen en el metabolismo de las vitaminas (en concreto, vitamina B) y los micronutrientes y en los mecanismos de respuesta frente al estrés oxidativo.

Test genético PST®

Con este test genético se analizan las variaciones de dos genes de la interleukina 1 para identificar la predisposición de una persona a experimentar una sobreexpresión de la respuesta inflamatoria y, por tanto, un mayor riesgo a padecer una enfermedad periodontal.

Compuestos nutracéuticos

Bajo la marca Nutrilite® se ofrece una amplia gama de productos nutracéuticos que se comercializa a través de la empresa *Quixtar Inc.* y que puede consultarse en la página web:

www.quixtar.com/products/content.aspx?pid=1500&ctg=1717

Servicios

Servicio de análisis genético Gensoma™

Interleukin también dispone de un laboratorio para la realización de los test genéticos Gensoma™ donde se analizan las muestras enviadas por el cliente.

Patentes

US0282198 Diagnóstico y terapia para enfermedades asociadas con el haplotipo IL-1.

Titular: *Interleukin Genetics, Inc.*

Inventores: Duff, Gordon W.; (Sheffield, GB) ; Cox, Angela; (Sheffield, GB) ; Camp, Nicola Jane; (Salt Lake City, UT) ; diGiovine, Francesco S.; (Sheffield, GB) ; Kornman, Kenneth; (Newton, MA); Wilkins, Leon; (North Andover, MA) ; Chen, Hongmin; (Devens, MA) ; Rogus, John; (North Andover, MA)

Fecha de presentación: 03.05.2005

Fecha de publicación: 22.11.2005

Resumen: Methods and kits for determining whether a subject has or is predisposed to developing a disease which is associated with IL-1 polymorphisms and assays for identifying therapeutics for treating and/or preventing the development of these diseases are provided.

US0235890 SNP's funcionales del gen interleuquina-1 que afecta a la transcripción y susceptibilidad a las enfermedades inflamatorias e infecciosas.

Titular: Interleukin Genetics, Inc.

Inventores: Wyllie, David; (Oxford, GB) ; Duff, Gordon; (Sheffield, GB) ; Aziz, Nazneen; (Lexington, MA) ; Hsieh, Chung-Ming; (West Roxbury, MA) ; Kornman, Kenneth; (Newton, MA).

Fecha de presentación: 19.11.2002

Fecha de publicación: 25.12.2003

Resumen: The invention provides methods and reagents for detecting a polymorphism associated with in an upstream region of the interleukin-1 beta (IL-B) gene (IL-1B (-3737)) that affects transcription of the gene and susceptibility to inflammatory and infectious diseases such as periodontal disease and Alzheimer's disease.

US0235890 Terapia y diagnóstico basado en la mutación novel IL-1beta.

Titular: Interleukin Genetics, Inc.

Inventores: Duff, Gordon W.; (Sheffield, GB) ; Giovine, Francesco Saverio di; (Ranmoor, GB).

Fecha de presentación: 02.09.2001

Fecha de publicación: 05.12.2002

Resumen: Methods and kits for detecting IL-1B allele 2 (+6912) and thereby determining a patient's susceptibility to developing an inflammatory disorders are described. Also provided are screening assays for identifying candidate therapeutics and therapeutic methods for treating inflammatory disorders.

Persona de contacto

Kenneth S. Kornman

Director científico

Solicitud de productos/ servicios

Las solicitudes de los test genéticos y los compuestos nutracéuticos deben realizarse a la empresa *Quixtar Inc.* bien mediante el formulario de pedidos de su página web o bien en el número de teléfono 1 800 253 6500.



Test de riesgo / Nutrigenómica

GeneticHealth Ltd.

www.genetic-health.co.uk

Datos de contacto

68 Harley Street

W1G7HE Londres (Reino Unido)

Tel.: +44 (0) 870 043 5551 Fax: +44 (0) 20 8742 1818

Correo electrónico: info@genetic-health.co.uk



Descripción

GeneticHealth tiene una larga experiencia en el estudio genético de un determinado grupo de genes relacionados con los procesos de envejecimiento, la predisposición a padecer ciertas

enfermedades y el estado de salud en general. Basándose en el perfil genético de cada persona, un panel de expertos médicos elabora una guía de recomendaciones para mejorar su calidad de vida.

Servicios

Servicios de análisis genético

A partir de la muestra enviada por el cliente se extrae y analizan hasta 45 genes para identificar los polimorfismos correspondientes y determinar la predisposición a padecer alguna enfermedad como cáncer, trombosis, osteoporosis, problemas de obesidad, etc. Esta empresa ofrece diversos tipos de test, entre ellos, un test genético sobre nutrición con el que se evalúa la capacidad del organismo para eliminar sustancias tóxicas, regular el metabolismo de azúcares y lípidos, etc. El coste de este último test es de 380 € aproximadamente.

Persona de contacto

Brian Whitley
Director ejecutivo

Solicitud del servicio

La solicitud de este servicio puede realizarse a través de la página web de esta empresa. Los resultados de los test genéticos se envían alrededor de dos semanas después de recibir las muestras.



Nutrigenómica / Nutracéuticos

DNA Services of America

www.dnasoa.com

Datos de contacto

1507 Kaliste Saloom Road, Suite D
Lafayette, 70508 Louisiana (EE.UU.)
Tel.: (877) 824 4362
Correo electrónico: info@dnasoa.com



Descripción

Salugen, Inc. es la casa madre de DNA Services of America, que es una compañía dedicada a la salud personalizada que investiga, desarrolla y comercializa test genéticos patentados y terapias basadas en el análisis del DNA. Actualmente comercializa tecnologías nutrigenómicas mediante análisis genéticos personalizados y soluciones nutricionales individuales. La compañía está afincada en San Diego (California-USA) con sucursales en Holanda.

Esta empresa se dedica a la realización de análisis de ADN entre los que se incluyen pruebas de paternidad y otros parentescos, forenses, bancos de ADN y test de nutrigenómica.

Servicios

GenoTrim®

Este servicio incluye un test basado en el análisis de cinco de los genes más relevantes en el mantenimiento del peso corporal junto con el diseño de suplementos dietéticos personalizados de acuerdo con las características genéticas identificadas en él. El coste de este test varía entre 320 y 600 € dependiendo de los suplementos que se desee adquirir.

Patentes

US0062859A1 Composición y método para optimizar y personalizar una formulación de suplemento nutricional según los análisis genéticos y metabólicos personalizados.

Titular: Brian Mashkin; Salugen, Inc.

Inventores: Blum; Kenneth; (San Antonio, TX) ; Meshkin; Brian; (Temecula, CA) ; Downs; Bernard William; (Lederach, PA).

Fecha de presentación: 05.08.2005

Fecha de publicación: 23.03.2006

Resumen: The present invention relates to a composition and custom business model and methods to measure genetic and metabolomic contributing factors affecting disease diagnosis, stratification, and prognosis, as well as the metabolism, efficacy and/or toxicity associated with specific vitamins, minerals, herbal supplements, homeopathic ingredients, and other ingredients for the purposes of customizing a subject's nutritional supplements with custom formulations to optimize health outcomes.

Solicitud del servicio

Se puede solicitar este test a través del servicio de pedidos en línea que dispone esta empresa en su página web.



Nutrigenómica / Test de riesgo

SabioBbi S.L.

www.sabiobbi.es

Datos de contacto

C/ Enrique Jardiel Poncela 4, 2ª.
28016 Madrid (España)
Tel.: 902 876 209 Fax: 913 530 190
Correo electrónico: infosabiobbi@sabiobbi.com

SabioBbi

Descripción

SabioBbi es una empresa española fundada en el año 2006 que se dedica a la investigación y comercialización de productos y servicios para la salud. Su objetivo consiste en alcanzar una medicina personalizada a través de métodos de diagnóstico y tratamientos basados en la biotecnología.

Productos

AgingChip®

Este test permite el análisis de los polimorfismos relacionados con enfermedades asociadas con el envejecimiento, la capacidad metabólica y los mecanismos de defensa, para intentar predecir el riesgo a padecerlas y marcar las pautas para su prevención y diseño del tratamiento más adecuado.

SportChip®

Este test se emplea en el análisis de los genes vinculados a la capacidad metabólica y física de modo que pueda valorarse el potencial de respuesta al ejercicio y crear planes de entrenamiento adaptados a las capacidades biomecánicas y fisiológicas de cada persona.

QualityChip®

Este test intenta predecir el riesgo específico a padecer alguna enfermedad vascular. Asimismo, permite detectar algunos de los factores genéticos que predisponen al estrés ambiental para el diseño de estrategias preventivas y control de ciertas enfermedades.

ExecutiveChip®

Este test se utiliza para conocer los polimorfismos presentes en el individuo asociados al estrés oxidativo o ambiental y a las enfermedades relacionadas, como el cáncer y el envejecimiento prematuro. Con este test pretenden lograr una prevención eficaz y el establecimiento de unos hábitos dietéticos y estilo de vida adecuados.

Persona de contacto

Ignacio Ariza
Servicio de Atención al Cliente
Tel.: 902 876 209
Fax: 913 530 190

Solicitud de productos

Estos test genéticos pueden solicitarse a través del formulario de pedidos en línea o contactando con el Servicio de Atención al Cliente.



Nutrigenómica

Navigenics

www.navigenics.com

Datos de contacto

1 Lagoon Drive, Suite 450
Redwood Shores
94065 California (EE.UU.)
Tel.: (650) 585 7700 Fax: (650) 622 0086



Descripción

Navigenics ofrece servicios personalizados de medicina preventiva proporcionando al cliente información sobre su predisposición genética a padecer ciertas patologías como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Esta empresa cuenta con un panel de expertos médicos y científicos que diseñan las pautas a seguir por cada cliente. Para realizar los análisis genéticos utiliza los Biochips comercializados por la empresa Affymetrix. Además ofrece servicios añadidos como espacio web personal con la información de salud y bienestar más relevante publicada, las actualizaciones de los genes que se vayan publicando en los años siguientes y terapias preventivas desarrolladas.

Persona de contacto

Dietrich Stephan
Cofundador y Director Científico

Solicitud de productos/ servicios

Puede soliciarse más información sobre los servicios que ofrece Navigenics a través del correo electrónico: customerservice@navigenics.com



Datos de contacto

2606 Bayshore Parkway
Mountain View, CA 94043 (EE.UU.)
Tel.: (650) 938 6300
Correo electrónico: press@23andme.com



Descripción

23andMe, Inc. es una empresa biotecnológica dedicada al desarrollo de análisis genéticos personalizados combinado con herramientas y tecnologías web, ofreciendo servicios de predicción de riesgos de padecer enfermedades crónicas y suministrando consejos dietéticos y de estilos de vida. La idea es mapear genéticamente a los clientes para poder descubrir relaciones familiares, mejorando los posibles estudios sobre las enfermedades genéticas y poder recomendar estilos de vida ajustados a cada perfil genético. La empresa ha sido creada por Linda Avey y Anne Wojcicki en 2006, y es asesorada por un grupo de expertos en el campo de la genética humana, bioinformática y ciencias de la información. Entra las empresas que cuentan con capital social en esta empresa se encuentran Genentech, Inc., Google Inc. y New Enterprise Associates (NEA).

Servicios

Servicio de Nutrigenómica

La web de 23andMe ofrece entre sus servicios un análisis genético mediante un test de saliva para analizar el genoma de cada cliente, aportando información a los usuarios sobre su perfil genético, características heredadas, árbol genealógico y la posibilidad de participar en diferentes investigaciones. Al mismo tiempo cada cliente dispone de un espacio web en el que consultar todos sus datos, tener alertas sobre sus genes con información reciente, comunicarse con otras personas que los comparten, conocer los descubrimientos relacionados con esos genes y búsquedas genéticas para encontrar parientes genéticos o ancestros.

Una vez recibida la muestra de saliva, en unas cuatro semanas aproximadamente, el cliente recibe una clave de acceso a su análisis genético personal en la red, que se guardará además en "un banco de datos seguro". Este registro puede ser anónimo o no a elección del usuario. Estos servicios están disponibles a un precio de 999 dólares o unos 681 euros.

Persona de contacto

Nombre: Paul Kranhold/Elizabeth Hanahan
Tel.: 415 618 8750
Correo electrónico: press@23andme.com

Solicitud de productos/ servicios

Estos servicios están disponibles desde la página web de 23andMe (www.23andMe.com) o realizando una petición formal al siguiente mail: help@23andme.com



Datos de contacto

2201 West Campbell Park Drive Suite 32
Chicago, IL 60612 (EE.UU.)
Tel.: (312) 829 3036 Fax: (312) 829 3008
Correo electrónico: info@nutragenomics.com



Descripción

NutraGenomics, Inc., es una empresa biotecnológica fundada en 2002 por el profesor de la Universidad de Illinois Jim Kaput, dedicada a mejorar la salud mediante soluciones nutricionales para prevenir enfermedades crónicas como la DT2, obesidad, arterosclerosis y ciertos cánceres. Esta empresa intenta desarrollar nuevos test de diagnóstico e identificación además de ofrecer consejos personalizados de nutrición y estilos de vida. Usando las últimas tecnologías genómicas y proteómicas, esta empresa intenta identificar aquellos genes que son regulados por la dieta y mediante una intervención nutricional personalizada mejorar el estado de salud de sus clientes y la prevención de enfermedades. Además desarrolla sustancias bioactivas para la producción de alimentos funcionales destinados a la alimentación nutrigenómica.

Servicios

Nutrición inteligente

Con este servicio la empresa analiza el perfil genético y el estado metabólico de sus clientes y les suministra consejos nutricionales.

Nutracéuticos

Análisis de compuestos bioactivos, diseño y desarrollo de compuestos nutracéuticos.

Persona de contacto

Nancy Fogg-Johnson, Ph.D.
Chief Executive Officer
Correo electrónico: nefj@nutragenomics.com

Solicitud de productos/ servicios

Para realizar cualquier consulta sobre sus servicios se deben dirigir a la persona de contacto indicada en el apartado correspondiente.



Datos de contacto

Wurmisweg 576
CH-4303 Kaiseraugst (Suiza)
Tel.: +41 (61) 688 33 33 Fax: +41 (61) 688 33 30
Correo electrónico: nutritional.products@dsm.com



Descripción

DSM Nutritional Products es una compañía de origen holandés perteneciente al holding DSM, que desarrolla su actividad en áreas como la cosmética, la nutrición, la química y las vitaminas, esta última actividad nacida de la adquisición de Roche Vitaminas.

DSM suministra vitaminas, carotenoides y otras sustancias activas para la alimentación, además de nutracéuticos y productos para la industria cosmética.

En España, DSM dispone de una fábrica de premezclas vitamínico-minerales en Alcalá de Henares (Madrid) en la que ha invertido 10 millones de euros entre 2004- 2005, disponiendo de una capacidad de unas 21.000 toneladas al año.

Productos

TensGuard™

DSM ha anunciado el lanzamiento de TensGuard™, un nuevo ingrediente exclusivo sin grasa derivado de la proteína láctea y destinado al creciente mercado global de productos para controlar la presión arterial.

Compuesto por péptidos bioactivos específicos, denominados lactotripéptidos, TensGuard™ favorece los procesos naturales del organismo, ayudando de este modo a mantener una presión arterial saludable.

Pese a que los lactotripéptidos están presentes en los productos lácteos habituales, se encuentran inactivos dentro de la proteína láctea original. Para hacer efecto, estos péptidos necesitan primero ser liberados mediante la predigestión enzimática. TensGuard™ es un ingrediente para suplementos dietéticos que contiene lactotripéptidos en una forma altamente concentrada.

