

NUTRICIÓN PERSONALIZADA BASADA EN LA GENÉTICA

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent
Il·lustre Sr. Dr. J. Alfredo Martínez Hernández
Celebrat el dia 15 de juny de 2015

Presentació a càrrec de l'Acadèmica Numeraria
Excel·lentíssima Sra. Dra. Montserrat Rivero Urgell

Barcelona
2015

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions, de les quals és responsable
l'autor:*

Excel·lentíssim senyor President
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors

Ante todo quiero agradecer la deferencia que ha tenido la Junta de la *Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya*, en designarme para hacer la presentación del Profesor Alfredo Martínez Hernández, en este acto solemne y protocolario, en el transcurso del cual el nuevo Académico Correspondiente leerá su discurso de ingreso. Es para mí una gran satisfacción poder presentarlo, no solo por la gran admiración que le tengo, sino también por la buena amistad que mantenemos desde hace muchos años.

Cursó sus estudios en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra, donde también se doctoró. Ha sido reconocido por la Nutrition Society, del Reino Unido, como nutricionista en el año 1.991 y se licenció en Medicina en la Universidad de Zaragoza, en el año 2012.

Catedrático primero en la Universidad del País Vasco y desde 1992 de la Universidad de Navarra. Dentro de esta misma Institución Director de la Universidad a Distancia de Cursos de Nutrición y Nutrigenómica, Codirector del Instituto de Ciencias de Alimentación y Nutrición, Director del Master europeo en Metabolismo y Nutrición y, entre otros cargos, profesor honorario en la Universidad de Nottingham (UK) desde 2011 (en la que estuvo entre 1982 y 1984 como becario post-doctoral en bioquímica nutricional aplicada).

Dentro de su experiencia en investigación se destaca el control de la obesidad y complicaciones asociadas desde el punto de vista nutricional y hormonal; la evaluación nutricional / clínica de los alimentos funcionales en diferentes poblaciones, estableciendo interacciones entre la nutrición y la genética. Ha desarrollado diversos estudios en cultivos celulares, estudios en animales e intervención humana.

El presupuesto de las investigaciones financiadas realizadas en los últimos 10 años asciende a más de 18 Millones de €, provenientes de agencias e instituciones nacionales e internacionales, así como de convocatorias de investigación de la Unión Europea. Ha participado y/o coordinado más de 50 proyectos, incluyendo entre otros 7 europeos (Health Sense, Disparities; Nugenob, Seafood, Diogenes, Food4Me, Preview) y 5 latinoamericanos (colaborando con Argentina, Méjico, República Dominicana, Brasil y Chile).

Es reconocido internacionalmente como experto en los diversos campos de la investigación de obesidad, siendo el investigador europeo con más publicaciones en este campo según Reuters en el periodo 2000-2012.

Actualmente dedica gran parte de su investigación a las dietas personalizadas, atendiendo los diferentes perfiles genéticos, con el objeto de obtener buenos resultados en la prevención y tratamiento de la obesidad y otras enfermedades metabólicas.

Ha desarrollado nuevas tecnologías utilizando la nutrigenómica e innovando en el campo de la biotecnología metabólica.

Trabaja en otras áreas para llevar a cabo todos los objetivos de sus líneas de investigación, colaborando de forma regular con los departamentos de bioquímica, biología molecular, salud pública, genética, medicina preventiva, fisiología, pediatría, nefrología, endocrinología, etc.

Colaboró en la creación del Instituto de Ciencias de la Alimentación y Nutrición de la Universidad de Navarra, en 1997, en donde se forma a nutricionistas de todo el mundo y a profesionales de la salud en el campo de la nutrición y colabora con algunas industrias en sus áreas de investigación.

Miembro y colaborador de innumerables instituciones y asociaciones, destacando algunas como: la SEN (Sociedad Española de Nutrición, de la que fue presidente entre 1999 y 2001), Académico Correspondiente de la Real Academia de Farmacia Española, la FENS (Federación europea de Sociedades de Nutrición, con la responsabilidad de Secretario entre 2003 y 2007), la FESNAD (Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética, de la que fue presidente entre 2005 y 2010), la ISNN (Sociedad Internacional de Nutrigenéticos y Nutrigenómicos, actual presidente desde 2014), etc.

A nivel personal, coincidí con el Prof. Alfredo Martínez durante 11 años cuando él era Vocal de Alimentación del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra y yo del de Barcelona y tuve la suerte de contar con él dentro de mi Junta Directiva cuando ocupé el cargo de Vocal Nacional de Alimentación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Esos años tuvieron una especial importancia, ya que se consolidó la Vocalía de Alimentación entre los farmacéuticos españoles y las aportaciones científicas del Prof. Alfredo Martínez tuvieron mucho que ver en el incremento de los conocimientos en alimentación y nutrición de los farmacéuticos de toda España. Recuerdo esos años con mucho cariño, ya que fue entonces cuando se consolidó nuestra amistad, que ha permanecido hasta el día de hoy.

De entre los logros obtenidos en esa época por la Vocalía Nacional de Alimentación, en la que ambos participamos, quisiera destacar el éxito de las campañas de Educación Nutricional para Farmacéuticos (PLENUFAR) de la que nuestro Presidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, Dr. Josep M^a Ventura, fue el iniciador e impulsor, motivo por el cual tanto le debemos los farmacéuticos españoles que trabajamos dentro del campo de la alimentación.

Ha realizado más de 450 publicaciones, de las cuales 350 están referenciadas en PUBMED (web de Ciencia), ha presentado más de 400 abstracts y comunicaciones en congresos.

Ha escrito unos 100 capítulos para diferentes libros, y ha sido invitado como conferenciante en más 150 ocasiones, tanto a nivel nacional como internacional.

Como dato significativo, y para acabar, el buscador de Internet “ScienceWatch”, dentro del epígrafe de Obesidad, lo consideró como el 1er perfil de autor más prolífico en Europa y el 2º en todo el mundo, durante el periodo 2000-2010.

No puedo extenderme más en su currículum por la limitación del tiempo. Pero estoy segura que valorarán muy positivamente la incorporación del Prof. Martínez en esta Academia y las grandes esperanzas que tenemos de contar con sus aportaciones para beneficio de todas las Academias y la propia sociedad que es, en definitiva, el fin último de nuestra Institución.

Muchas gracias.

Excel·lentíssim Senyor President
Digníssimes autoritats
Excel·lentíssimes i il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics

Esta sesión significa para mí un gran honor y enorme satisfacción, como ocasión para presentar este discurso de ingreso como Académico Correspondiente en esta Real Academia de Farmacia de Cataluña.