InsuVital™

insuvital™
You're in control

Se trata de un ingrediente destinado a la formulación de alimentos para prevenir la DT2 mediante el control de los niveles de glucosa después de las comidas. InsuVital está formado por péptidos bioactivos de caseína hidrolizada que proporcionan al cuerpo capacidad para liberar insulina después de la ingesta. Esto da como resultado una reducción de los niveles de glucosa después de las comidas, similar al que se da en las personas no diabéticas, y mayor control del azúcar global en sangre. InsuVital es un producto pulverulento que puede ser incorporado a una amplia variedad de productos, como alimentos funcionales y bebidas.

Teavigo®



Teavigo® es un producto extraído del té verde sin su contenido en cafeína. El principal componente bioactivo extraído de las hojas del té verde es el galato de epigallocatequina (94%), que según diversos estudios tiene propiedades saludables. El resultado es TEAVIGO, un polvo cristalino de color prácticamente blanco, de sabor neutro, y soluble en agua, con una pureza mucho más elevada respecto a los extractos de té verde presentes en el mercado.

HidroX®



Se trata de un producto extraído del aceite de oliva con alto contenido hidroxitirosol. Este compuesto es el polifenol del aceite de oliva con mayor potencial bioactivo, con un alto poder antioxidante que favorece la salud cardiovascular y evita el envejecimiento celular. En algunos estudios le confieren también propiedades antiinflamatorias.

Bonistein™



Se trata de un suplemento dietético elaborado a partir de la isoflavona genisteína, que proporciona propiedades saludables, manteniendo la densidad mineral ósea, mejorando los procesos de osteoporosis sobre todo en mujeres.

ALL-Q® (Coenzyme Q10)



CoQ10 es un compuesto vitamínico, esencial para la producción de energía en el cuerpo humano, con un alto poder antioxidante que proporciona un beneficio cardiovascular y mejora la salud de la piel.

Patentes

Esta empresa dispone de 21 patentes relacionadas con Nutracéuticos pero ninguna relacionada directamente con la temática concreta sobre Nutrigenómica.

Persona de contacto

Friso van Assema
Corporate Recruiter
Research & Development
Correo electrónico: dsm.recruitment@dsm.com



Test de riesgo

Jurilab Ltd.

www.jurilab.com

Datos de contacto

Oy Jurilab Ltd.
Head Office:
Microkatu 1
FI-70210 Kuopio (Finlandia)
Tel.: +358 (0)20 7219 200 Fax: +358 (0)20 7219 201
Correo electrónico: info@jurilab.com



Descripción

Jurilab es una empresa especializada en las áreas de genómica para la asociación de genes y enfermedades y su aplicación a la salud.

Su estrategia empresarial se basa en proporcionar servicios personalizados a sus clientes, mediante la identificación de biomarcadores de enfermedades, diagnósticos y dianas metabólicas para el desarrollo de medicamentos.

Productos

Test Nutrigenómicos

La empresa proporciona servicios biotecnológicos suministrando marcadores genéticos centrados en un amplio grupo de enfermedades metabólicas como hipertensión, DT2, obesidad y dislipemias. El producto estrella de la empresa se trata de un test que analiza la predisposición a padecer ciertas enfermedades mediante la detección de ciertos polimorfismos y que podrían dar cobertura a otros servicios personalizados.

Patentes

US0299025 Method for Detecting the Risk of Cardiovascular Diseases Such as Acute Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease By Analysing Defesin.

US0292412 Novel genes and markers in type 2 diabetes and obesity.

US0213274 Novel genes and markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C).

US0072798 Method for treatment of cardiovascular and metabolic diseases and detecting the risk of the same.

US0059722 Novel genes and markers associated to type 2 diabetes mellitus.

US0015170 Method and kit for detecting a risk of coronary heart disease.

US0253262 Novel Methods and Devices for Evaluating Poisons.

US0166205 Detecting the risk of cardiovascular disease by detecting mutations in genes, including genes encoding $\alpha 2b$ -adrenoceptor and apolipoprotein B.

US0154249 Method and kit for detecting a risk for diabetes or a metabolic syndrome.

US0110751 Method and kit for detecting a risk of essential arterial hypertension.

US0099610 Method and kit for detecting a risk of acute myocardial infarction.

US0040293 Method for detecting the risk of and for treatment of type 2 diabetes.

US0142349 DNA molecule encoding a variant paraoxonase and uses thereof.

Persona de contacto

Professor Jukka T. Salonen
Chief Scientific Officer
Correo electrónico: info@jurilab.com



Datos de contacto

Londres, 6.
Barcelona (España)
Tel.: 934 443 200 Fax: 934 109 343
Correo electrónico: info@sabater-tobella.com



Descripción

El Grupo Sabater Análisis cuenta con diversos laboratorios y centros de atención principalmente ubicados en Cataluña. En el Laboratorio Central se centra la realización de todas las pruebas especiales que hace tanto para los centros propios, como para diversas instituciones externas del resto de España; ocupa una superficie de más de 2.000 metros cuadrados en un local ubicado en Esplugues de Llobregat (Barcelona). Colabora también para diversos laboratorios extranjeros.

Su estrategia empresarial se ubica principalmente en el marco sectorial de los análisis clínicos. La compañía tiene, entre otras, la certificación ISO 9000, además, la acreditación del cumplimiento de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y se ha iniciado una cierta diversificación hacia análisis como los nutrigenéticos y análisis de alergias alimentarias.

Servicios

Nutrigen

La empresa realiza un perfil nutri-genético denominado Nutrigen que consiste en un chip de ADN de genotipado, diseñado para el análisis de 18 polimorfismos en 14 genes (genes APOA1, APOE, MTHFR, VDR, GNB3, COMT, SOD2, CYP1A1, CYP1B1, GSTP1, GSTM1, GSTT1, NAT2 y IL6), relacionados con: el metabolismo de los lípidos, los procesos de metilación del ADN, el metabolismo óseo, la proliferación celular, el metabolismo de la glucosa/insulina, la inflamación crónica y la defensa antioxidante.

Se trata de un análisis con tecnología aplicada al estudio del genoma humano, mediante un informe de los resultados guiado para la interpretación de los profesionales, médicos, dietistas, etc.

Test A200

La empresa presta sus servicios en el ámbito de las intolerancias alimentarias con un producto denominado Test A200, ofreciendo una información muy útil a los médicos para realizar diagnósticos más certeros. Este test se lleva a cabo con tecnología de *micro chip*, aplicado a la detección de anticuerpos frente a proteínas de más de 200 alimentos, pudiendo hacer las determinaciones por duplicado y procesar al mismo tiempo varios controles, lo que proporciona mayor fiabilidad a los resultados.

Persona de contacto

Dña. Marta Carrera Martínez
Geneticist - Technical Director
Tel.: 933 228 806
Correo electrónico: mca@sabater-tobella.com

Solicitud de productos/ servicios

Para ampliar la información sobre los servicios ofrecidos por el Grupo Sabater Análisis se puede acceder a la dirección <http://www.sabater-tobella.com/index.php?id=contactus> donde se dispone de un espacio web para realizarles diversas consultas según la temática tratada.

*Test de riesgo / Microarrays***Celera**www.celera.com*Datos de contacto*

Celera Rockville
45 West Gude Drive
Rockville, MD 20850-1159 (EE.UU.)
Tel.: (240) 453 3000

*Descripción*

Celera es una empresa biotecnológica que proporciona soluciones para el tratamiento personalizado de enfermedades o medicina personalizada a través de la utilización de test de diagnóstico y plataformas de genes patentados.

Su estrategia empresarial se basa en el diagnóstico y el tratamiento personalizado de enfermedades a través de la combinación de pruebas y servicios basados en descubrimientos genéticos. Celera investiga la asociación entre las variantes genéticas y las patologías y desarrolla productos de diagnóstico que proporcionen información relevante desde el punto de vista médico, tanto para facultativos como para pacientes.

*Servicios**Asistencia a investigadores de genómica nutricional*

Celera proporciona servicio a la comunidad científica, proporcionando información sobre marcadores genéticos novedosos para ciertas enfermedades y la aplicación de dichos marcadores al desarrollo de test para predecir, caracterizar, evaluar y seleccionar terapias para ECV, enfermedades autoinmunes, del sistema nervioso central y varios tipos de cáncer. Sus clientes utilizan esos productos y servicios para analizar ácidos nucleicos (ADN y ARN), moléculas pequeñas y proteínas que ayudan en proyectos de investigación dirigidos al desarrollo de nuevos medicamentos y a la fabricación de test estandarizados. Su plataforma *online*, Celera Discovery System, que se comercializa exclusivamente a través de la división de conocimiento de Applied Biosystems, es una fuente integral de información basada en el genoma humano y en otros recursos biológicos y médicos.

Persona de contacto

David Speechly
Director de Comunicaciones
Tel.: 510 749 1853
Correo electrónico: david.speechly@celera.com

*Test de riesgo***Progenika Biopharma S.A.**www.progenika.com*Datos de contacto*

Progenika Biopharma, S.A.
Parque Tecnológico de Bizkaia,
Edificio 801B,
48160 Derio, Vizcaya (España)
Tel.: 944 064 525 Fax: 944 064 526
Correo electrónico: info@progenika.com



Descripción

Progenika Biopharma S.A. es una compañía fundada en abril de 2000 con el objetivo de diseñar, desarrollar y comercializar herramientas para la Medicina Personalizada, además de producción y análisis de DNACHIPS.

En enero del 2007 surge su filial Progenika Inc., situada en Boston, Massachussets, como nueva filial de Progenika Biopharma en EE.UU. Progenika Inc. tiene como objetivo conseguir la validación clínica de productos Progenika Biopharma, ya validados en España y Europa, en el mercado estadounidense bajo la regulación de la FDA y CLIA. Para ello se centrará en el desarrollo de las ventas, comercialización y desarrollo de negocio para reforzar acuerdos con el sector farmacéutico, empresas de biotecnología, así como con laboratorios clínicos, médicos y asociaciones de pacientes de los EE.UU.

Productos

LIPOchip®

Se trata de un test de DNA para el diagnóstico genético de la Hipercolesterolemia Familiar. Este Chip está basado en la detección de las 220 mutaciones más frecuentes que se han descrito en el gen del receptor de las LDL en pacientes españoles. La Hipercolesterolemia Familiar es una enfermedad que afecta a 1 de cada 500 individuos en los países desarrollados.

Servicios

Servicio Affymetrix

Proveedor oficial de Servicios Affymetrix Genechip® en España desde 2001. Esta tecnología posibilita a los investigadores analizar cuantitativamente, de manera reproducible y simultáneamente los niveles de expresión de miles de genes. Progenika Biopharma S.A., ofrece un servicio integral que va, desde el diseño de los experimentos para la identificación de los genes involucrados en los distintos procesos fisiológicos y nutrigénomicos, hasta la interpretación de los resultados obtenidos.

Patentes

W02008010083 Método de diagnóstico sobre el riesgo de osteoporosis.

Titular: Brian Mashkin; Salugen, Inc.

Inventores: Cadaval Ainara (Es); Tejedor Hernández Diego (Es); Martínez Martínez Antonio (Es); Simon Buella Laureano (Es).

Fecha de presentación: 12.07.2007

Fecha de publicación: 24.01.2008

Resumen: A method for prognosing osteoporosis phenotypes or estimating osteoporosis quantitative traits comprising determining outcomes for selected SNP variables and clinical variables. Products and methods for genotyping multiple osteoporosis associated genetic variations.

Persona de contacto

Gorka Ochoa

Dirección de I+D+i

Correo electrónico: gochoa@progenika.com

Solicitud de productos/ servicios

La solicitud de cualquiera de los productos/ servicios que desarrolla la empresa se puede realizar a través de su página web.



Datos de contacto

deCODE genetics
Sturlugata 8
IS-101 Reykjavik (Islandia)
Tel.: +354 570 1900 Fax: +354 570 1903
Correo electrónico: info@decode.is



Descripción

DeCode Genetics es una empresa biotecnológica islandesa que desarrolla sus servicios en el ámbito farmacéutico de la genética humana para el desarrollo de diagnósticos y fármacos de las principales enfermedades crónicas (ECV, cáncer, etc).

La empresa se encuentra desarrollando dos compuestos principales para la prevención de los ataques cardíacos y un compuesto antiplaquetario para la prevención de la arteroesclerosis. Además posee distintos servicios basados en diagnósticos mediante BioChips para predecir el riesgo de sufrir distintas enfermedades crónicas.

Servicios

DeCodeme

Este servicio que proporciona la empresa intenta evaluar el genoma de una persona en busca de riesgos de las enfermedades más comunes, características corporales como cabello y color de ojos, además de las probabilidades de que los descendientes hereden un color de ojo o pelo determinados, así como posibles orígenes ancestrales. Además, este servicio da la posibilidad de realizar comparaciones de tu genoma con amigos, familiares, etc. para comprobar las posibles relaciones ancestrales.

El servicio deCODEme usa un chip que examina el ADN de un individuo en un millón de lugares a lo largo del genoma. Se compara entonces este conjunto de datos, conocido como un genotipo, con los genotipos del cliente con su propia base de datos y otras que se han usado para descubrir SNP relacionados con enfermedades. A partir de esta comparación, la compañía estimará el riesgo relativo de que el cliente padezca las 20 enfermedades más comunes para las cuales se ha identificado su SNP.

Patentes

WO2006137085A1 Genetic variants in the TCF7L2 gene as diagnostic markers for risk of type 2 diabetes mellitus.

Titular: Decode Genetics ehf

Inventores: Grant Struan

Fecha de presentación: 16.06.2006

Fecha de publicación: 28.12.2006

Resumen: Polymorphisms in the gene TCF7L2 are shown by association analysis to be a susceptibility gene for type II diabetes. Methods of diagnosis of susceptibility to diabetes, of decreased susceptibility to diabetes and protection against diabetes, are described, as are methods of treatment for type II diabetes.

W02006123369 Variants at Chr8q24.21 confer risk of cancer

Titular: Decode Genetics ehf

Inventores: Amundadottir Laufey; Sulem Patrick; Gudmundsson Julius

Fecha de presentación: 18.05.2006

Fecha de publicación: 23.11.2006

Resumen: A locus on chromosome 8q24.21 has been demonstrated to play a major role in particular forms of cancer. It has been discovered that certain markers and haplotypes are indicative of a susceptibility to particular cancers. Diagnostic applications for identifying susceptibility to cancer are described.

Persona de contacto

Jeffrey Gulcher, M.D., Ph.D.

Chief Scientific Officer

Correo electrónico: info@decode.is

Solicitud de productos/ servicios

Para solicitar los servicios de DeCodeMe es posible ponerse en contacto mediante el mail support@decodeme.com



Test de riesgo

IntegraGen

www.integragen.com

Datos de contacto

Genopole Campus 1 - Genavenir 8,
5 rue Henri Desbruères, 91000 Evry (Francia)
Tel.: +33(0)1 60 91 09 00 Fax: +33 (0)1 60 77 79 10
Correo electrónico: contact@integragen.com



Descripción

IntegraGen es una empresa biotecnológica que ofrece soluciones personalizadas para la salud relacionadas con enfermedades crónicas. Desarrolla y comercializa productos y servicios centrados en enfermedades como el autismo, diabetes, obesidad y trastorno bipolar. Su estrategia empresarial se centra en servicios de genotipado, diagnóstico molecular y *biochips* para la comunidad científica, además de realizar diagnósticos, prevención y tratamientos individualizados de las principales enfermedades crónicas.

Servicios

GenomeHIP™ Service

Se trata de un servicio de genotipado disponible destinado para el uso por parte de grupos de investigación para el estudio de enfermedades monogénicas y multifactoriales (fundamentalmente diabetes, obesidad, trastorno bipolar y autismo).

Diabetes Services

Este servicio suministra apoyo a médicos y pediatras para el diagnóstico personalizado mediante test genéticos en niños y recién nacidos de riesgo de sufrir diabetes.

Personas de contacto

Emmanuel Martin
Director Genetic Services
Correo electrónico: services@integragen.com
Jörg Leenings
Sales & Marketing Director Diabetes
Correo electrónico: services@integragen.com

Solicitud de productos/ servicios

Para solicitar los servicios de IntegraGen es posible ponerse en contacto mediante el mail services@integragen.com o desde su página web.



Test de riesgo

Myriad

www.myriad.com

Datos de contacto

Myriad Genetics, Inc.
320 Wakara Way
Salt Lake City, Utah 84108 (EE.UU.)
Tel.: 801 584 3600 Fax: 801 584 3640
Correo electrónico: info@myriad.com



Descripción

Myriad es una empresa biofarmacéutica centrada en el desarrollo de productos novedosos para la salud. Su principal estrategia empresarial se basa en el diseño de marcadores predictivos, medicina personalizada y servicios forenses. Además desarrolla fármacos en el área de las enfermedades neuronales como el Alzheimer, cáncer y antivirales.

Servicios

Predictive Medicine & Genetic Testing

Este servicio se presta en el ámbito de la medicina preventiva del cáncer, de tal forma que se suministran distintos test de diagnóstico genético para predecir el riesgo de un individuo de padecer en el futuro distintos tipos de cánceres. Los test que suministra esta empresa son BRACAnalysis® (Cáncer de mama), COLARIS® (cáncer colorectal), COLARIS AP® (Polipos de colon), MELARIS® (cáncer de páncreas y melanomas), TheraGuide 5-FU™ (adaptabilidad a la toxicidad de la quimioterapia).

Persona de contacto

Mark H. Skolnick, Ph.D.
Director Chief Scientific Officer
Correo electrónico: info@myriad.com

Solicitud de productos/ servicios

Para solicitar los servicios de Myriad es posible ponerse en contacto mediante un formulario en la siguiente dirección web: http://www.myriad.com/investors/request_info.php



Datos de contacto

Division of Market America
1302 Pleasant Ridge Road
Greensboro, NC 27409 (EE.UU.)
Fax: 336-605-0041
Correo electrónico: nutraMetrix@nutraMetrix.com



Descripción

NutraMetrix es una empresa dedicada a la elaboración de alimentos funcionales, nutracéuticos y complementos alimenticios en función del perfil genético personalizado.

Servicios

Kit de análisis Gene SNP™ DNA



Con este kit se determina el perfil genético con el que se intenta mejorar la dieta y el estilo de vida mediante distintos consejos nutricionales con un informe personalizado, proporcionando aquellos complementos nutricionales que se ajustan a cada perfil genético. Además, se informa sobre distintos temas referentes al perfil genético de cada cliente, guía de vitaminas, minerales, nutrición y salud. El coste de este servicio es de unos 250 dólares (173 euros).

Productos

Gene SNP™ Custom Genetic Nutritional Formula



Consiste en un suplemento alimenticio formulado a partir de una selección de ingredientes de alta calidad, que varía en función del perfil genético de cada individuo, determinado por su kit de análisis Gene SNP™ DNA y que según la empresa revela aquellas áreas que necesitan una mayor atención. El coste de cada suplemento está en función de la fórmula de ingredientes utilizados para diseñar cada complemento. Los distintos perfiles genéticos en los que se basan las fórmulas son:

- Suplemento para la salud ósea
- Antioxidantes y detoxificación
- Suplemento completo
- Sensibilidad a la insulina
- Inflamación
- Enfermedad cardiovascular

Persona de contacto

Jim Wilmer, PhD
Director of Scientific Affairs
Correo electrónico: nutraMetrix@nutraMetrix.com

Solicitud de productos/ servicios

La solicitud de estos servicios se realiza a través de una distribución *on-line* desde la web www.marketamerica.com

**Metagenics, Inc.****www.metagenics.com***Datos de contacto*

100 Ave La Pata
San Clemente, CA 92673 (EE.UU.)
Tel.: 800 692 9400

*Descripción*

Metagenics Inc., es una empresa biotecnológica fundada en 1982 que desarrolla una línea de formulaciones nutricionales de alta calidad exclusiva para médicos y profesionales de la salud. La empresa centra su estrategia en mejorar la salud según los perfiles genéticos de cada paciente a través de la nutrición. La empresa está reconocida en el campo de la medicina nutricional con científicos, médicos y apoyo técnico, que analizan la gran cantidad de información disponible en publicaciones, periódicos, seminarios e Internet.

Los principales productos desarrollados por Metagenics son nutracéuticos naturales de alta calidad y clínicamente testados para la aplicación a enfermedades crónicas.

*Servicios**Programa FirstLine Therapy®***FirstLineTherapy®**

Es un programa global de nutrición y estilos de vida que ofrece las herramientas y los consejos y productos tanto nutricionales como estilos de vida personalizados para mantener un estado saludable. Es recomendado para problemas de salud como obesidad, DT2 y problemas cardiovasculares.

*Productos**Nutracéuticos*

Consiste en distintos suplementos alimenticios formulados a partir de una selección de ingredientes naturales de alta calidad y que están categorizados según los beneficios o uso que se les atribuye:

- Mejora del estado inmunológico.
- Deporte.
- Estrés.
- Problemas digestivos.
- Detoxificación.
- Inflamación.
- Enfermedad cardiovascular.

*Persona de contacto*

Jeffrey S. Bland, PhD
Chief Science Officer of Metagenics, Inc.

Solicitud de productos/ servicios

Una mayor información sobre estos servicios y productos se puede consultar a través de un formulario en la siguiente dirección web: <http://www.metagenics.com/contact/feedback.asp>



Datos de contacto

Maryland Tech. Dev. Ctr.
9700 Great Seneca Highway
Rockville, Maryland 20850 (EE.UU.)
Tel.: (240) 314 0563 Fax: (240) 453 6201
Correo electrónico: info@alpha-genics.com



Descripción

AlphaGenics es una empresa biotecnológica que comercializa productos y servicios personalizados en torno al mercado de la salud y de estilos de vida saludables. Estos servicios suelen ir asociados al perfil genético del consumidor, desarrollando fórmulas nutricionales para mercados emergentes a partir de los conocimientos sobre la genética humana y sus interrelaciones con la dieta y los estilos de vida.

Sus servicios se centran en la realización de test genéticos para determinar el perfil del individuo y su predisposición a llevar estilos de vida saludables y su interrelación con las actividades que pueden disminuir los niveles de estrés o mejorar la salud mental.

Servicios

MyGene™

Se trata de un estudio genético que determina la habilidad de una persona para el aprendizaje, creatividad de distintas ciencias (música, danza, etc.) o sensibilidad hacia distintos sabores alimenticios o predisposición a ciertos deportes. Este servicio, según la empresa, intenta ayudar a sus clientes a entender como su ADN puede contribuir a un estado de vida optimista y saludable.

Productos

JeneJuice™

Se trata de una bebida con una mezcla de distintos compuestos nutritivos que se ajusta a distintos perfiles genéticos para realzar las capacidades físicas y mentales. Se distribuye a través de máquinas de vending especialmente diseñadas. El perfil genético que se le suministra para elaborar la bebida se obtiene al realizar un análisis genético de las células del carrillo mediante un kit que se puede usar de forma personalizada.

Health For You™

Un suplemento vitamínico y mineral basado en el perfil bioquímico.

Patentes

W02006137085A1 System, method and device for making and delivering genetic-based personalized nutrient and supplement mixtures. Titular: Alphagenics Inc (us) Inventores: Abramson Fredric d (us)

Fecha de presentación: 24.07.2006

Fecha de publicación: 29.03.2007

Resumen: A system for preparing a genetically-based personalized mixture of nutrients and other ingredients that includes an input device to input genetic information of a user into the system, an identifying device to identify a genetic profile of the user based on the user input information, and a processing device to process the information inputted by the user and identify a mix and concentration of ingredients stored in the system to be prepared based on

the genetic profile of the user. The system also includes a mixing device to mix a customized beverage to deliver to the user where the customized beverage includes the mix and concentration of ingredients prepared based on the genetic profile of the user.

Personas de contacto

Fredric Abramson, Ph.D.

President & Chief Executive Officer.

Entre los asesores científicos se encuentra el Dr. José Ordovas (Director del Laboratorio de Nutrición y Genómica de la Universidad de Tufts).

Correo electrónico: info@alpha-genics.com

Solicitud de productos/ servicios

Una mayor información sobre estos servicios y productos se puede consultar a través de su página web.



Test de riesgo

Lactest, S.L.

www.lactest.com

Datos de contacto

Lactest

C/Barceló 15, 5º izda

28004 Madrid (España)

Tel.: 914 467 897 Fax: 915 938 262

Correo electrónico: jlmartin@lactest.com



Descripción

Lactest es una compañía de biotecnología centrada en el área de la salud humana, con aplicaciones pioneras en el panorama científico internacional, que ha dirigido sus investigaciones al campo de la intolerancia a la lactosa.

En este campo, su principal logro es el desarrollo de un nuevo test de diagnóstico no invasivo de la intolerancia a la lactosa.

Producto

Lactest

Se trata de un test de diagnóstico no invasivo de la intolerancia a la lactosa o deficiencia del enzima lactasa intestinal, basado en un novedoso producto, la 4- Galactosil-Xilosa. Este test se ha desarrollado para suplir las deficiencias que presentan los actuales sistemas de diagnóstico. Esta tecnología presenta los siguientes aspectos innovadores: fácil y rápida evaluación de los resultados, marcador indicativo de la integridad de la mucosa intestinal, alta fiabilidad e inocuidad.

Personas de contacto

José Luis Martín Martín

Director General

Correo electrónico: jlmartin@lactest.com

Solicitud de productos/ servicios

Para solicitar los servicios se debe poner en contacto mediante la siguiente dirección web www.lactest.com



Empresas de microarrays que suministran sus productos a las empresas detectadas

Empresa	Productos	Web
Affymetrix (EE.UU.)	GeneChip Empresa de secuenciación de polimorfismos <i>microarrays y biochips</i>	www.affymetrix.com
Biomérieux Industries	Chip de alta densidad ADN -FoodExpertID- Detección de especies animales en alimentos	www.biomerieux.es
Genelink	GeneChip Empresa de secuenciación de polimorfismos <i>microarrays y biochips</i>	www.genelink.com

Como se ha podido comprobar en el listado de empresas detectadas, existe una cantidad creciente de nuevas empresas dedicadas a dar una solución directa al consumidor donde su servicio se basa en el desarrollo de exámenes nutrigenómicos proporcionando distintos subproductos alrededor de esta información (espacios web personales, consejos dietéticos y sobre estilos de vida, orígenes ancestrales, asesoría genética, etc). Este tipo de servicios evitan la relación tradicional médico-paciente y se apoyan en dispositivos conocidos como *chips* de polimorfismos (SNP).

Estos *chips* comparan miles de puntos del genoma de una persona con los genotipos modelos incluidos en bases de datos y otras informaciones que se han utilizado en la investigación de enfermedades relacionadas con distintas variantes genéticas. De esta forma, se intenta evaluar el riesgo de que un individuo desarrolle alguna de las más de 20 enfermedades que hasta la fecha se han relacionado con las alteraciones en ciertos polimorfismos como el cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc.

Los clientes reciben un informe o acceso personalizado a un área restringida donde reciben los datos del análisis genético y el riesgo, comparado con la población general, de padecer algún tipo de enfermedad. Además, este tipo de servicios suelen ofrecer también consejos dietéticos y de estilos de vida en función de su análisis nutrigenómico.

Por otro lado, existe un interés creciente por parte de las compañías de componentes alimenticios por no perder el tren de los "*alimentos nutrigenómicos*" para conseguir diversificar su cartera de productos previendo que este nicho de mercado crecerá de forma exponencial en los próximos años. Para ello las grandes multinacionales están realizando importantes inversiones en investigación científica, uniéndose a consorcios europeos de investigación, lo que deberá proporcionar el campo de visión adecuado para desarrollar este tipo de alimentos personalizados a cada perfil genético.

A pesar de este auge comercial y empresarial alrededor de la nutrigenómica parece necesario atemperarlo con una cierta dosis de precaución, ya que hasta la fecha todavía son escasos los estudios que avalen la utilidad y validez clínica de los

marcadores nutrigenéticos específicos y sus diversas interrelaciones tanto con otros genes como con factores ambientales. Desenmarañar toda esta complejidad de factores llevará un tiempo, además de una considerable inversión en investigación. Por tanto trasladar esta información en la actualidad al consumidor parece cuanto menos aventurado ya que los conocimientos científicos parecen aún insuficientes.

En referencia a esto, se han publicado varios informes de distintas autoridades sanitarias (entre ellos el informe realizado por *"UK Humman Genetics Comision"* sobre la eficacia de este tipo de exámenes nutrigenómicos). En el que se alerta sobre estos modelos de negocio, advirtiéndolo sobre los consejos dietéticos y de estilo de vida a partir de estudios genéticos, los cuales no pueden diagnosticar o predecir con la fiabilidad suficiente el riesgo que tiene un individuo de contraer una enfermedad en el futuro. Los marcadores genéticos representan un pequeño factor dentro de un cúmulo de causas, sin poder predecir todavía con cierto rigor la relevancia de cada polimorfismo por separado. No puede olvidarse que existe el riesgo de que algunas personas no sepan interpretar esta información adecuadamente, sin que un experto ayude a ponerlo en contexto ya que la mayoría de los conocimientos genéticos, se han investigado sobre enfermedades con alto riesgo de ser incurables.

A continuación se ha elaborado una recopilación de las empresas detectadas que participan en proyectos europeos en el ámbito de la nutrigenómica. Al mismo tiempo se realiza una breve descripción de esos proyectos y la temática en la que se enmarcan.