En primer lugar, quisiera expresar a todos ustedes mi agradecimiento y agrado personal por la distinción que me han conferido y manifestar mi reconocimiento ante las Señoras y los Señores Académicos que han considerado que podía formar parte del claustro de esta insigne Institución.

Permítame expresar de modo cordial y emocionado mi gratitud a los académicos. Dr José María Ventura y Montserrat Rivero, así como a la Prof Rosdaura Farre que me han apoyado y propuesto para esta distinción y a aquellos compañeros y ex-alumnos de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra, que me acompañan hoy y que ya forman parte de esta docta Real Academia.

También quisieras mostrar mi explícito reconocimiento a todas aquellas personas, colegas universitarios y colaboradores que a lo largo de mi vida han contribuido a que hoy nos encontremos en este acto académico y, en particular, a mi familia: mi esposa María Dolores Urbistondo, también doctora en Farmacia, y a mis hijos Diego y María, siempre estudiantes de Medicina; por su comprensión, apoyo, paciencia y cariño, quienes han permitido dedicarme plenamente a mi profesión y labores docentes e investigadoras.

Además quisiera mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han acompañado en mi vida personal y profesional en las Universidades de Navarra, Santiago de Compostela y País Vasco donde he desempeñado diversas tareas académicas como profesor Titular y Catedrático de Fisiología y Nutrición así como en las universidades británicas de Nottingham, donde realicé mi formación como Post-Doc, y Oxford Brookes como científico invitado y en Raftelive Hospital, como estudiante de Medicina y en los centros y universidades americanas MIT, Berkeley, Massachusetts General Hospital y Harvard como becario, científico invitado o profesor visitante.

Una mención especial a mis maestros en la Universidad de Navarra, en particular al profesor Jesús Larralde, catedrático de Fisiología e impulsor de la Nutrición en la península ibérica como materia lectiva en las Facultades de Farmacia junto con otros pioneros en las Universidades Complutense de Madrid y de Granada, quienes han legitimado situar a la Nutrigenética en el ámbito de la Farmacia dentro del contexto de la Nutrición Personalizada para la salud junto con las Vocalías de Alimentación Provinciales del Consejo General de Farmacéuticos, a las que me honré en pertenecer durante 11 años como representante del Colegio de Navarra y, en especial, a los vocales Nacionales los Dres. en Farmacia Aquilino García-Perea, Montserrat Rivero y José María Ventura.

Asimismo, tengo el placer de reconocer agradecidamente a los cerca de setenta doctorandos que a largo de los últimos 30 años han colaborado intelectualmente conmigo en diversos avances y publicaciones científicas en distintas facetas de la profesión farmacéutica con una perspectiva en la Nutrición y la Bromatología y sus correspondientes implicaciones en el mantenimiento de la salud y el tratamiento de la enfermedad.

Finalmente, quisiera enunciar ante todos los miembros de esta erudita Academia mi gratitud por su generosidad y declarar mi voluntad de dedicar el empeño necesario para contribuir a mantener el elevado y reconocido nivel científico y profesional de esta Real Academia de Cataluña con la ilusión y satisfacción de esta nueva posición y participar de manera activa en las diferentes actividades promovidas por la Junta Directiva de esta distinguida Institución.

ÍNDICE

1. Introducción	pag. 11
2. Tecnologías ómicas	pag. 14
2.1. Nutrigenética	pag. 14
2.2. Nutrigenómica y Transcriptómica	pag. 16
2.3. Proteómica y lipidómica	pag. 18
2.4. Metabolómica	pag. 18
2.5. Epigenómica / Epigenética	pag. 19
2.6. Alimentómica	pag. 20
2.7. Microbiómica	pag. 21
3. Enfoques de Nutrición Personalizada	pag. 22
3.1. La nutrición personalizada	pag. 23
3.2. Individualización del nutrición en función del genotipo	pag. 25
3.3. Alimentos personalizados y alimentos funcionales	pag. 27
3.4. Aplicación de la nutrigenética y nutrigenómica en la obesidad	pag. 28
4. Recomendaciones dirigidas a la población frente al consejo personalizado: Aplicaciones en salud pública.....	pag. 29
5. Aspectos éticos, legales y sociales de la genómica nutricional	pag. 31
6. Logros y avances actuales de la nutrición personalizada.....	pag. 36
7. Nuevos retos y posibilidades de la nutrición personalizada	pag. 37
8. Conclusiones	pag. 43
9. Referencias Bibliográficas	pag. 44

1. Introducción

Las tablas de ingestas dietéticas de referencia abordan el consumo aconsejable de nutrientes y los límites seguros para mantener un estado de bienestar, estando basadas en las características poblacionales y no considerando específicamente a individuos concretos. Por otra parte, algunos países han adoptado, como criterio de alimentación sana, la pirámide nutricional para orientar hacia un consumo sostenible y saludable, con énfasis en la distribución de grupos básicos de alimentos, en función de su valor nutritivo, como es el caso del Departamento Americano de Agricultura (USDA) o través de otros modelos alimentarios o guías de alimentación dirigidas al conjunto de la población, como la dieta Mediterránea.

Las recomendaciones dietéticas disponibles en la mayoría de países se estratifican por el sexo y la edad, pero no consideran normalmente otros factores implicados en los requerimientos metabólicos personales de nutrientes para mantener la salud. De cara al futuro, las variaciones interindividuales deberían ser consideradas, ya que existe una diversidad en el perfil genético entre los individuos y entre grupos étnicos específicos, que afectan diferencialmente a las demandas de nutrientes y su metabolismo, condicionando la respuesta a los patrones nutricionales y dietéticos seguidos.

Por otra parte, en función de las características ambientales, sociales, culturales y económicas, los individuos tienen diferentes opciones y accesibilidad a los alimentos, que los hace singularmente distintos. Además, hay que considerar el estado nutricional actual y la propia malnutrición (desnutrición o obesidad) de cada ser humano, ya que pueden modificar la expresión de genes y la estabilidad del genoma, lo que resulta en cambios personales en el fenotipo y manifestaciones externas tras la ingesta de determinados alimentos. De esta manera, es difícil disponer de un grupo/colectivo para ser considerado como una población típica de referencia. En este sentido, se están realizando diversos esfuerzos de ajuste estadístico, tratando de mejorar los valores estimados para la población, sin embargo nuevos enfoques personalizados deben ser aplicados con urgencia para dar cobertura a las desiguales demandas de cada individuo. En este contexto, los progresos en la secuenciación del genoma humano y el conocimiento de la variación genética humana están contribuyendo a nutrición personalizada. Los avances científicos y los nuevos descubrimientos “ómicos”, la capacidad de detectar precozmente las diferen-

cias genéticas individuales, la necesidad de buscar explicaciones para las distintas necesidades y respuestas nutricionales en la dieta entre personas diversas, están produciendo cambios en el consejo nutricional y , al mismo tiempo; enfocan las recomendaciones dietéticas a una individualización dependiente del genotipo,el fenotipo y el estado emocional. Efectivamente, mejores resultados, en términos de cuidado de la salud se pueden alcanzar si se adaptan las recomendaciones nutricionales para cada individuo, valorando sus características personales relacionadas con su estado de salud, así como sus preferencias alimentarias y las características del entorno, siendo la individualización basada en la genética, un mantra del milenio.

La nutrición personalizada es una parte de la medicina personalizada y puede distinguir también directrices para definir subgrupos específicos de individuos, teniendo en cuenta el fenotipo y el genotipo, incluyendo características como la edad, sexo, actividad física, estado psicosocial, así como condiciones fisiológicas y patológicas especiales, por ejemplo, el embarazo y el riesgo de enfermedades, así como la adaptación del asesoramiento dietético a las necesidades específicas de cada individuo. Los estudios genéticos parecen confirmar que la variación inter-individual es mayor que la variación intra-individual, denotándose que las diferencias entre los individuos pueden ser incluso más importantes que las diferencias asociadas al consumo de una determinada pauta dietética.

Uno de los avances científicos más relevantes en los últimos años ha sido el desarrollo de las ciencias “ómicas”. El sufijo “ómicas” significa “global” y se han utilizado para referir el análisis completo de genes (genómica), de ARN mensajero (ARNm) o transcriptoma (transcriptómica), de proteínas (proteómica), de metabolitos (metabolómica), de lípidos (lipidómica), de alimentos (alimentómica) y la microbiota (microbioma), entre otros análisis. Todas estas metodologías pueden ser aplicadas por separado o de manera integrada, a través de la biología de sistemas, para una mejor comprensión del metabolismo y del diagnóstico/pronóstico de la enfermedad, con objetivo de procurar una nutrición propia y exclusiva para cada individuo.

Estas tecnologías “ómicas» podrían usarse para prescribir dietas personalizadas que permitan el mantenimiento de la salud y la prevención de enfermedades para cada individuo y ampliar su aplicación en las estrategias de salud pública. En este contexto, la nutrigenética esta dirigida a investigar la influencia del genotipo (identificación y caracterización de

genes y sus variantes o mutaciones) en la respuesta diferencial a intervenciones dietéticas, en el riesgo de enfermedades y a los requerimientos nutricionales; mientras que la nutrigenómica estudia el efecto de un nutriente o patrón de dieta en la expresión de genes y, por lo tanto, en el proteoma, lipidoma o metaboloma.

El avance de las ciencias genéticas y la creciente información genética disponible pueden atraer preguntas a profesionales de la salud sobre la forma de aplicarlos a las personas y en el modo en que la nutrición personalizada podría contribuir a los problemas emergentes en salud pública, mediante la reducción del riesgo y la prevalencia de las enfermedades en la población. Además, la aplicación del conocimiento genético en la comercialización de productos puede generar cuestiones éticas respecto a su aplicación y beneficios finales. De esta manera, la interpretación y la inclusión del componente genético en las recomendaciones nutricionales pueden promover una revolución en nutrición, pudiendo conllevar derivaciones éticas y dificultades relacionadas con los sistemas nacionales de salud.

Los estudios de asociación a partir del genoma completo (GAWs) han identificado una gran cantidad de variantes genéticas, que se asocian con enfermedades complejas. Además, nuevas investigaciones generan una amplia gama de datos que tiene que ser procesada y transformada en información útil para los profesionales de la salud. Detrás de estos progresos, hay una necesidad de desarrollar nuevas herramientas de bioinformática y bioestadística para alcanzar un enfoque personalizado.

El USDA pretende publicar en 2015 nuevas directrices para la población, donde la nutrición personalizada debe ser incluida en la discusión de estas nuevas recomendaciones. La nutrigenómica y la nutrición personalizada pueden permitir una forma innovadora de proponer las recomendaciones dietéticas. En este contexto, la presente disertación pretende abordar los esfuerzos y los logros ya alcanzados y prever los avances y retos que se encuentran en los escenarios actuales y futuros con respecto a la nutrición individualizada. La visión actual de la nutrición personalizada debe abarcar todos los avances relacionados con los alimentos funcionales y las tecnologías genómicas, así como los productos existentes en el mercado y los futuros desafíos relacionados con asuntos legales y éticos así como su aplicación en la práctica clínica y el alcance a la población (figura 1).

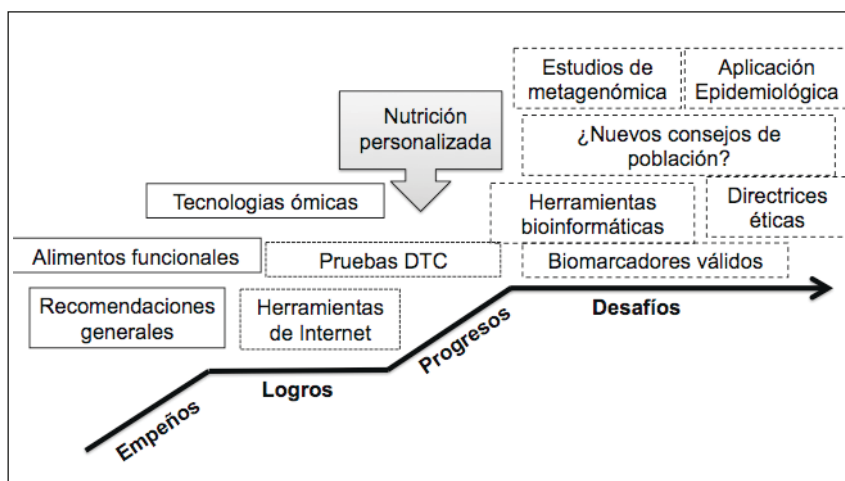


Figura 1. Empeños, logros, progresos y desafíos implicados en los escenarios actual y futuro de la nutrición personalizada

2. Tecnologías ómicas

El procesado de la incesante disponibilidad de información sobre los genes y las vías moleculares relacionadas con la ingesta de alimentos y el metabolismo es un enfoque clave para el progreso de la nutrición personalizada. En general, la genómica nutricional incluye el estudio de la interacción entre el genoma y la dieta, incluida la forma en que el consumo de nutrientes afecta a la transcripción, a los procesos de traducción y los subsiguientes cambios y diferencias proteómicas y metabolómicas en respuesta a factores dietéticos dependientes del acervo genético individual.