Empresas participantes en proyectos europeos de nutrigenómica

Empresa	Productos	Proyecto	Web
Unilever Best Foods	Más de 400 marcas de productos pasando por hasta 14 categorías desde distintos tipos de alimentos hasta productos para el cuidado personal y de la casa.	LIPGEN (2004-2009): Este proyecto reúne distintas organizaciones y países para investigar la interacción entre la composición de grasa del régimen alimenticio y el genotipo, en el desarrollo del síndrome metabólico. El proyecto recopilará conocimientos obtenidos en investigaciones realizadas en las áreas de la nutrición humana, la biotecnología vegetal, la nutrición animal, y en las ciencias económicas y del consumidor. www.lipgene.tcd.ie	www.unilever.es
BASF Plant Science GmbH	Productos relacionados con la nutrición, agricultura y biopolásticos.		www.corporate.basf.com
Scienion	Desarrollo y fabricación de <i>microarrays</i> y test genéticos personalizados.	NUGO (2004-2009): Se trata de un proyecto de 23 participantes de 10 países para crear un centro de excelencia virtual para el desarrollo de la ciencia genómica para el beneficio de la nutrición en Europa y facilitar la aplicación a tecnologías de la nutrición. www.nugo.org	www.scienion.de



Empresas participantes en proyectos europeos de nutrigenómica (continuación)

Empresa	Productos	Proyecto	Web
Nestec S.A. Centro de investigación de Nestlé	Investigación y desarrollo de productos alimentarios.	DIOGENES (2005-2009): Este proyecto se centra en determinar las interacciones existentes entre genes y nutrientes y sus asociación con la obesidad. Se intenta determinar los biomarcadores de la dieta más importantes para predecir las variaciones metabólicas. www.diogenes-eu.org	www.unilever.es
Kraft Foods R&D Inc.	Elaboración de productos alimenticios.		www.kraft.com
Slimming World (Reino Unido)	Elaboración de productos alimenticios y platos preparados.		www.slimming-world.com
NetUnion (Suiza)	Empresa que investiga y desarrolla programas para desórdenes nutricionales.		www.netunion.com
NIZO food research (Holanda)	Empresa que investiga y desarrolla compuestos e ingredientes funcionales.		www.nizo.nl
Digilab BioVision GMBH (Alemania)	Empresa dedicada a la proteómica para la medicina personalizada y el diagnóstico.	NucSys (2006-2009): El objetivo de este proyecto es definir dianas de los receptores nucleares de transcripción de los genes que pueden ser influenciados por la dieta y por factores ambientales que regulan los procesos metabólicos en la aparición de enfermedades como cáncer, síndrome metabólico, osteoporosis, etc. www.lku.fi/nucsys	www.biovision-discovery.de
BioXell (Italia)	Empresa biotecnológica que desarrolla compuestos bioactivos para farmacogenómica.		www.bioxell.com



Empresas participantes en proyectos europeos de nutrigenómica (continuación)

Empresa	Productos	Proyecto	Web
BioBase GMBH (Alemania)	Empresas de bioinformática.	GEN2PHEN: Participan 19 instituciones líderes en el campo de la investigación biomédica. Su objetivo es integrar y facilitar el acceso a las bases de datos que contienen información genética y su influencia sobre la salud y la enfermedad de los individuos.	www.biobase-international.com
Phenosystems (Bélgica)			www.phenosystems.com
DeveloGen AG (Alemania)	Empresa biotecnológica que investiga y desarrolla nuevas terapias para el tratamiento de desórdenes metabólicos como la diabetes.	DIABESITY: Se trata de un proyecto europeo formado por 27 instituciones, coordinado por la Universidad de Göttingen. El objetivo del proyecto es identificar nuevos genes implicados en la obesidad y en el desarrollo de estrategias para su validación. www.eurodiabetesity.org	www.develogen.com
Ingenium Pharmaceuticals AG (Alemania)	Empresa biotecnológica que desarrolla modelos genéticos animales.		www.ingenium-ag.com
Biovitrum AB (Suecia)	Empresa farmacéutica que centra su estrategia en la medicina personalizada.	EUGENE2: Red europea sobre la genómica funcional de la diabetes de tipo 2. www.eugene2.com	www.biovitrum.com
BIObASE (Alemania)	Empresa de bioinformática que proporciona recursos para desarrollar bases de datos y software sobre biociencias.	EURODIA: Genómica funcional de las células beta pancreáticas y de tejidos implicados en el control del páncreas endocrino para la prevención y el tratamiento de la diabetes de tipo 2. www.eurodia.info	www.biobase-international.com
GenOway (Francia)	Empresa biotecnológica que desarrolla modelos genéticos animales (ratones modificados genéticamente).		www.genoway.com

CAPÍTULO 4

Grupos y proyectos de investigación

En el siguiente epígrafe se recogen los grupos de investigación detectados más relevantes entre cuyas líneas de trabajo se encuentran los estudios relacionados con el ámbito de la nutrigénica. También se especifican los proyectos de investigación detectados relacionados con esta temática en los que colaboran dichos grupos.

Grupos nacionales

Laboratorio de biología molecular, nutrición y biotecnología

Dirección: Edificio Mateu Orfila - Universidad de las Islas Baleares.
Ctra. Valldemossa, km. 7.5.
07122 Palma de Mallorca (España)

Teléfono: 971 17 31 70

Página web: <http://palou.uib.es>

Persona de contacto: Andreu Palou

Teléfono: 971 17 31 70

Correo electrónico: andreu.palou@uib.es

Líneas de investigación relevantes:

- Nutrición, genes y patologías.
- Nutrigénica y nutrición personalizada.
- Alimentos funcionales. Seguridad y calidad alimentaria.

Unidad de epidemiología genética y molecular

Dirección: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal - Facultad de Medicina Universidad de Valencia.

Teléfono: 96 354 49 59 **Fax:** 96 354 49 54

Correo electrónico: dep.medicina.preventiva@uv.es

Página web: www.uv.es/medprevent

Persona de contacto: Dolores Corella Piquer

Teléfono: 96 386 48 00

Correo electrónico: dolores.corella@uv.es

Líneas de investigación relevantes:

- Epidemiología Genómica de las Enfermedades Cardiovasculares.
- Epidemiología Genómica de la Obesidad.

Departamento de caracterización y calidad de alimentos

Dirección: Instituto de la Grasa.

Avda. Padre García Tejero, 4.

41012- Sevilla

Teléfono: 954 61 15 50 **Fax:** 954 61 67 90

Página web: www.ig.csic.es/lin1.html#sess2

Persona de contacto: Francisco José García Muriana

Correo electrónico: muriana@cica.es

Líneas de investigación relevantes:

- Estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la interacción de lipoproteínas ricas en triglicéridos con células vasculares humanas: Estabilidad de la placa de ateroma. Nutrigenómica.

Proyectos de investigación relevantes:

- Mecanismos moleculares que implican a las lipoproteínas ricas en triglicéridos en la calcificación vascular y su regulación mediante la dieta (2004-2005 - AGL2004-04958)
- Papel de los factores de transcripción en la patogénesis de las enfermedades vasculares proliferativas (2004-2005 - HA2003-0148)
- Mecanismos moleculares involucrados en el papel protector del aceite de oliva frente al desarrollo de los procesos ateroscleróticos (2005-2008 - FIS PI041308)

Tecnología y aplicación de enzimas

Dirección: Departamento de Bioquímica, Bromatología, Toxicología y Medicina Legal.

Facultad de Biología - Universidad de Sevilla.

C/ Prof. García González, s/n.

41012 Sevilla

Teléfono: 954 55 67 55 **Fax:** 954 55 67 52

Página web: http://investigacion.us.es/sisius/sis_depgrupos.php?seltext=AGR-212&selfield=CodPAI

Persona de contacto: Juan Dionisio Bautista Palomas

Teléfono: 954 55 61 13

Correo electrónico: jdbaut@us.es

Líneas de investigación relevantes:

- Encefalopatía hepática y nutrigenómica.

Proyectos de investigación relevantes:

- Tratamiento nutricional de la encefalopatía hepática: Una aproximación nutrigenómica (2007-2010 P06-CTS-01887)

Nutrición y enfermedad

Dirección: Departamento de Medicina.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Universidad de Córdoba.
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
14004 Córdoba

Teléfono: 957 21 82 50

Persona de contacto: Francisco Pérez Jiménez
Teléfono: 957 21 82 51
Correo electrónico: md1pejif@uco.es

Líneas de investigación relevantes:

- Efecto protector de la dieta mediterránea sobre la prevención y los mecanismos de la arteriosclerosis.
- Efecto de la alimentación mediterránea sobre la respuesta lipémica postprandial y la función endotelial.
- Nutrigenómica.
- Micronutrientes del aceite de oliva y salud cardiovascular.

Instituto de nutrición y tecnología de los alimentos

Dirección: Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud.
C/ Recogidas 24, Portal B, Escalera A, 1º B.
18002 Granada

Página web: www.campusdelasalud.es/INYTA.html

Líneas de investigación relevantes:

- Influencia de los nutrientes y otros componentes alimentarios en la expresión génica y la influencia de los polimorfismos genéticos sobre la respuesta metabólica a ciertos nutrientes y compuestos bioactivos.

Bioinfogenómica

Dirección: Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos.
Universitat Jaume I - Campus de Riu Sec.
E-12071 Castelló de la Plana

Teléfono: 964 72 83 43 **Fax:** 964 72 84 35

Página web: www.uji.es/CA/ocit/e@/05304/?codi=010

Persona de contacto: Oscar Coltell
Teléfono: 964 72 83 14
Correo electrónico: oscar.coltell@uji.es

Líneas de investigación relevantes:

- Informática Biomédica, Bioinformática, Epidemiología Genómica, Nutrigenómica, Gestión y Auditoría de Calidad en Investigación Biomédica, Ingeniería de Software con Proceso Unificado y Lenguaje Unificado de Modelado, Integración de Sistemas de Información en Salud.

Proyectos de investigación relevantes:

- Diseño, desarrollo y validación de una plataforma informática integrada para la investigación en nutrigénica (2005-2006)

Calidad, seguridad y bioactividad de alimentos vegetales

Dirección: Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura.
Departamento de Ciencia y Tecnología de Alimentos.
Campus Universitario de Espinardo.
30100 Murcia

Teléfono: 968 39 62 00 **Fax:** 968 39 62 13

Página web: www.cebas.csic.es/Departamentos/alimentos/principal_calidad.htm

Persona de contacto: Dr. Francisco A. Tomás Barberán

Teléfono: 968 39 63 34

Correo electrónico: fatomas@cebas.csic.es

Líneas de investigación relevantes:

- Desarrollo de ingredientes y alimentos funcionales basados en el contenido en polifenoles bioactivos y biodisponibles.
- Evaluación de la actividad biológica *in vitro* e *in vivo* de constituyentes fitoquímicos. Estudio de su biodisponibilidad y metabolismo.
- Estudio del efecto de los metabolitos relevantes *in vivo* sobre la expresión génica.

Proyectos de investigación relevantes:

- Ácido elágico y elagitaninos como ingredientes de alimentos funcionales: estudio de su actividad biológica y metabolismo en humanos, efecto en la expresión génica y distribución en tejidos de animales modelo. Entidad financiadora: CICYT Duración: 2004/2007
- Modelos celulares *in vitro* y análisis de expresión génica: aplicación al estudio del papel de polifenoles bioactivos de la dieta en el desarrollo de cánceres del tracto gastrointestinal. Entidad financiadora CSIC-MEC. Proyecto Intramural Especial-Programa I3. Duración: 2006/2007
- Flavonoides en frutas y hortalizas: su impacto en la calidad del alimento, la nutrición y la salud humana (FLAVO). Entidad financiadora: COMISIÓN EUROPEA. Duración: 2004-2007

Departamento de fisiología y nutrición

Dirección: Dpto. de Fisiología y Nutrición – Edificio de Investigación.
Universidad de Navarra.
Irunlarrea, s/n 31080
Pamplona (Navarra)

Correo electrónico: fisionutr@unav.es

Página web: www.unav.es/fyn/pagina_4.html#N1065D

Persona de contacto: Amelia Martí del Moral

Teléfono: 948 42 56 00, Ext. 6244

Correo electrónico: amarti@unav.es

Líneas de investigación relevantes:

- Estudio de las posibles interacciones entre los hábitos alimentarios/actividad física y marcadores genéticos de la obesidad así como búsqueda de polimorfismos en genes candidatos.
- Nutrigenómica y la respuesta a la dieta mediterránea: efecto de variantes genéticas en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Grupos extranjeros

Cáncer de mama y próstata, receptores nucleares

Dirección: Division of Medical Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, B15 2TT (Reino Unido)

Teléfono: +44 (0)121 414 33 44

Página web: www.medsciences.bham.ac.uk/staff/medicine/campbellm.htm

Persona de contacto: Dr Moray Campbell

Correo electrónico: M.J.Campbell@bham.ac.uk

Líneas de investigación relevantes:

- Mecanismos en la actividad transcripcional de hormonas como la vitamina D3 en el cáncer de próstata y mama.

Nutrigenómica

Dirección: Unit of Nutrition and Dietetic Studies.
The Trinity Centre for Health Sciences.
St James's Hospital
Dublin 8 (Irlanda)

Teléfono: +353 1 896-14 76

Página web: www.tcd.ie/IMM/research_nutrigenomics.php

Persona de contacto: Helen M. Roche

Teléfono: +353-1-896 21 01

Correo electrónico: hmroche@tcd.ie

Líneas de investigación relevantes:

- Lípidos ingeridos en la dieta y expresión génica.

Ciencias nutricionales

Dirección: Division of Cancer Prevention - National Cancer Institute.
6130 Executive Blvd MSC 7328 (EE.UU.)
Bethesda, MD 20892-7328

Teléfono: (301) 496-85 73

Página web: <http://prevention.cancer.gov/programs-resources/groups/ns>

Persona de contacto: John Milner

Teléfono: (301) 496-01 26

Correo electrónico: milnerj@mail.nih.gov

Líneas de investigación relevantes:

- Causa y prevención del cáncer en relación con la dieta.
- Desarrollo de métodos cuantitativos para controlar la toma nutricional en grandes poblaciones.
- Identificación de la acción molecular de componentes de alimentos activos biológicamente.

Laboratorio de nutrición y genómica

Dirección: Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging with Tufts University
711 Washington St.
Boston, MA 02111 (EE.UU.)

Teléfono: (617) 556-70 00

Página web: <http://hnrc.tufts.edu/departments/labs/genomics/index.php>

Persona de contacto: José M. Ordovás

Correo electrónico: jose.ordovas@tufts.edu

Líneas de investigación relevantes:

- Interacciones entre los genes y la dieta.
- Estudios poblacionales de los niveles de lipoproteínas y el riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares.

Patentes:

- W02007044470 - Método para diseñar dietas personalizadas para mujeres de origen asiático.
Titular: Trustees Of Tufts College, José Ordovás
Inventores: José Ordovás
Fecha de presentación: 05.10.2005
Fecha de publicación: 19.04.2007
Resumen: The present invention provides methods for personalized diet design for females of Asian origin, wherein females who are homozygous for the PLIN 11482A are advised to avoid diets high in fat and low in carbohydrates, to avoid or manage metabolic syndrome and conditions related to metabolic syndrome, such as insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease .
- W02007027229 - Marcadores genéticos para la regulación del peso.
Titular: Trustees Of Tufts College, José Ordovás, Dolores Corella
Inventores: José Ordovás, Dolores Corella
Fecha de presentación: 06.05.2005
Fecha de publicación: 08.03.2007
Resumen: The present invention is directed to methods capable of predicting likely response to weight loss and weight management based on genetic polymorphisms in the perilipin (PLIN) locus. The invention also provides kits to determine whether an individual is resistant to weight gain or weight loss based on analysis of genetic polymorphisms at the perilipin locus.
- W02007035454 - Método para el diseño de dietas personalizadas.
Titular: Trustees Of Tufts College, José Ordovás, Dolores Corella
Inventores: José Ordovás, Dolores Corella
Fecha de presentación: 15.09.2005
Fecha de publicación: 29.03.2007
Resumen: The present invention is directed to methods of developing dietary guidelines, particularly associated with dietary consumption of fatty acids. We discovered an association of a polymorphic marker with regulation of plasma lipid levels in response to dietary intake of polyunsaturated fatty acids.

Center of excellence for nutritional genomics

Dirección: Center of Excellence in Nutritional Genomics.
University of California, Davis.
Davis, California (EE.UU.)

Web: <http://nutrigenomics.ucdavis.edu/nutrigenomics/>

Página web: www.mcb.ucdavis.edu/faculty-labs/rodriguez//

Persona de contacto: Raymond L. Rodríguez

Teléfono: (530) 752-32 63

Correo electrónico: rlrodriguez@ucdavis.edu

Líneas de investigación relevantes:

- Investigación sobre las interacciones entre el genoma y la nutrición para prevenir y tratar enfermedades como el asma, la obesidad, la DT2, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

NCMHD (Center of excellence in nutritional genomics)

Dirección: University of Illinois Chicago.
College of Medicine. Department of Surgery.
840 South Wood, M/C 958
Chicago, IL 60458 (EE.UU.)

Teléfono: 312-996-70 00

Página web: www.ccspmd.ethz.ch/minisymposium/program/kaput

Persona de contacto: Jim Kaput

Teléfono: 312-355-40 65

Correo electrónico: jkaput@ucdavis.edu

Líneas de investigación relevantes:

- Análisis de los Genes candidatos en obesidad y DT2.