2.1 Nutrigenética

La nutrigenética es una ciencia que estudia la influencia de la variación genética del individuo sobre las necesidades de nutrientes y la predisposición a las enfermedades así como en las diferencias personales en la respuesta a componentes concretos o generales de la dieta.

Una de las contribuciones del Proyecto del Genoma Humano fue identificar las diferencias en la secuencia de nucleótidos de los genes, deno-

minados “polimorfismos de un solo nucleótido” (SNP), que son parcialmente responsables de la diversidad de las respuestas individuales a los factores ambientales. Estos SNPs participan en el 90% de la variación entre los individuos y consisten en una sustitución en una única base nitrogenada de un nucleótido, que se presenta en al menos 1% de la población.

Algunos de estos SNPs pueden afectar a la síntesis y funciones de las proteínas y, por lo tanto, pueden alterar los requerimientos nutricionales y el metabolismo de los nutrientes. Estas variantes genéticas pueden desempeñar papeles importantes en el riesgo del individuo a desarrollar enfermedades. Sin embargo, no todos los SNPs influyen en la transcripción de genes y sobre la expresión de proteína, debido a que algunos cambios en las bases nitrogenadas no quedan reflejados en una permuta de aminoácido y, en la consiguiente, síntesis de proteínas diferentes.

El conocimiento de la interacción de la variación genética en el riesgo de enfermedades proporciona una mejor comprensión de la posible participación los nutrientes de la dieta y sus efectos en la salud humana y la enfermedad, ayudando a lograr tratamientos personalizados adecuados. Un ejemplo es la fenilcetonuria (PKU), que es un error congénito del metabolismo causado por un cambio (mutación) en un gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática. Los pacientes con PKU tienen que restringir o evitar los alimentos que contienen el aminoácido fenilalanina en la dieta para controlar los efectos nocivos de su inadecuada utilización metabólica. Otro ejemplo es la intolerancia a la lactosa, donde los adultos pueden presentar su gen de la lactasa “apagado” después del destete y, por lo tanto, no pueden digerir apropiadamente la lactosa, teniendo que soslayar los alimentos que la contienen. La comprensión de la variabilidad genética, además de ayudar al tratamiento dietético, puede mejorar las recomendaciones de salud pública en grupos poblacionales de riesgo y en consejos sobre diversas reacciones adversas a alimentos como en la celiaquía o alergias alimentarias.

Por otra parte, la información genética también ayuda a entender los mecanismos moleculares implicados en el exceso de peso. Así, estudios recientes han investigado las variantes genéticas que pueden estar asociadas con el riesgo de obesidad en la población humana y el consiguiente papel en la pérdida de peso. El gen FTO tiene una influencia en la adiposidad porque los portadores de uno o más alelos mutados muestran un peso corporal más alto. Otros SNPs en genes candidatos de inducir obe-

sidad son por ejemplo, PPAR gamma, proteínas desacoplantes (UCPs), receptores de leptina (LEPR) y receptor de melanocortina 4 (MC4R), que pueden afectar a las tendencias de pérdida de peso en sujetos genéticamente predispuestos.

Otros SNPs en genes implicados en el metabolismo de lípidos tales como aquellos que codifican la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), la lipoproteína lipasa (LPL), la lipoproteína de baja densidad (LDL), perilipina (PLIN) y del receptor de la apolipoproteína E (ApoE) pueden aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades coronarias y determinar los consejos dietéticos y la prescripción de la intervención nutricional. Además, muchos SNPs están vinculados con el desarrollo de diabetes, cáncer y otras enfermedades metabólicas con connotaciones en el posible tratamiento dietético.

Las plataformas de cribado genético de nueva generación (microarrays y secuenciación masiva) pueden proporcionar una exploración rápida de SNPs presentes en el genoma y mostrar el perfil genético general de los individuos. Debido a que son múltiples los genes implicados en el desarrollo de las enfermedades, es necesario un examen simultáneo de múltiples SNPs, que puede ofrecer desenlaces e interacciones especiales en la definición de la respuesta biológica a componentes de los alimentos / dietas y suponer un avance en las estrategias para identificar, tratar y prevenir estas enfermedades. De esta manera, el análisis de grupos de SNPs en genes relacionados o físicamente cercanos proporciona una mejor comprensión de las vías y las enfermedades que pueden ser tratadas nutrigenéticamente.

2.2 Nutrigenómica y Transcriptómica

Los componentes de los alimentos, directa o indirectamente, afectan y regulan la actividad de los genes. Los nutrientes pueden actuar sobre los factores de transcripción, como precursores de metabolitos intermedios o mensajeros celulares de las vías de señalización, o sobre los receptores de membranas o nucleares, con un efecto positivo (promotor) o negativo (inhibidor) sobre la expresión génica.

En este contexto, la nutrigenómica busca reconocer el modo en que los componentes de la dieta influyen sobre las funciones de los genes, y sobre los niveles de proteína y metabolitos correspondientemente expresados.

En otras palabras, la nutrigenómica aborda el estudio de los niveles de ARNm en función de la ingesta de ciertos componentes de los alimentos. Como ejemplos pioneros, se puede mencionar que el colesterol dietético inhibe la transcripción del gen de la reductasa β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA, así como que la ingesta de ácidos grasos omega 3 puede reducir la transcripción de genes como la 1β interleucina.

El estudio del conjunto completo de las moléculas o transcritos de ARN, se denomina transcriptómica y puede ayudar a comprender la influencia de la expresión génica en respuesta a cambios en la dieta y su aplicación en dietoterapia.

En relación a las patologías crónicas, el perfil genético puede no suele ser el único factor que influye en la evolución de la enfermedad, teniendo que considerarse que la dieta, la actividad física, el alcoholismo y el hábito de fumar, entre otros, influyen también en la expresión de genes y, por lo tanto, en el riesgo de desarrollar las enfermedades. Algunos componentes dietéticos como los macronutrientes, las vitaminas y los minerales pueden ser un regulador de la expresión génica, afectando a los procesos de traducción y, subsiguientemente, el metabolismo y el desarrollo de la enfermedad.

El análisis del transcriptoma permite evaluar la expresión de miles de genes antes y después de diferentes tratamientos dietéticos y diferenciar entre las condiciones de salud y dolencias diversas, junto con la identificación de nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad.

Para el análisis del transcriptoma, es necesario estudiar las células en las que se expresa el gen. Un reto en los estudios de transcriptómica humanos es la dificultad para acceder a los tejidos humanos y puede quedar restringido a las biopsias de tejidos accesibles como el tejido adiposo subcutáneo, las células mononucleares de la sangre y el músculo esquelético. La reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) se utiliza para medir la expresión del gen y la interacción de genoma y dietas. Las nuevas tecnologías de microarrays y secuenciación masiva, pueden identificar los cambios en la expresión génica y en las rutas metabólicas tras la ingesta de un nutriente/dieta de forma rápida y efectiva.

2.3 Proteómica y lipidómica

El estudio de la expresión génica a través de los niveles de ARN no revela siempre el nivel de las proteínas producidas. Los estudios proteómicos evalúan la proteína expresada en un momento dado y es el método más preciso para identificar el efecto real de los nutrientes y componentes de los alimentos en el genoma.

Cada célula presenta su respectivo proteoma, que puede variar dependiendo de su actividad y funciones específicas. La mayoría de las proteínas pueden ser analizadas en la sangre, aunque no hay una única plataforma capaz de evaluar el espectro completo de proteínas en todos los tejidos.

Los lípidos tienen un papel importante en la nutrición y el metabolismo biológico. La lipidómica consiste en investigar el perfil global de los lípidos que se encuentran en las células, tejidos y fluidos, junto con el estudio de las interacciones entre los genes, la dieta, nutrientes y el metabolismo humano, por lo que esta tecnología “ómica” también está emergiendo como un instrumento para la identificación de la variabilidad individual en la respuesta a las intervenciones nutricionales. De hecho, la lipidómica se puede usar para evaluar las características de la dieta y optimizar el procesamiento de alimentos. El estudio lipidómico está siendo posible debido a los avances en las tecnologías de espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear (RMN). La utilización de la lipidómica en la práctica clínica está todavía en los comienzos y, aunque se necesitan nuevas herramientas para su desarrollo, está permitiendo desentrañar algunas vías del metabolismo de los lípidos todavía incompletas.

2.4 Metabolómica

La metabolómica consiste en la evaluación global de los metabolitos en los sistemas humanos y permite el análisis de los cambios en el perfil bioquímico en fluidos biológicos, células y tejidos. Por lo tanto, el nuevo concepto “nutrimetabolómica” consiste en la aplicación de la metabolómica en la nutrición y la salud.

Los estudios de metabolómica persiguen evaluar grupos de metabolitos relacionados con una vía específica o comparar las modificaciones en los patrones de metabolitos en las respuestas a estímulos ambientales. La

metabolómica es el punto final de muchos análisis moleculares humanos y persigue evaluar respuestas celulares a una dieta. Muchos estudios están utilizando el perfil metabolómico para identificar biomarcadores de consumo de alimentos y definir patrones dietéticos. Otras aplicaciones de la metabolómica son el control del consumo de alimentos y evaluación de la calidad de los alimentos.

De esta manera, la metabolómica pueden responder a preguntas tales como si una dieta alta en grasas saturadas puede afectar el perfil lipídico; o si la ingesta de fibra interfiere en la glucemia. Por ejemplo, ensayos de intervención están evaluando las consecuencias de consumo de cacao, café o de fibra o el seguimiento de diferentes patrones dietéticos en el perfil metabólico.

Los estudios de los metabolitos son sólo posibles con los avances en las técnicas que permiten separar e identificar moléculas pequeñas Sin embargo, no existe una metodología capaz de detectar y cuantificar integralmente todos los metabolitos humanos. El análisis de perfiles metabolómicos puede seguir modelos “dirigidos” y “no dirigidos”. El objetivo de los análisis dirigidos es detectar un metabolito específico y los no dirigidos procuran la determinación de todos los metabolitos detectables. Cuando se utilizan conjuntamente técnicas basadas en espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, cromatografía de gases y cromatografía de líquidos permite alcanzar un espectro amplio del perfil de metabolitos presentes en diferentes muestras (orina, sangre, heces). La abundancia de productos químicos y sus metabolitos asociados a una dieta o a enfermedades requiere llevar a cabo los estudios de gran escala metabolómica (MWAS).

2.5 Epigenómica / Epigenética

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

La metilación del ADN es la forma más ampliamente estudiada de mo-

dificación epigenética que puede resultar en un silenciamiento de genes mediante el bloqueo de los factores de transcripción. En los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías, como la secuenciación ha permitido una cobertura mayor del conocimiento de las modificaciones epigenéticas.

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

Algunas investigaciones han mostrado una relación entre la ingesta perinatal materna y los cambios en los patrones de metilación en ratas. Además, intervenciones nutricionales en el embarazo y la lactancia (por ejemplo, la restricción de energía o el exceso de grasa) pueden determinar modificaciones epigenéticas que afectarán a diferentes vías metabólicas. Otros estudios han mejorado la información sobre la regulación epigenética de la inflamación, la obesidad y las enfermedades crónicas. Una intervención en hombres obesos a los que se les prescribió una dieta hipocalórica para bajar de peso mostró diferencias en la metilación de genes en rutas inflamatorias, entre aquellos individuos que mostraron una mayor pérdida de peso en comparación con los que se consideran respondedores bajos. Otra investigación con individuos diabéticos encontró una asociación entre el patrón de metilación del promotor del gen PCG-1A en las células beta pancreáticas y la secreción de insulina.

Las nuevas tecnologías de secuenciación y de microarrays han permitido el estudio de la metilación del ADN con alta resolución en todo el genoma y grandes adelantos en la caracterización de todo el epigenoma a través de estudios de asociación (EWAS).

2.6 Alimentómica

Esta ciencia ómica evalúa los componentes de los alimentos utilizando las nuevas tecnologías desde la perspectiva de la salud humana y tratando de mejorar la nutrición individualizada.

Los alimentos se originan a partir de los seres vivos (animales, plantas u hongos) y se ven afectados por las diversas tecnologías agrícolas y de producción. La composición de los alimentos depende de muchos factores como la especie, la temporada, la maduración, la temperatura de almacenamiento y la cocción. La alimentómica pueden ayudar a la resolución de problemas relacionados con la seguridad y calidad alimentaria, el desarrollo de nuevos alimentos, la caracterización de los alimentos transgénicos y funcionales, ayudando a la prevención de la enfermedad por medio de una dieta.

La alimentómica permite evaluar las interacciones de los componentes de los alimentos con el genoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma, proporcionando datos adicionales a nivel molecular de diversos compuestos bioactivos presentes en los alimentos. Sin embargo, la enorme variabilidad y las diferentes concentraciones de nutrientes y compuestos bioactivos presentes en los alimentos son algunas limitaciones de estos estudios. La evaluación de distintas moléculas como oligosacáridos, fitoquímicos, antioxidantes y toxinas biológicas se esta alcanzando por medio de técnicas basadas en la espectrometría de masas, nuevos métodos de separación y técnicas cromatográficas multidimensionales. De hecho, la alimentómica es una ciencia que estudia el papel de los diferentes biomarcadores de consumo, los componentes de los alimentos y la dieta total, lo que esta contribuyendo a facilitar una alimentación saludable.