The emerging focus nutrigenomics

Dirección: Department of Nutritional Sciences.
Faculty of Life Sciences, University of Vienna.
Althanstr. 14, A-1090 Vienna, Austria

Teléfono: +43 (0)1 4277 54990 **Fax:** +43 (0)1 4277 54999

Email: juergen.koenig@univie.ac.at

Página web: www.univie.ac.at/nutrigenomics

Persona de contacto: Ulrike Stöger

Teléfono: +43 (0)1 4277-54990

Correo electrónico: ulrike.stoeger@univie.ac.at

Líneas de investigación relevantes:

- Evaluación de las asociaciones de la metabolómica con la información genética y sus consecuencias en un contexto de nutrición personalizada y general.

Ethics of nutrigenomics

Dirección: Centre for Society and Genomics PO-box 9010 Wageningen University.
NL-6500 GL Nijmegen (Holanda)

Teléfono: + 31 (0) 24 365 27

Página web: www.society-genomics.nl/?page=189

Persona de contacto: Michiel Korthals

Teléfono: +31 (0)317 484118

Correo electrónico: michiel.korthals@wur.nl

Líneas de investigación relevantes:

- The ethics of nutrigenomics for food choices.
 - Consumers' awareness of health effects of their food choice can be greatly improved by genomics, both on the product side (plants) as on the human side (genetic profile).
-

CAPÍTULO 5

Legislación

- 5.1 Dispositivos para el análisis genético de los pacientes (PÁG. 155)
- 5.2 Protección de datos confidenciales (PÁG. 158)
- 5.3 Alimentos con propiedades saludables (PÁG. 159)

La nutrigenómica, al igual que sucede con otras disciplinas, ha de acogerse a la normativa recogida en la legislación para evitar fraudes y garantizar la protección y seguridad de los usuarios.

La elaboración de dietas personalizadas será una de las mayores aplicaciones de la nutrigenómica y para diseñarlas primero se necesitan hacer análisis genéticos a los clientes interesados en este tipo de dietas. Para ello se están comenzando a utilizar dispositivos de diagnóstico *in vitro* como *microarrays*, *biochip*, *etc.*, y éstos han de cumplir la normativa sobre productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*.

Asimismo, para la elaboración de este tipo de dietas se requiere archivar la información genética de los pacientes en bases de datos y, además, éstos pueden ser utilizados en estudios para comparar diferentes poblaciones o grupos de riesgo para determinar la susceptibilidad individual a ciertas patologías como las ECV, la DT2 o el cáncer. Todos los datos obtenidos de los pacientes deberán ser confidenciales y cumplir las leyes vigentes de protección de datos.

Al mismo tiempo, a partir de este tipo de dietas personalizadas se van a desarrollar distintos alimentos con propiedades saludables, los denominados alimentos funcionales o nutrigenómicos, que intentan suplementar las necesidades de cada cliente. El etiquetado y la seguridad de estos alimentos deberán enmarcarse dentro de la legislación.

Por estos motivos se resume en los siguientes epígrafes la legislación vigente sobre los dispositivos de diagnóstico *in vitro* y sobre las declaraciones de propiedades saludables de los alimentos. Asimismo, se recoge una síntesis de la normativa actual referente la protección de datos de carácter personal.

5.1 Dispositivos para el análisis genético de los pacientes

La evolución y el desarrollo de dispositivos de diagnóstico van acompañados de la aplicación de controles adecuados y medidas de seguimiento. Estos procedimientos garantizan que el diseño, la comercialización y las especificaciones de un producto se han realizado correctamente y protegen a los usuarios de productos que no son seguros, de información que pueda ser falsa o que lleve a cierta confusión.

La reglamentación vigente en **España** en materia de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* se corresponde con el Real Decreto 1662/2000 (que transpone la Directiva 98/79/CE).

En el Real Decreto 1662/2000 se incluyen principalmente cuestiones relacionadas con las definiciones legales de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, las condiciones que deben reunir para su comercialización y puesta en servicio o los requisitos para su utilización. Asimismo, en esta normativa también se recogen los procedimientos de evaluación de la conformidad que aplican a estos productos.

En la **definición legal** de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* se determina que un producto de diagnóstico *in vitro* es *“Cualquier producto sanitario que consista en un reactivo, producto reactivo, calibrador, material de control, estuche de instrumental y materiales, instrumento, aparato, equipo o sistema, utilizado solo o en asociación con otros, destinado por el fabricante a ser utilizado in vitro para el estudio de muestras procedentes del cuerpo humano, incluidas las donaciones de sangre y tejidos, sólo o principalmente con el fin de proporcionar información: relativa a un estado fisiológico o patológico, o relativa a una anomalía congénita, o para determinar la seguridad y compatibilidad con receptores potenciales, o para supervisar medidas terapéuticas”*.

Igualmente entran dentro de esta definición los recipientes para muestras, es decir, los productos destinados específicamente por el fabricante a la contención directa y a la conservación de muestras procedentes del cuerpo humano para un examen diagnóstico *in vitro*.

Por el contrario, no se consideran productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* los artículos de uso general en laboratorio, salvo cuando, por sus características, estén destinados específicamente por el fabricante a usarse en exámenes diagnósticos *in vitro*.

En lo referente a los “accesorios” se especifica que son artículos que, sin ser un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, están destinados específicamente por su fabricante a utilizarse de forma conjunta con un producto para que éste último pueda usarse conforme a su finalidad prevista.

Finalmente, en la definición de “productos para autodiagnóstico”, se recoge que son cualquier producto destinado por el fabricante para poder utilizarse por pacientes en su propio domicilio.

En lo referente al **sistema de autorización** de un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, se especifica que estos sistemas se basan en una evaluación que sea capaz de garantizar que el producto ha sido diseñado conforme a los requisitos esenciales especificados en el Real Decreto 1662/2000 (Anexo I).

El **mercado CE** es necesario para poder comercializar los productos. Para obtenerlo se deben cumplir ciertas condiciones en función del tipo de producto y éstas se detallan en el artículo 7 del Real Decreto.

La **comercialización** y puesta en servicio de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* viene detallada en el Capítulo III del Real Decreto, estableciéndose un registro de responsables de comercialización para fabricantes y representantes autorizados establecidos en España. Las comunicaciones de comercialización de un producto y la inscripción en el registro se han de dirigir a la Comunidad Autónoma donde tenga su sede la empresa, para su traslado al organismo competente. Por otra parte, es obligatorio que toda persona que comercialice o ponga en servicio productos incluidos en el Real Decreto 1662/2000 (Anexo II) o productos para autodiagnóstico dirija una comunicación al organismo competente.

Las actividades de **distribución** y venta se recogen en el Capítulo IV del Real Decreto, según el cual las entidades dedicadas a la distribución de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* deberán comunicar las actividades de distribución a la Comunidad Autónoma donde tengan establecida su sede. Asimismo, se establece la prohibición de la venta ambulante de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* y la obligatoriedad de la venta exclusiva en farmacias para los productos de autodiagnóstico. Además, para la venta en farmacias, se debe solicitar al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos un código nacional que dicha entidad otorga.

En lo referente a las **instalaciones**, y como garantía sanitaria de los productos, se ha establecido que las actividades de fabricación, agrupación, esterilización e importación de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* requieran una licencia sanitaria previa (Capítulo II). El procedimiento a seguir se ha recogido en la circular 2/2001 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

El **organismo competente** en las materias descritas en los párrafos anteriores y responsable de licencias de funcionamiento, comunicaciones de puesta en el mercado, inscripción en el registro de responsables, comercialización, autorización de investigaciones clínicas, sistema de vigilancia y resolución de consultas relacionadas con los productos sanitarios, es la **Agencia Española de Medicamentos y Productos**

Sanitarios (AEMPS), con sede en la Calle Alcalá 56, 28071 de Madrid, desde el 31 de agosto de 2003 (Real Decreto 1087/2003).

En la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.agedmed.es) es posible consultar las últimas actualizaciones referentes a los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.

Asimismo, en la página web de la Sección de Control de Productos Sanitarios y Cosméticos de la Comunidad de Madrid es posible encontrar información sobre el procedimiento para la tramitación de las autorizaciones y comunicaciones que las empresas / establecimientos de productos sanitarios ubicadas en la Comunidad de Madrid deben realizar para ejercer su actividad.

Esta web es posible consultarla en el siguiente vínculo:

www.madrid.org/cs/Satellite?vest=1163177488235&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&language=es&cid=1162982324569

En el **ámbito europeo** la legislación relativa a los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* se corresponde con la Directiva 98/79/CE, que cada Estado miembro ya ha incorporado a su ordenamiento jurídico interno. Esta Directiva tiene por objeto principal garantizar la libre circulación de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*. Asimismo, armoniza las legislaciones nacionales relativas a la fiabilidad de estos productos, así como a la protección de la salud y la seguridad de los pacientes, usuarios y terceros. Para conocer las últimas modificaciones que afectan a esta directiva se puede consultar la siguiente página web:

<http://europa.eu/scadplus/leg/es/lvb/l21010c.htm>

En el año 2002 se modificaron algunas especificaciones particulares de los Estados miembros en la Decisión 2002/364/CE de la Comisión sobre especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*. Las especificaciones técnicas de la Decisión se refieren a los productos sanitarios utilizados para determinar los grupos sanguíneos o para detectar y confirmar una infección por VIH o una hepatitis, etc.

En la página web oficial de la Unión Europea está disponible una base de datos “base de datos NANDO-IS” (<http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando>) que permite encontrar los “*organismos notificados*” que se han comentado en este apartado, y que se encargan de ejecutar los procedimientos de evaluación de la conformidad necesarios para comercializar productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*. Se pueden consultar tanto los de ámbito europeo como los de terceros países.

5.2 Protección de datos confidenciales

Otro de los puntos que causan controversia en el futuro desarrollo y popularización de los servicios nutrigénómicos tienen que ver con la recolección y análisis del material genético, la protección de la confidencialidad de los datos de cada individuo, el acceso a dicha información, el almacenamiento y destrucción de las muestras y los riesgos de un uso indebido de esta información.

Por tanto las leyes de protección de datos también afectarán a los sucesivos desarrollos nutrigénómicos. Las empresas encargadas de recoger en bases de datos el genoma de sus clientes deben cumplir las leyes vigentes sobre protección de datos, para velar por las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar.

La legislación que regula este ámbito es la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal. El órgano de control del cumplimiento de la normativa de protección de datos dentro del territorio español, con carácter general es la Agencia Española de Protección de Datos (<https://www.agpd.es/index.php>), existiendo otras agencias de protección de datos de carácter autonómico, en la Comunidad de Madrid, Cataluña y en el País Vasco.

Hasta la fecha solamente se encuentra legislado el tratamiento de datos genéticos para la localización de personas desaparecidas o en investigación criminal.

En esta normativa, recogida en el informe del año 2000 de la Agencia Española de Protección de Datos, se especifica que como los datos genéticos están relacionados con la salud de las personas entran dentro de la ley orgánica de protección datos, por lo que deben ser tratados de forma confidencial.

5.3 Alimentos con propiedades saludables

La evolución y el desarrollo de los alimentos funcionales siempre va acompañada de la aplicación de controles adecuados y medidas de seguimiento que garanticen que las declaraciones de salud sean empleadas correctamente y protejan al consumidor de la información que pueda ser falsa o lleve a confusión.

A pesar de que no existe una definición universalmente aceptada de alimento funcional, en un documento de consenso denominado “Conceptos científicos sobre los alimentos funcionales en Europa”⁽⁷⁸⁾ nacido gracias a la Acción Concertada sobre Ciencia de los Alimentos Funcionales en Europa (FUFUSE), se establece que *“un alimento funcional es aquel que, más allá de su valor nutricional habitual, ha demostrado satisfactoriamente tener un efecto beneficioso sobre una o más funciones específicas en el organismo, en una forma que resulta relevante para mejorar el estado de salud y bienestar y/o para la reducción de riesgo de enfermedad”*. Por lo tanto, un alimento para que sea considerado funcional, además de presentar un determinado componente bioactivo, debe tener un efecto beneficioso demostrado satisfactoriamente.

En este sentido surge el término de *“alegaciones de salud”*, que se refiere a la indicación expuesta en la publicidad o en el etiquetado de un producto, relativa a que el consumo de dicho producto proporciona ciertos beneficios para la salud o que reduce el riesgo de padecer enfermedades específicas. Los principales requisitos de estas alegaciones son que deben estar demostradas científicamente, ser claras para el consumidor y no han de ser ambiguas.

Para regular estas directrices a finales del año 2006 se aprobó una nueva legislación europea relativa a los alimentos funcionales que entró en vigor en julio de 2007:

Reglamento (CE) 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos [Del Parlamento Europeo y del Consejo, 20 de diciembre de 2006].⁽⁷⁹⁾

Esta norma comunitaria considera que para garantizar la veracidad de las alegaciones es necesario que la sustancia objeto de la alegación cumpla uno de estos tres requisitos para producir el efecto nutricional o fisiológico alegado:

- que esté presente en el producto final en cantidades que sean suficientes.
- que esté ausente en el producto final en cantidades que sean suficientes.
- que esté presente en las cantidades reducidas adecuadas.

La sustancia también debe estar disponible para su utilización por el organismo. Asimismo, es necesario que una porción de alimento que sea razonable esperar que se consuma proporcione una cantidad significativa de la sustancia que causa el efecto beneficioso alegado.

Uno de los requisitos más importante para utilizar las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables es que éstas deben estar fundamentadas científicamente, siendo los explotadores de empresas alimentarias los responsables de justificarlo. Por ello, la norma comunitaria establece que *“una declaración debe estar fundamentada científicamente mediante la toma en consideración de la totalidad de los datos científicos disponibles y la ponderación de las pruebas”*.

En la normativa europea también se especifica que de forma general se prohíbe expresamente atribuir a un alimento propiedades de prevención, tratamiento o curación de una enfermedad humana (o cualquier otra referencia a estas propiedades).

No obstante, según esta misma normativa se detalla que en algunos casos se permitirá utilizar las declaraciones de propiedades saludables y de reducción del riesgo a padecer una enfermedad en el etiquetado, la presentación y la publicidad de los alimentos comercializados en la Unión Europea. Para ello, estas declaraciones han de estar previamente autorizadas para su uso, tener un fundamento científico y someterse a una evaluación previa científica por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) para obtener su autorización. Además, en el caso de declaraciones de reducción de riesgo a padecer una enfermedad éstas han de estar incluidas en una lista comunitaria, junto con ciertas condiciones para su uso y deberán acompañarse de una exposición en la que se indique que la enfermedad a la que se refiere la declaración posee múltiples factores de riesgo y que la alteración de uno de ellos puede tener o no un efecto beneficioso.

El mayor inconveniente que ha mostrado la industria agroalimentaria es que la obtención de la autorización para incluir declaraciones de propiedades saludables puede tardar de un año y medio a dos. No obstante, para reducir este periodo se ha introducido un «procedimiento acelerado», que permitirá reducir el tiempo a un máximo de ocho meses, y se establece que la Autoridad EFSA deberá pronunciarse en el plazo de cinco meses, y en el caso de requerir más información, tendrá dos meses más para hacerlo.

Las declaraciones de propiedades saludables podrán realizarse sin necesidad de autorización previa únicamente en aquellos casos en los que éstas figuren en una lista de declaraciones permitidas que debe confeccionarse a nivel comunitario, y siempre y cuando describan o se refieran a:

- la función de un nutriente o de otra sustancia en el crecimiento
- el desarrollo y las funciones corporales
- las funciones psicológicas

- al adelgazamiento
- al control de peso
- una disminución de la sensación de saciedad
- la reducción del aporte energético de la dieta.

La Comisión adoptará una lista comunitaria de declaraciones de propiedades saludables permitidas y todas las condiciones necesarias para el uso de dichas declaraciones a más tardar el 31 de enero de 2010.

Además de esta normativa europea, también existe una estrategia, elaborada en el 2005 por el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Agencia Española de Seguridad Alimentaria denominada “Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (NAOS)” que establece varias recomendaciones nutricionales para fomentar el desarrollo de productos más saludables que contribuyan a una alimentación sana y equilibrada. En dicha estrategia se anima a que la industria promueva cambios tecnológicos para reducir gradualmente la grasa y modificar su perfil de ácidos grasos, favoreciendo las grasas con alto contenido en ácidos grasos insaturados y bajo en ácidos grasos saturados.⁽⁸⁰⁾

CAPÍTULO 6

Análisis de datos y conclusiones

A lo largo del desarrollo de este informe se ha puesto de manifiesto que la nutrigenómica tiene un futuro prometedor y se encuentra en un entorno favorable para su desarrollo, sin embargo actualmente existen varias cuestiones que parecen no estar del todo claras:

1. El ámbito de la nutrigenómica todavía no está delimitado claramente. La mayoría de los expertos consideran que la Nutrigenómica se encuentra en una fase embrionaria y su desarrollo se debe limitar al entorno científico hasta que madure lo suficiente para dar el salto con todo su potencial y eficacia a las aplicaciones comerciales.

La situación actual revela que la investigación en nutrigenómica se encuentra en un proceso de consolidación, habiéndose implantado unas bases sólidas sobre las teorías de este ámbito científico con el conocimiento generado a partir de las enfermedades monogénicas. Sin embargo, actualmente se han intensificado las investigaciones en torno a las enfermedades multifactoriales como base para la prevención de enfermedades crónicas y la mejora de la salud pública.

Según los datos recopilados y limitándolo a las enfermedades tratadas en este informe, se ha realizado un recuento de las variantes genéticas relacionadas con la dieta referenciadas en cada enfermedad, mostrando que los esfuerzos en investigación en nutrigenómica se centran principalmente en la **obesidad**, seguidos de estudios en **diabetes**, **ECV**, **metabolismo de los lípidos** y **cáncer**.

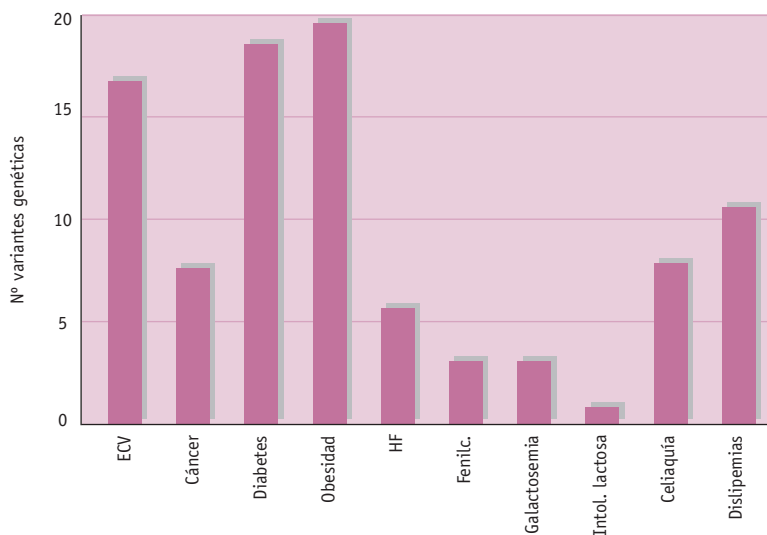


FIGURA 33 *Relación de las variantes genéticas vinculadas con la dieta que han sido detectadas en este informe en cada una de las enfermedades descritas.*

2. La Nutrigenómica todavía se encuentra en una fase incierta, definiéndose aún cómo será el desarrollo desde la investigación básica a las **aplicaciones comerciales**. Sin embargo, es evidente que el entorno empresarial parece que ha tomado ya posiciones para su aplicación comercial, mediante el desarrollo de distintos servicios y productos, fomentado por un floreciente mercado potencial y una actitud positiva de los consumidores hacia este tipo de servicios.

Para intentar definir este **entorno empresarial** el CIBT ha detectado y analizado **23 empresas** relacionadas directamente con servicios o productos nutrigenómicos para el consumidor final. De ellas **10** basan su negocio en servicios de nutrigenómica (recomendaciones dietéticas a partir de un perfil genético), **9** elaboran y distribuyen **test de riesgo** para distintas enfermedades y **4** basan su estrategia de mercado en el diseño de **productos o suplementos nutrigenómicos** o nutraceuticos.

Empresas	Servicios de	Test de	Productos/Suplementos		Patentes
	Nutrigenómica	riesgo	Nutrigenómicos	Nutraceuticos	
Sciona	2				
Genelex	1				
DNA Service	1				
23andMe	1				
Nutragenomics	1				
Sabater	1	2			
Decode Genetics	1				
Nutrametrix	1		1		
GeneticHealth		1			
Metaproteomics				10	
WellGen				1	2
DMS				6	21
Metagenics	1			69	1
Interleukin G.		3	1	13	3
Jurilab		1			13
Celera		1			
Progenika		1			1
IntegraGen		2			
Myriad		5			
Alphagenics	1		2		1
Lactest		1			
Navigenics	1				
SabioBBI		4			
Total	12	21	4	99	42

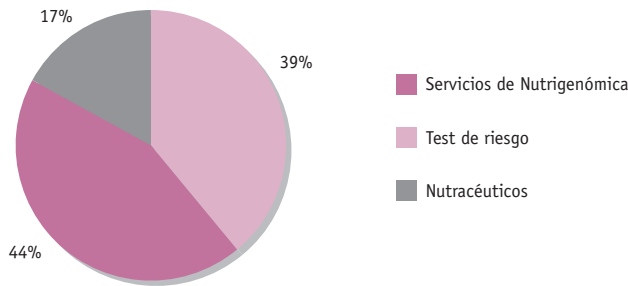


TABLA 21 *Número de servicios y productos desarrollados por las empresas detectadas en el informe y su correspondiente desarrollo en propiedad industrial.*

Una vez analizados estos datos, se ha comprobado el peso que tiene cada una de las enfermedades sobre los servicios que proporcionan este tipo de empresas. De tal manera, que la **obesidad**, las **enfermedades cardiovasculares** y el **cáncer** son las enfermedades que mayores esfuerzos en prevención desarrollan las empresas en los servicios que ofertan al consumidor.

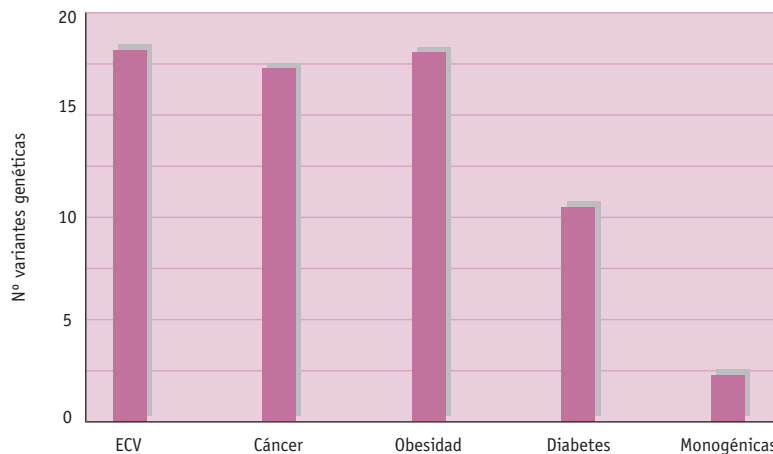


FIGURA 34 *Comparativa del número de variantes genéticas relacionadas con la dieta que son detectadas por las empresas para cada una de las enfermedades descritas en este informe.*

3. Parece evidente que todavía no existe suficiente **investigación básica** para dominar todas las interrelaciones existentes entre variantes genéticas, nutrientes y factores ambientales. Esto lleva a plantearse si los servicios y productos nutrigenómicos que ofertan las empresas actuales destinadas al consumidor final, pueden considerarse bien como una herramienta a pleno rendimiento o bien como una aproximación a la realidad de fiabilidad limitada.

Para intentar aclarar este punto, se ha realizado una comparativa de las variantes genéticas relacionadas con la dieta que han sido detectadas mediante referencias bibliográficas recopiladas en este informe y aquellas que son tenidas en cuenta por las distintas empresas en sus servicios nutrigenómicos.

Para obtener estos datos, se han analizado las **10 empresas*** que suministran sus servicios directamente a los consumidores por representar aquellos modelos de negocio con influencia directa sobre la salud pública.

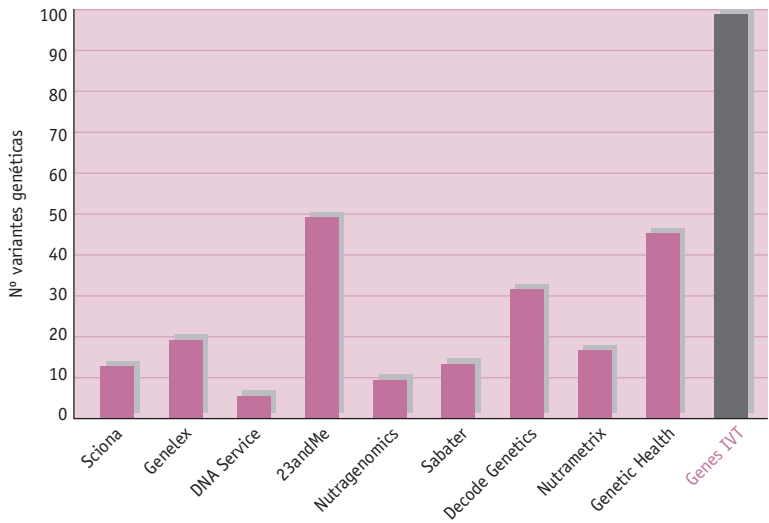


FIGURA 35 Este gráfico representa la comparativa entre el número de variantes genéticas detectadas en el informe (Genes IVT) y las que detectan los servicios nutrigenómicos de las distintas empresas relacionadas con las enfermedades tratadas.

Como se puede comprobar en la Figura 35, las empresas analizan **menor número de variantes genéticas y SNPs** que los detectados en la bibliografía científica.

Si realizamos este análisis fragmentándolo para cada una de las enfermedades se comprueba que los resultados se manifiestan con la misma tendencia.

(*) Las empresas que se han tenido en cuenta para la elaboración de estos gráficos son aquellas que hacen público en sus informaciones corporativas las variaciones genéticas que consideran en sus servicios nutrigenómicos y que se relacionan específicamente con cada una de las enfermedades descritas en este informe.

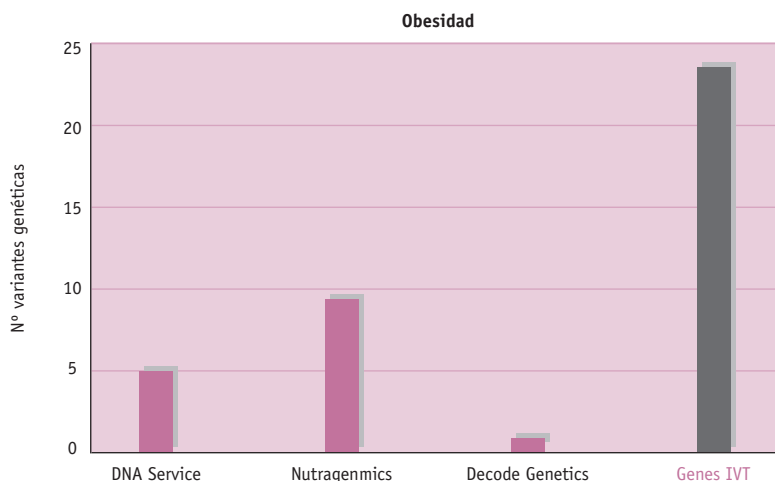


FIGURA 36 Comparativa entre el número de variantes genéticas y polimorfismos relacionados con la dieta y la obesidad que se han detectado en la bibliografía científica (Genes IVT) y las variaciones genéticas detectadas en los servicios nutrigenómicos de las empresas.

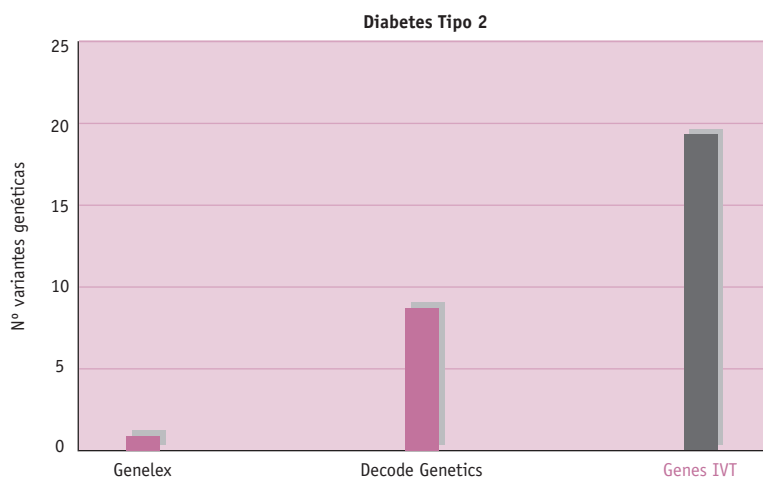


FIGURA 37 Comparativa entre el número de variantes genéticas y polimorfismos relacionados con la dieta y la DT2 que se han detectado en la bibliografía científica (Genes IVT) y las variaciones genéticas detectadas en los servicios nutrigenómicos de las empresas.

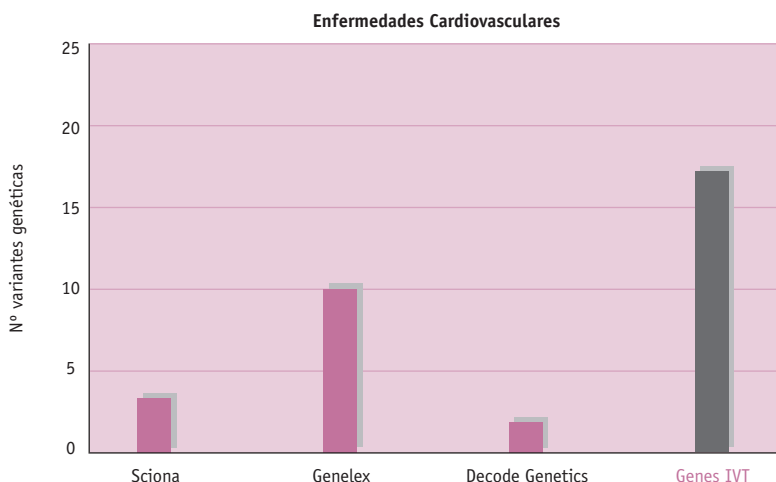


FIGURA 38 Comparativa entre el número de variantes genéticas y polimorfismos relacionados con la dieta y la ECV que se han detectado en la bibliografía científica (Genes IVT) y las variaciones genéticas detectadas en los servicios nutrigenómicos de las empresas.

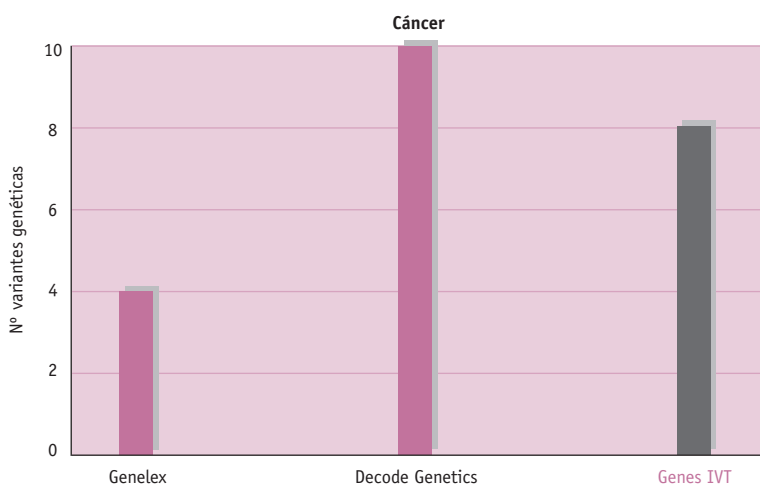


FIGURA 39 Comparativa entre el número de variantes genéticas y polimorfismos relacionados con la dieta y el cáncer que se han detectado en la bibliografía científica (Genes IVT) y las variaciones genéticas detectadas en los servicios nutrigenómicos de las empresas.