2.7 Microbiómica

La microbiota implica al conjunto de la comunidad bacteriana presente en el intestino, que puede considerarse como una unidad funcional extragenómica, que regula procesos metabólicos. La microbiota y sus productos derivados son capaces de alterar la expresión genética, el proteoma, el metaboloma y la salud de los individuos.

Efectivamente, los ácidos grasos de cadena corta y otros productos de la fermentación de la microbiota, pueden tener un efecto en el metabolismo sistémico. De hecho, las situaciones de disbiosis pueden dar lugar a una inflamación en el intestino luminal, que contribuye al riesgo y el desarrollo de enfermedades, incluyendo la obesidad, la diabetes y la aterosclerosis, la enfermedad de Crohn, la gastritis o el cáncer gastrointestinal, y las alergias alimentarias. Estudios recientes asocian la nutrición durante la gestación y la infancia con la microbiota y la función inmune/inmuno-

competencia, que afecta a la obesidad en el adulto y otras enfermedades crónicas.

Los diferentes componentes de la dieta tienen diferente papel en el crecimiento de la microbiota así como su comportamiento. Por ejemplo, la ingestión de compuestos fenólicos puede ser útil en la modulación de la flora intestinal al promover el crecimiento de bacterias beneficiosas o la expresión de genes específicos. El efecto de la dieta en el microbioma depende de la edad y del medio ambiente en el que el individuo está inserto. La exposición microbiana durante el embarazo y la composición de la microbiota intestinal en los primeros meses de vida influyen en una cierta personalización de la función inmune a lo largo de la vida y la predisposición a ciertas alergias. De hecho, el microbioma intestinal puede estar asociado con la progresión de las enfermedades cardiovasculares (ECV) al actuar en la conversión de colina y L-carnitina presente en la dieta. Por otra parte, el riesgo de ECV se asocia con la inflamación y el riesgo de la obesidad y la diabetes, por lo que novedosas estrategias de manipulación del microbioma intestinal pueden ser convenientes para mejorar el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y la obesidad.

La metagenómica comprende desde la biotransformación y la digestión de los alimentos y la absorción de nutrientes, y los resultados sobre la fisiología humana y el metabolismo, teniendo en cuenta la microbiota y el genoma, y la interacción con el ser humano y los genomas individuales. La microbiota intestinal es una característica única para cada individuo y, de esta manera, el microbioma se perfila como una herramienta para la nutrición personalizada. Estos nuevos hallazgos permiten una visión alternativa para la regulación de la expresión génica por los compuestos de la dieta y los alimentos. Sin embargo, un importante desarrollo de nuevas tecnologías metagenómicas es necesario para analizar el microbioma intestinal y su aplicación en una nutrición personalizada en sentido amplio.

3. Enfoques de Nutrición Personalizada

Un enfoque integrado de la nutrición respecto a su relación con los sistemas biológicos del organismo humano implica el conocimiento de las interacciones de los genes entre sí (genética) y también entre los genes y el medio ambiente (nutrigenética y nutrigenómica), lo que incluye la consideración de fenómenos y procesos epigenéticos, proteómicos, lipi-

dómicos, metabolómicos, etc y sus vías de señalización, con una visión holística.

3.1 La nutrición personalizada

La alimentación personalizada es un ejemplo de la relación entre la herencia individual y el entorno ambiental, ya que abarca la interacción entre los genes y la dieta. La respuesta del individuo a la ingestión de nutrientes depende de factores ambientales, sociales, fisiopatológicos y genéticos. Estas relaciones entre el exterior y el genotipo son responsables de que los individuos se comporten de manera diferente a ciertas dietas/tratamientos dietéticos. El análisis genético del individuo permite distinguir las personas con distinto grado de respuesta a una pauta dietética y también con diferente capacidad de utilización metabólica de nutrientes. La nutrición personalizada depende del conocimiento de los antecedentes genéticos, el entorno social y la variación biológica, que incluye aspectos singulares de cada individuo como son las preferencias personales, incluyendo las intolerancias y alergias (figura 2).

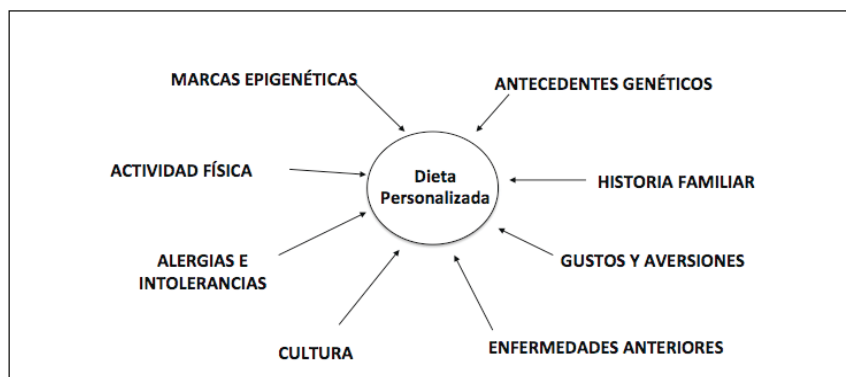


Figura 2. Integración de la nutrición personalizada en la que intervienen antecedentes genéticos, variaciones biológicas, culturales y ambientales.

El concepto tradicional de nutrición personalizada considera la adaptación de la dieta de acuerdo exclusivamente a las necesidades, gustos y aversiones individuales. En la actualidad, la evolución de las tecnologías ómicas de alto rendimiento para su aplicación en nutrición personalizada esta permitiendo distinguir las diferencias individuales en la respuesta a un patrón nutricional específico, contribuyendo al mantenimiento de la

salud junto al tratamiento y la prevención de enfermedades. La nutrición personalizada se basa en el principio de que los alimentos o nutrientes pueden ser factores de salud o de riesgo para diversas enfermedades de forma diferenciada entre personas; sin embargo, este variado desempeño no depende solo de la predisposición genética del individuo (nutrigenética), sino también del modo en que los alimentos pueden modular la expresión de genes (nutrigenómica).

La nutrición personalizada se puede categorizar en tres niveles: 1. Dietas que adaptan individualmente los consejos dietéticos generales de salud pública y que pueden eventualmente utilizar tecnologías modernas (por ejemplo, Internet y móvil); 2. Dietas prescritas en función de la información fenotípica sobre el estado nutricional (por ejemplo, el peso, marcadores bioquímicos, la actividad física, etc) y 3. Dietas fundamentadas en un cierto conocimiento de los antecedentes familiares y el propio genotipo.