En el caso concreto del cáncer, para realizar esta comparación y debido a la heterogeneidad de las variantes genéticas y la falta de claridad en la información de las empresas no se han podido restringir los datos a aquellas variantes genéticas interrelacionadas con la dieta, mientras que los genes detectados por la bibliografía científica si realizan esta restricción. Este dato explicaría el mayor número de variantes genéticas que detecta la empresa Decode G. con respecto a los hallados en el entorno científico.

4. En la **aplicación de la nutrigenómica** parecen distinguirse dos niveles diferentes que se desarrollan a distintos ritmos. Por un lado, su aplicación en el **ámbito clínico**, utilizado como una herramienta para el tratamiento de distintas enfermedades, en el que existe la posibilidad de desarrollar un historial clínico muy personalizado y mantener al enfermo en condiciones controladas. En este contexto, la nutrigenómica parece que se desarrollará en un plazo más corto. Sin embargo, su **aplicación poblacional** o directamente al consumidor, utilizado como herramienta preventiva mediante la nutrición personalizada será algo más complejo y supondrá plazos mucho más amplios.

5. A tenor de los datos, todavía queda por **recorrer un amplio camino** concentrado en el entorno científico antes de confluir con el entorno empresarial para desarrollar aplicaciones verdaderamente fiables y conseguir una influencia determinante en la Salud Pública. Según distintos expertos, este ámbito del conocimiento y sus aplicaciones sucesivas irán madurando en los próximos **5-10 años**.

CAPÍTULO 7

Referencias

- (1) Edmundo E, Durán C. Genómica Nutricional: el estudio de la interacción entre genes y la nutrición humana. *Rev Fac Cien Med (Quito)* 2007; 32 (1).
- (2) Facultad de Ingeniería en Industrias Alimentarias Ciudad Universitaria El Tambo, Huancayo (Perú). "El futuro cercano: Novedades en Nutrición: genes, grelina, desnutrición". [en línea]. Disponible en web: www.uncp.edu.pe [consulta: 12.12.2007]
- (3) Ordovás JM, Carmena R, Corella D. Nutrigenómica. Fundación Medicina y Humanidades Médicas. *Colección de Monografías Humanitas* 9: 21-44.
- (4) Key TJ, Thorogood M, Appleby PN, Burr ML. Dietary habits and mortality in 11000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up. *BMJ* 1996; 313: 775-79.
- (5) Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. Mortality from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (suppl): 516-24.
- (6) Maldonado JC, Estévez E. Nutrición, respuesta a la dieta e influencia genética. Centro de Biomedicina. *Principios básicos de Nutrigenómica* 2005; 83-90.
- (7) Hines LM, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J* 2001; 77: 747-52.
- (8) Gómez Ayala A. Nutrigenómica y nutrigenética. La relación entre la alimentación, la salud y la genómica. *Offarm* 2007; Vol. 26. núm. 4.
- (9) Ordovás JM, Carmena R, Corella D. Nutrigenética. Fundación Medicina y Humanidades Médicas. *Colección de Monografías Humanitas* 9: 3-19.
- (10) Sánchez Muñiz F, Jiménez Colmenero F, Olmedilla Alonso B. Derivados cárnicos funcionales: estrategias y perspectivas. *Fundación Española de la Nutrición (F.E.N.)*. ISBN: 84-930544-6-1
- (11) Mensink 2003. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition* 2003. Vol. 77, No. 5, 1146-1155.
- (12) Framingham Heart Study. [en línea]. Disponible en web: www.framinghamheartstudy.org [consulta: 10.01.2008]
- (13) Instituto Tomás Pascual Sanz para la Nutrición y la Salud. "Colesterol alto, una indeseada herencia familiar." [en línea]. Disponible en web: www.institutotomaspascual.es [consulta: 25.01.2008]
- (14) Fundación Hipercolesterolemia Familiar. "Genética de la hipercolesterolemia familiar." [en línea]. Disponible en web: www.cholesterolfamiliar.com [consulta: 27.01.2008]
- (15) Gathof BS, Sommer M, Podskarbi T, Reichardt J, Braun A. Characterization of two stop codon mutations in the galactose-1- phosphate uridylyltransferase gene of three male galactosemic patients with severe clinical manifestation. *Hum Genet* 1995; 96(6): 721-5.
- (16) Hagerty BP, Muhl A, Greber-Platzer, Strobl W. Mutations at the galactose-1- phosphate uridylyltransferase gene in infants with a positive galactosemia newborn screening test. *Pediatr Res* 2002; 51(4): 511-6.
- (17) Yang YP, Corley N, Heras GJ. Molecular analysis in newborn's from Texas affected with galactosemia. *Hum Mutat.* 2002;19(1): 82-3.
- (18) Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. The metabolic and molecular bases of inherited disease 2001; 72(1): 1553-1588.

- (19) Sangiuolo F, Magnani M, Stambolian D, Novelli G. Biochemical characterization of two GALK1 mutations in patients with galactokinase deficiency. *Hum Mutat* 2004; 23: 396-403.
- (20) Emerys, Rimoin. Principles and practice of medical genetics. *Churchill Livingstone* 2003; Vol.2(25): 41-67.
- (21) Wohlers TM, Christacos NC, Harreman MT. Identification and characterization of a mutation in the human UDP-galactose -4-epimerase, associated with generalized epimerase deficiency galactosemia. *Am J Hum Genet.* 1999; 64(2): 462-70.
- (22) Alano A, Costeas P, Cowan TM. Molecular characterization of a unique patient with epimerase deficiency galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21(4): 341-50.
- (23) Maceratesi P, Daude N, Novelli G. Human UDP-galactose 4'epimerase (GALE) gene and identification of five missense mutations in patients with epimerase -deficiency galactosemia. *Mol Gent Metab* 1998; 63(1): 26-30.
- (24) The European Galactosaemia Society (EGS) [en línea].
Disponible en web: www.galactosaemia.com
[consulta: 01.02.2008]
- (25) Asociación Española para la Galactosemia. "¿Qué es la Galactosemia?" [en línea].
Disponible en web: www.galactosemia.es
[consulta: 05.02.2008]
- (26) Jesper T.Troelsen. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expresión. Review. *Biochimica et Biophysica* 2005; Acta 1723: 19-32.
- (27) González J.M., García E., Fdez J.L., Gago L. Técnicas analíticas para la detección del gluten en alimentos 2007; ISBN-13:978-84-611-7233-7.
- (28) Vargas Pérez ML, Morell Bernabé JJ, González Roiz C, Melero Ruiz J. Avances en la patogenia y en el diagnóstico inmunológico de la enfermedad celíaca. Protocolos diagnósticos en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2004; 6: 443-462.
- (29) Patricia Roessler V. Avances inmunológicos en enfermedad celíaca. *Gastr Latinoam* 2007; 18(2): 122-125.
- (30) Cenarro A, Artieda M, Pocoví M. Genes candidatos en las alteraciones del metabolismo de las HDL. *Cardiovascular risk factors* 2004; 13(2): 94-105
- (31) Rodríguez, Antonio J. Triglicéridos, «el enemigo olvidado». *Rev. costarric. cardiol.* ISSN 1409-4142; 4(1); 28-31.
- (32) Sekar K, Olle M, Candace G, Aarti S, Noel PB, Mark JR. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Naturegenetics* 2008; 40(2): 189-197.
- (33) María E. Genética y enfermedades cardiovasculares. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2006; 35: 9-13
- (34) Carmena R, Ordovás JM. Nutrigenómica y enfermedades cardiovasculares. Fundación medicina y humanidades médicas. *Colección de monografías Humanitas* 9: 153-168
- (35) Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea].
Disponible en web: www.who.int
[consulta: 15.01.2008]
- (36) Achim B. Paraoxonase 1 Q192R (PON1-192) polymorphism is associated with reduced lipid peroxidation in healthy young men on a low-carotenoid diet supplemented with tomato juice. *British Journal of Nutrition* 2005; 93: 291-297.
- (37) Ordovás JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 443S- 6S.

- (38) Polimorfismos genéticos a considerar en la evaluación del riesgo vascular. *Medicina Antienvejecimiento* 2004; 4: 55-63.
- (39) Miranda JL, Ordovás JM, Pérez Jiménez F. Interacción genes-dieta como determinante de las concentraciones plasmáticas de colesterol. Hospital Universitario Reina Sofía. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Córdoba. *Med Clin* 1998; 111: 546-551.
- (40) Sniderman AD, Fuberg CD. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as target for statin treatment. *Lancet* 2003; 361: 777-80.
- (41) Ordovás JM. The APOB L516C/T polymorphism has no effect on lipid and apolipoprotein response following changes in dietary fat intake in a healthy population. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007; 17: 224-229.
- (42) Yen Ling L, Shyong Tai E. Review: Understanding diet-gene interactions: Lessons from studying nutrigenomics and cardiovascular disease. *Mutation Research* 2007; 622: 7-13.
- (43) Griët B. Interactions of dietary fat intake and the hepatic lipase -480C3T polymorphism in determining hepatic lipase activity: the Hoorn Study1-3. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 911-5.
- (44) Ferré N. Paraoxonasas, acción antioxidante de las HDL y respuesta inflamatoria. *Cardiovascular risk factors* 2004; 13: 2.
- (45) Potter J, Chavez A, Chen J, Ferro-Luzi A, Hirohata T. Alimentos, nutrición y la prevención del cáncer: una perspectiva mundial. *Organización Mundial de la Salud (OMS)* 1997; ISBN: 9789275315835: 58-79
- (46) Jakszyn PG. Contenido de sustancias potencialmente cancerígenas en alimentos. Nitratos, nitritos, nitrosaminas, aminos heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition» (EPIC)*. [en línea]. Disponible en web: www.iarc.fr/epic/index.html [consulta: 15.01.2008]
- (47) Almendro V, Gascón P. Nutrigenómica y cáncer. Fundación medicina y humanidades médicas. *Colección de monografías Humanitas* 9: 139-152.
- (48) Martí A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet MA, Martínez JA. Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética. *Nutrición Hospitalaria* 2005; 20: 157-164.
- (49) Información de salud para pacientes. Alimentos ricos en ácido fólico. *FisterraSalud*. [en línea]. Disponible en web: <http://fisterra.com/Salud/2dietas/acFolico.asp> [consulta: 15.02.2008]
- (50) Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *Journal of the American Dietetic Association* 2006; 106: 403-413.
- (51) Kaput J. Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007; 17: 89-103.
- (52) Hernández Triana M, Ruiz V. Obesidad, una epidemia mundial. Implicaciones de la genética. *Rev Cubana Invest Biomed* 2007; 26(2).
- (53) Schrfder H. Reviews: current topics. Protective mechanisms of the mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2007; 18: 149-160.
- (54) Cruz M. Genes candidatos como posibles marcadores de susceptibilidad a diabetes tipo 2. *REB* 2005; 24: 81-86.
- (55) Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 439-451.
- (56) Kaput J, Dawson K. Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenomic research: A case for dimensionality reduction? *Mutation Research* 2007; 622: 19-32.

- (57) Pisabarro R. Nutrigenética y nutrigenómica: la revolución sanitaria del nuevo milenio. Implicaciones clínicas en síndrome metabólico y diabetes tipo 2. *Rev Med Urug* 2006; 22: 100-107.
- (58) Olga Vaccaro O. Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1156-1161.
- (59) Soriguer F. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *The Journal of Nutrition* 2006; 136: 2325-2330.
- (60) Scacchi R. An analysis of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-g2) Pro12Ala polymorphism distribution and prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in world populations in relation to dietary habits. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007; 17: 632-641.
- (61) Beulens WJ, Rimm E, Hendriks H, Hu F, Manson J, Hunter D, Mukamal K. Alcohol Consumption and Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 2388-2394.
- (62) Cruz M. Polimorfismo de genes relacionados con la diabetes tipo 2. *Rev Med IMSS* 2002; 40: 13-25.
- (63) Palou A. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48(2): 36-48.
- (64) Obesidad Poligénica: Marcadores de Susceptibilidad. *Ebiotec. Department of Clinical Genetics and Genomics*. [en línea]. Disponible en web: www.ebiotec.com [consulta: 11.02.2008]
- (65) Brown L, Van Der Ouderaa F. Colección de Monografías Humanitas. Fundación Medicina y Humanidades Médicas. *Nutrigenética y Nutrigenómica*; 9: 121-137.
- (66) Muñoz Ruiz E. Colección de Monografías Humanitas. Fundación Medicina y Humanidades Médicas. *Nutrigenética y Nutrigenómica* 9: 71-85.
- (67) Bermúdez M. Homocisteína y polimorfismos de cistationina-sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia. *Colombia Médica* 2006; 37(1): 2006.
- (68) Ferré N, Camps J, Joven J. Paraoxonasas, acción antioxidante de las HDL y respuesta inflamatoria. Centre de Recerca Biomèdica. Hospital Universitari de Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili. Miembros de la Red de Centros de Metabolismo y Nutrición (C03/08) del Instituto de Salud Carlos III. *Cardiovascular risk factors*; 13(2).
- (69) Stavljenic-Rukavina A. Genetics of cardiovascular disease. *The Journal of the international Federation of clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; 13(2).
- (70) Cheng S. A multilocus genotyping assay for candidate markers of cardiovascular disease risk. [en línea]. Disponible en web: www.genome.org [consulta: 18.1.2008]
- (71) David M. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *The FASEB Journal* 2005; 19: 1602-1616.
- (72) Nain-Feng Chu. Plasma hyperhomocysteinemia, MTHFR polymorphism and thromboembolic disease: an example of gene-nutrition interactions in chronic disease. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 12.
- (73) Nutracéuticos y medicina biológica: el alimento como medicamento. *Alimentaria: Revista de tecnología e higiene de los alimentos* 2007; 385: 47-49. ISSN 0300-5755
- (74) Cornejo E, Raimann B, Erna. Diagnóstico, clínica y tratamiento de la fenilketonuria (PKU). *Rev. chil. nutr.* 2004; 31(1):25-30. ISSN 0717-7518.
- (75) Hainer V, Zamrazilová H, Spálová J, Hainerová I, Kuneová M, Aldhoon B, Bendlová B. Role of hereditary factors in weight loss and its maintenance. *Physiological Research*. Pre-Press Article.

- (76) Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci* 2007; 22.
- (77) Newell A, Zlot A, Silvey K, Arail K. Addressing the obesity epidemic: a genomics perspective. *Prev Chronic Dis* 2007; 4(2): 31.
- (78) Diplock. Scientific concept of functional foods in Europe. *British Journal of Nutrition* 1999; 81, 1-27.
- (79) Reglamento (CE) 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos.
- (80) Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. *Agencia Española de Seguridad Alimentaria* 2005.
- (81) Barrios, M. Influencia del polimorfismo SST-I del gen de la apolipoproteína C-III sobre el metabolismo lipoproteico en pacientes hipertensos esenciales. Tesis doctoral. Hospital de la Merced de Osuna. Universidad de Sevilla 2006.
- (82) Hernández-Ávila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Pública de México* 2000; 42(2):144-154
- (83) Ordovás JM, Corella D. Nutricional genomics. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2004; 5:71-118
- (84) Van Heel D, Franke L, Hunt KA. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nature Genetics* 2007; 39(7).
- (85) Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *The Journal American Medical Association (JAMA)* 2005; 293(19).
- (86) Picotto G, Pérez A, Díaz de Barboza G, Talamoni NT. Genes candidatos asociados a la osteoporosis. *Actualiz Osteología* 2007; 3(2): 90-95.
- (87) Paradowska A, Lacki J. Review genetic aspects of osteoporosis. *Central european Journal of Immunology* 2007; 32(3)
- (88) Segovia de Arana JM. Enfermedades neurodegenerativas por proteopatías. *Informe de Enfermedades Neurodegenerativas Farmaindustria* 2002; 1: 9-20

Anexo Metodología

Vigilancia tecnológica en el sector de la nutrigenómica

La vigilancia tecnológica es un proceso dinámico que se debe alimentar continuamente. Por ello, se proporciona al lector una serie de enlaces a bases de datos de publicaciones científicas, patentes, proyectos de investigación y grupos de investigación, para que pueda continuar con el proceso de vigilancia, así como portales de interés para el sector sobre legislación, noticias, ayudas y subvenciones, eventos, etc.