El uso de los nuevos dispositivos electrónicos, como las aplicaciones de Internet y de teléfonos/celulares móviles se hace cada día más común. En los últimos años, las empresas relacionadas con el servicio a través de Internet se han ido desarrollando y ofreciendo servicios de nutrición personalizados basados en el análisis del ADN del individuo y el acceso online a información nutricional.

Por ejemplo, la Guía de Nutrición Online Personal (PONG) es una herramienta de soporte a Internet (accesible en <http://www.nutrigen.com>), que permite programar menús diarios de acuerdo a las preocupaciones nutricionales individuales, de modo que la información genética se utiliza para establecer metas individuales. El proyecto TADA (Tecnología Asistida evaluación de la alimentación, accesible en <http://www.tadaproject.org>) está desarrollando una aplicación para teléfonos móviles (teléfono móvil Alimentos Record) para ayudar en la evaluación de la ingesta dietética, proporcionando una retroalimentación personal a las personas acerca de su consumo en relación a sus recomendaciones nutricionales.

Sin embargo, en la actualidad paralelamente a la demanda de estos instrumentos de comunicación, servicios en línea y aplicaciones, hay cuestiones pendientes acerca de si la información disponible es la opción más saludable, ya que el uso frecuente de estas nuevas herramientas puede conducir a una necesidad menor de los consejos de profesionales de la salud. La autonomía individual para hacer cambios en su propia dieta de

acuerdo a lo que los programas y aplicaciones recomiendan puede conducir a que no se produzcan los efectos benéficos esperados.

El uso de las tecnologías de biología molecular incluye la detección e identificación de genes candidatos y polimorfismos supuestamente implicados en las interacciones genes-nutrientes para orientar la prescripción de recomendaciones dietéticas en función del genotipo. De hecho, el mercado ofrece diversos tipos de análisis y pruebas genéticas para identificar la variación genética (alelos de riesgo), que pueden ser una clave en el tratamiento de las enfermedades metabólicas. Esta información genética añadida a la evaluación antropométrica, bioquímica y dietética va a ayudar a los profesionales de la salud para diseñar dietas personalizadas.

3.2 Individualización del nutrición en función del genotipo

Las pruebas genéticas dirigidas al consumidor (DTC genetic tests) han aumentado su demanda y pueden considerarse la principal herramienta para el cribado genético característico de la nutrición personalizada, ya que han posibilitado un acceso amplio al acervo genético de los individuos. La información genética también puede predecir la susceptibilidad a futuros problemas de salud, lo que representa un elemento de prevención prometedor, a través del cual los individuos pueden beneficiarse precozmente de una cierta dieta/intervención nutricional. De esta manera, las recomendaciones dietéticas de acuerdo con el genotipo pueden ser un instrumento útil para mejorar la salud pública en determinados colectivos de pacientes, familias, etc. Ciertamente, el Proyecto del Genoma Humano se ha traducido en un nuevo enfoque para el tratamiento personalizado, que puede ayudar a mitigar la prevalencia de la obesidad y las otras enfermedades crónicas. La hipercolesterolemia familiar es un ejemplo de enfermedad genética, en las que los consejos nutricionales podrían ser más útiles, cuando se basan en dietas personalizadas dependiendo del genotipo.

Las variantes genéticas que afectan el metabolismo y requerimientos nutricionales se pueden detectar con el examen de genes de riesgo y también mediante el análisis genómico global. El método del gen candidato evalúa las asociaciones entre determinados polimorfismos genéticos y los efectos en las vías metabólicas correspondientes. Un ejemplo de SNPs que tienen un efecto sobre las necesidades de nutrientes es el po-

polimorfismo MTHFR Ala222Val (C>T), que afecta el metabolismo del folato. Las personas que tienen el alelo mutante T en homocigosis (TT) necesitan una mayor ingesta de ácido fólico para reducir el riesgo de patologías relacionadas con carencia de folato, por lo que los portadores de este polimorfismo pueden requerir la administración de suplementos de ácido fólico. Las personas con el síndrome de Down (trisomía 21) tienen demandas nutricionales específicas tales como el aumento de las necesidades de zinc y folato. La activación de los tres cromosomas resulta en una sobre-expresión de cistationina-beta-sintasa un gen importante en el metabolismo del folato. Por otra parte, después de un aumento del consumo de ácidos grasos poliinsaturados, los individuos portadores del alelo A para el polimorfismo APOA1 (G> A) muestran un aumento en los niveles de colesterol HDL, mientras que aquellos con el genotipo GG tienen una reducción, lo que indica que estos individuos no pueden beneficiarse de consejos dietéticos basados en aumenta el consumo de ácidos grasos poliinsaturados. Por otra parte, el papel del gen SGK1 en la hipertensión ha sido evaluado y aquellos individuos con alelos de riesgo se asociaron con una mayor presión arterial sistólica cuando consumían una dieta alta en sal.

El mayor reto para cualquier tratamiento dietético es motivar a las personas a cambiar sus hábitos alimentarios y comportamientos. De esta misma manera, el éxito de las dietas personalizadas depende de los intereses del individuo y de los beneficios que la dieta proporciona a estas personas. La comida no es sólo un instrumento para el mantenimiento de la salud, ya que en el proceso nutritivo están involucrados aspectos emocionales y conductuales con un cierto control genético. El conocimiento de los antecedentes personales o la base genética de una situación de enfermedad puede disminuir la motivación de la persona para seguir las recomendaciones dietéticas, pero también los individuos que se identifican por tener un riesgo más alto de enfermedad a través de una prueba genética puede estar más convencidos en seguir la recomendación dietética. En este contexto, el consorcio europeo Food4me es un proyecto, que evalúa la eficacia de la nutrición personalizada en el cambio de comportamiento y en la adherencia a los consejos dietéticos, las necesidades del consumidor, las percepciones de beneficios y las consideraciones éticas en relación a la nutrición personalizada (www.food4me.org).

Para la implementación del concepto de la nutrición personalizada, existe una necesidad de reconocer las demandas de los consumidores, de definir biomarcadores de utilidad y de promover adecuados cauces de comuni-

cación al mercado nutricional para ser accesible a la población, lo que exige un esfuerzo de colaboración con las industrias de la alimentación.

3.3 Alimentos personalizados y alimentos funcionales

Las opciones de consumo de comidas se han basado en la elección individual, incluyendo la preferencia sensorial, la disponibilidad y los hábitos gastronómicos y culturales. En respuesta al nuevo panorama de la nutrición personalizada, las industrias alimentaria y farmacéutica están desarrollando incipientemente nuevos productos y servicios de acuerdo a grupos poblacionales y necesidades específicas, en función de la constitución genética de los consumidores.