1. Metodología

La elaboración del presente informe de vigilancia tecnológica sobre la perspectiva actual de la nutrigenómica ha constado de las siguientes fases:

Determinación del objetivo del informe

Mediante una reunión con la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación se definen sus necesidades prioritarias y se identifican las líneas estratégicas en vigilancia tecnológica más interesantes para ella.

Identificación de las fuentes de información más adecuadas

Entre las fuentes de información de que dispone el CIBT se seleccionan aquellas más adecuadas según las características de este estudio. En el siguiente punto titulado “Fuentes de información” se consideran revistas, libros y otras publicaciones científicas y sectoriales así como actas de congresos y memorias de investigación; bases de datos bibliográficas, de patentes, de proyectos y sobre normalización y legislación; páginas web de organismos oficiales, asociaciones, universidades y centros de investigación; etc.

Búsqueda de la información relevante

Se realizan múltiples consultas en las distintas fuentes de información identificadas. Para ello, se emplean combinaciones de diversas palabras clave tanto en castellano como en inglés según el buscador utilizado. Algunas de estas palabras clave se muestran en uno de los siguientes epígrafes.

Análisis de la información recopilada y elaboración del informe.

De todos los datos obtenidos a través de la consulta de las distintas fuentes formales e informales se consideran los relacionados directamente con el tema de interés del informe. Esta información tecnológica se estructura y se redacta el documento.

Validación de la información

Una vez acabada esta primera versión del informe se solicita su validación a uno o varios expertos independientes, que pueden pertenecer tanto al ámbito académico como al empresarial. Después de esta revisión se incluyen las sugerencias, correcciones y otros datos adicionales que proponen estos expertos.

Edición del documento final

Finalmente, se lleva a cabo la maquetación y edición del documento. El informe de vigilancia tecnológica se presenta en formato papel y digital. En este último caso, el soporte utilizado es un CD-Rom que contiene un archivo “autonavegable” del informe, es decir, un archivo desde el que puede accederse a todas las referencias bibliográficas, páginas web, patentes, información comercial de los productos, etc. recogidos en él.

2. Fuentes de información

2.1 Publicaciones científicas

Para la elaboración de este informe fundamentalmente se han utilizado los siguientes buscadores científicos:

<i>Recurso</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página web</i>
Scirus	Buscador de publicaciones científicas y páginas web de contenido científico (pública).	www.scirus.com
ISI Web of Knowledge	Base de datos de publicaciones científicas que incluye algunas herramientas para el análisis de los resultados (por suscripción).	www.accesowok.fecyt.es
Science Direct	Base de datos de publicaciones científicas de esta editorial (por suscripción).	www.sciencedirect.com
Springer	Base de datos de publicaciones científicas de esta editorial (por suscripción).	www.springerlink.com
Blackwell Publishing	Base de datos de publicaciones científicas de esta editorial (por suscripción).	www.blackwellpublishing.com
Pub-Med	Base de datos de publicaciones científicas del ámbito de la salud (pública).	www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=PubMed

TABLA 22 *Recopilación de buscadores científicos utilizados.*

Como bases de datos específicas sobre nutrigenómica se han utilizado:

- *Obesity Gene Map Database* (<http://obesitygene.pbrc.edu>)
- *The European Nutrigenomics Organisation* (www.nugo.org)
- *Genetic Health* (www.genetichealth.com)

Palabras clave

Las principales palabras clave que se han utilizado para realizar las búsquedas sobre *nutrigenómica* en las bases de datos de revistas científicas, patentes y proyectos son las siguientes:

Temática	Término Español	Término Inglés
Búsqueda General	Tendencias	Trends
	Revisión	Review
	Autores	Authors
	Hoja de ruta	Roadmap
Revisión	Nutriente	Nutrient
	Nutrición	Nutrition
	Genómica	Genomics
	Genoma Humano	Human Genome
	Metabolómica	Metabolomic
	Proteómica	Proteomic
	Transcriptómica	Transcriptomic
	Epidemiología molecular	Molecular epidemiology
	Test nutrigenómicos	Nutrigenomics tests
	Nutracéuticos	Nutraceutical
	Biochips	Biochips
	Alimentos funcionales	Funtional/health food
	Genes	Genes
	Genoma Humano	Genome
	ADN	DNA
	Hereditario	Hereditary
	Test genético	Genetic Testing
	Polimorfismo	Polymorphism
	SNP	SNP
	Variabilidad étnica	Variability ethnic

<i>Temática</i>	<i>Término Español</i>	<i>Término Inglés</i>
Enfermedades monogénicas	Hipercolesterolemia familiar	Familial Hypercholesterolemia
	Fenilketonuria	Phenylketonuria
	Fenilalanina	Phenylalanine
	Galactosemia	Galactosaemia
	Intolerancia a la Lactosa	Lactose Intolerance
	Enfermedad Celiaca	Celiac/Coeliac Disease
	Dislipemia	Dyslipemia
	Metabolismo de los lípidos	Lipids metabolism
Enfermedades multifactoriales	Zonulina	Zonulin
	ECV	CVD
	Enfermedad Cardiovascular	Cardio-vascular diseases
	Obesidad	Obesity
	Apolipoproteína	Apolipoprotein
	Peroxisomas	Peroxisomes
	Lipasa	Lipase
	Paraoxonasa	Paraoxynase
	Cáncer	Cancer
	Compuestos bioactivos	Bioactive compounds
	Diabetes tipo 2	Type 2 diabetes
	Adiponectina	Adiponectin
	Angiotensina	Angiotensin
	Perilipinas	Perilipin
	Adiponectinas	Adiponectin

TABLA 23 *Palabras clave aplicadas en las búsquedas del informe.*

2.2 Revistas científicas especializadas

En este apartado se han incluido algunas de las revistas en las que pueden aparecer artículos relacionados con el ámbito de la genómica nutricional.

Revistas especializadas en el ámbito de la nutrigenómica

- Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics
<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=JournalHome&ProduktNr=232009>
- Nutraceuticals World
www.e-circ.net/Nut/cs.asp
- Nutritional Genomics
<http://ngx-e-survey.sfsu.edu/>

Revistas especializadas en el ámbito de la genómica nutricional

- **Journal of Genetics and Genomics**
www.sciencedirect.com/science/journal/16738527
- **European Journal of Clinical Nutrition (EJCN)**
www.nature.com/ejcn/index.html
- **Trends in Genetics**
www.sciencedirect.com/science/journal/01689525
- **Mutation Research/Mutation Research Genomics**
www.sciencedirect.com/science/journal/13835726
- **The Journal of Nutritional Biochemistry**
www.sciencedirect.com/science/journal/09552863
- **Food and Chemical Toxicology**
www.sciencedirect.com/science/journal/02786915
- **Genomics, Proteomics & Bioinformatics**
www.sciencedirect.com/science/journal/16720229
- **Annals of nutrition & metabolism**
<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=JournalHome&ProduktNr=223977>
- **Molecular nutrition & food research**
<http://www3.interscience.wiley.com/journal/117935711/grouphome/home.html>
- **Mutagenesis**
<http://mutage.oxfordjournals.org/>

Revistas especializadas en nutrición

- **Nutrition**
www.sciencedirect.com/science/journal/08999007
- **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**
www.sciencedirect.com/science/journal/10408398
- **The American journal of clinical nutrition**
www.ajcn.org
- **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**
www.sciencedirect.com/science/journal/13881981
- **Journal of the American Dietetic Association**
www.sciencedirect.com/science/journal/00028223
- **The British journal of nutrition**
<http://journals.cambridge.org/action/displayJournal?jid=BJN>
- **The Journal of nutrition**
<http://jn.nutrition.org/>
- **Journal of the American Dietetic Association**
www.sciencedirect.com/science/journal/00028223

Revistas especializadas en salud humana

- Clinical chemistry and laboratory medicine
www.atypon-link.com/WDG/loi/cclm?cookieSet=1
- Medical Hypotheses
www.sciencedirect.com/science/journal/03069877
- Carcinogenesis
<http://carcin.oxfordjournals.org/>
- Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids
www.sciencedirect.com/science/journal/13881981

3. Patentes

Una patente es un título otorgado por el Estado que concede un derecho de explotación exclusivo de una invención en todo el territorio nacional por un periodo de tiempo determinado. Es decir, con la concesión de una patente se excluiría a otros de fabricar, usar, vender o importar la invención. Para que un producto o proceso sea patentable es necesario que cumpla ciertos requisitos:

- Novedad: no debe existir publicación alguna que incluya el tema que se desee patentar y no debe haber patentes publicadas que recojan reivindicaciones o descripciones técnicas que se deseen patentar.
- Actividad inventiva: no ha de ser obvio para un experto en la materia.
- Aplicación industrial.

Para hacer búsquedas de patentes y solicitudes de patente se ha recurrido a las siguientes bases de datos gratuitas:

Recurso - Buscador	Descripción	Página web
Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM) - Cibepatnet	Base de datos de patentes españolas (pública).	www.oepm.es
Oficina Europea de Patentes (EPO) - Esp@cenet	Engloba varias bases de datos de patentes de todo el mundo (pública).	www.european-patent-office.org
Oficina Alemana de Patentes y Marcas - Depatisnet	Base de datos de patentes de todo el mundo (pública).	www.depatistnet.de
Oficina de Patentes y Marcas Estadounidense (USPTO)	Base de datos de patentes estadounidenses (pública).	www.uspto.gov

Recurso - Buscador	Descripción	Página web
Oficina Japonesa de Patentes (JPO)	Base de datos de patentes japonesas. Proporciona los resúmenes en inglés pero no los documentos completos (pública).	www.ipdl.inpit.go.jp
Organización Mundial de Propiedad Intelectual (WIPO)	Base de datos de solicitudes de patentes realizadas por vía PCT -Tratado de Cooperación en Materia de Patentes - (pública).	www.wipo.int

TABLA 24 *Recursos utilizados para revisar la propiedad industrial.*

Para hacer búsquedas generales, de todo el mundo, se puede destacar Espacenet, que es un buscador más intuitivo y accesible que otros.

A la hora de buscar patentes se pueden realizar búsquedas por:

- La empresa que patenta.
- El inventor.
- El número de publicación o solicitud.
- Palabras clave (algunas de las utilizadas por el CIBT se recogen en el apartado 2.1 de este anexo).
- Los códigos de la clasificación internacional de patentes (*International Patent Classification*, IPC). (www.wipo.int/classifications/ipc/ipc8/). Esta clasificación se hace mediante categorías, dentro de ellas, en varias áreas.

4. Proyectos de investigación

A través de los proyectos concedidos se puede tener una visión general de la tendencia en las investigaciones en un determinado sector y qué tipo de productos/ aplicaciones reciben más ayudas y subvenciones.

Para realizar búsquedas de proyectos se han consultado los siguientes enlaces:

- Proyectos financiados por la UE: CORDIS
<http://cordis.europa.eu/search/index.cfm?dbname=proj>
- Proyectos nacionales: Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN)
<http://web.micinn.es/>
- CDTI
<http://www.cdti.es/index.asp?MP=7&MS=25&MN=3>

Las búsquedas se pueden hacer por palabras clave, institución, investigador, etc.

5. Grupos de investigación

Es recomendable conocer los grupos de investigación que trabajan con actividades relacionadas con la asociación para poder contratar sus servicios en un momento dado. En la web se pueden visitar algunos buscadores que facilitan información de este tipo:

- En el buscador de Madrid+d, en la sección de “Investigadores”, se puede seleccionar “grupos de investigación”, y a través de alguna palabra clave se puede encontrar los grupos con líneas de investigación de interés.
<http://buscador.madrimasd.org/BuscadorMadrimasd/default.asp>
- En las Oficinas de Transferencia Tecnológica (OTT) y las Oficinas de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI) de diferentes universidades y centros de investigación se pueden encontrar listados con los diferentes grupos de investigación que forman parte de ellos. Algunos ejemplos son:
 - OTT del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
www.csic.es/ott
 - OTRI de la Universidad Complutense de Madrid.
www.ucm.es/info/otri
 - OTRI de la Universidad Autónoma de Madrid.
http://ewan.fg.uam.es/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=24&Itemid=56

6. Portales y web temáticas

- www.nugo.org
Página web de la Organización Nutrigenómica Europea (NUGO) en la que se proporcionan toda aquella información relacionada con la investigación europea en genómica nutricional y salud.
- <http://obesitygene.pbrc.edu/>
Mapa genético de la obesidad humana. Se trata de una base de datos que recopila las mutaciones y polimorfismos que han sido referenciados bibliográficamente relacionados con la obesidad.
- www.ensembl.org
Se trata de un buscador genético que pertenece a un proyecto entre el Instituto Europeo de Bioinformática (EBI) que forma parte a su vez del laboratorio europeo de biología molecular (EMBL) y el Instituto Sanger para el desarrollo de sistemas de software sobre el genoma humano.

- www.who.int/genomics/en/

Centro de recursos genéticos perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (WHO). En este portal se suministra información referente al ámbito de la genómica humana e información pública sobre la salud humana.

- <http://nutrigenomics.ucdavis.edu/nutrigenomics/>

Centro de excelencia en genómica nutricional (NCMHD). Esta web aglutina la investigación y actividades educativas relacionadas con el campo de la nutrición, de la genómica y de la salud. Además proporciona noticias, información y comentarios de distintos expertos sobre este ámbito científico.

7. Ayudas y subvenciones

En los siguientes portales puede encontrar buscadores y bases de datos que ofrecen información para solicitar ayudas y subvenciones. Se incluyen tanto buscadores regionales como nacionales y europeos.

- Acceso a Bases de Datos de Ayudas y Subvenciones.

www.ayudas.net/indexie.html

- Buscador de Ayudas. La búsqueda puede hacerse por áreas geográficas, temáticas, descriptores o palabras-clave, fecha de publicación y aprobación de la convocatoria. Es necesario registrarse previamente.

www.skilldigital.com/buscador.asp

- Ayudas y subvenciones de la Consejería de Economía e Innovación Tecnológica.

www.madrid.org/ayudas_economia

- Instituto Madrileño de Desarrollo (IMADE). Contiene información sobre procedimientos de tramitación y obtención de subvenciones y un listado de ayudas vigentes.

www.imade.es

- Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI).

www.cdti.es

- Ministerio de Educación y Ciencia.

www.mec.es/ciencia/becas

- CORDIS. Página del programa *INNOVATION* de la Comisión Europea. El objetivo de este programa es mejorar el acceso de PYMES a nuevas tecnologías y procesos de innovación.

www.cordis.lu/innovation-smes/home.html

- EUREKA. Red Europea de Investigación y Desarrollo Industrial. Asesora sobre financiación, búsqueda de socios, promoción de proyectos y resultados.

www.eureka.be

- *European Science Foundation* (ESF). Ofrece ayudas para participación en foros europeos.

www.esf.org

vt
mi+d