Los alimentos funcionales pueden definirse como aquellos alimentos diseñados para aumentar los niveles de palatabilidad y biodisponibilidad de los nutrientes, que además de nutrir, afectan de modo específico y beneficiosamente al organismo, mejorando el estado de salud y reduciendo el riesgo de la enfermedad. Además, la nutrición personalizada está facilitando el desarrollo de alimentos funcionales destinados a la mejora del estado nutricional y de salud. Junto con estas posibilidades, las industrias tienen que mejorar y crear nuevas tecnologías de producción de alimentos para cubrir las nuevas necesidades ligadas a la nutrición personalizada.

Otro aspecto a señalar es el análisis de la composición de la dieta, ya que muchos de los estudios existentes consideran el papel de un solo nutriente en las vías del metabolismo y genómicas; sin embargo, el individuo ingiere una dieta completa con contenidos variables de diferentes nutrientes. De esta manera, los métodos basados en conglomerados (clusters) se pueden utilizar para encontrar grupos personalizados de alimentos y aquellos hábitos alimentarios, que podrían estar más directamente asociados con los datos de las pruebas genéticas.

A pesar de que la necesidad de la creación y comercialización de nuevos productos, hay que llamar la atención sobre algunas de preguntas tales como: si hay una base científica sólida para el desarrollo de los productos informáticos y las pruebas genéticas; si las personas van a creer que todos los individuos necesitan para seguir una dieta saludable el conocer su herencia genética y el modo de que los nuevos productos lleguen a las personas adecuadas.

3.4. Aplicación de la nutrigenética y nutrigenómica en la obesidad

Las estrategias existentes de atención primaria y las políticas de salud pública para combatir la obesidad se centran principalmente en la restricción calórica, fomentando una menor ingesta de carbohidratos y de grasas en la dieta, junto con la promoción de actividad física. Varios elementos se han sugerido como factores de riesgo para la obesidad: agentes infecciosos o inflamatorios, la edad materna elevada, hijos de las parejas de una persona con obesidad es más probable que también sufra obesidad, trastornos del sueño y cronobiológicos asociados, disfunciones endocrinas, efectos secundarios de los fármacos, circunstancias ambientales y climáticas no controladas y mecanismos epigenéticos (incluyendo la nutrición intrauterina o influencias transgeneracionales). Una mejor comprensión de los mecanismos genéticos a través del cual estos factores de riesgo conducen a un exceso de adiposidad podría ayudar al desarrollo de estrategias personalizadas, integrales y eficaces para la prevención y tratamiento de esta epidemia mundial. En este contexto, la prevención y control de la ganancia excesiva de peso o cambios en la composición corporal se puede lograr a través de diversos enfoques dietéticos, en los que el conocimiento de antecedentes genéticos puede resultar de notable ayuda. En efecto, el tratamiento de la obesidad requiere el conocimiento de las características genéticas y del entorno, incluyendo la identificación de los polimorfismos genéticos implicados en el riesgo de obesidad y en la pérdida de peso.

La homeostasis del peso corporal esta bajo el control de influencias metabólicas, que están estrechamente relacionadas con la composición corporal, el metabolismo energético y la obesidad, tales como el apetito, la diferenciación de los adipocitos y la adipogénesis, funciones mitocondriales, el metabolismo lipídico, la termogénesis o la eficiencia celular, las cuales se hallan bajo control genético. Por ejemplo, algunos polimorfismos variantes genéticas están relacionadas con la pérdida de peso. El alelo A del polimorfismo 1148G>A de gen de la perilipina se asoció a resistencia a la pérdida de peso, de modo que el contenido de macronutrientes de la dieta influye diferencialmente en la pérdida de peso en portadores de este polimorfismo. La presencia del alelo T en el polimorfismo rs2287019 del gen GIPR se asoció a mayor pérdida de peso después del consumo de una dieta baja en grasas durante 3 años. Otro estudio que evalúa el polimorfismo rs987237 en el gen TFAP2B encontró que el alelo A estaba asociado a más pérdida de peso después de seguir una dieta baja en grasa, mientras que el genotipo GG se asoció con una menor

respuesta después de la ingestión de la dieta alta en grasas. El estudio del gen FTO (polimorfismo rs1558902) evidenció que las dietas altas en proteínas producen efectos específicamente más beneficiosos en individuos portadores del alelo de riesgo), mientras que diversos cálculos o scores genéticos resultantes de contabilizar los alelos de riesgo permiten predecir la evolución ponderal. Por otra parte, no sólo los polimorfismos, si no también la metilación de determinadas regiones promotoras influye en las respuestas a las dietas, de forma que una mayor proporción de metilación en algunas secuencias de genes concretos se asoció a mayor disminución del índice de masa corporal (IMC) y mejor respuestas al tratamiento. Así, niveles más bajos de metilación de islas CpG en el gen POMC se han asociado con el éxito en el mantenimiento de la pérdida de peso en hombres después de 8 semanas de intervención nutricional. Dado que todos estos procesos están, en cierta modo regulados genéticamente, una dieta personalizada con enfoques dietéticos distintivos en función del genotipo podrían representar una forma efectiva de control de peso. La manera en que un fenotipo individual podría estar influenciada por la genómica, la genética y los factores epigenéticos a través del control del metabolismo y la utilización de los nutrientes esta en gran medida por determinar. La integración de estos nuevos conocimientos en la investigación nutricional para lograr la personalización basada en la evidencia es un reto importante en la prevención de la obesidad y enfermedades relacionadas. De hecho, la epidemia mundial de obesidad podría abordarse a través de una combinación de estrategias de salud pública centradas en la promoción de dietas y estilos de vida saludables, que pueden beneficiar a la población en general junto con recomendaciones personalizada basadas en genotipo.

4. Recomendaciones dirigidas a la población frente al consejo personalizado: Aplicaciones en salud pública

Las intervenciones en salud pública relacionadas con la nutrición tienen como objetivo desarrollar estrategias con el fin de promover la salud a través de la dieta y para cubrir las necesidades nutricionales de la gran mayoría de la población. En efecto, los estudios sobre epidemiología nutricional se centran en la evaluación del papel de la dieta y los nutrientes en la prevención de enfermedades, actuando por medio de directrices y guías destinadas a la población diana y orientadas a la reducción de la prevalencia de las enfermedades asociadas al metabolismo y la nutrición.

Estas intervenciones debieran integrar los aspectos de la dieta, con el fenotipo y el genotipo. Sin embargo, la precisión de los métodos de recogida de datos, la estimación de la ingesta de alimentos y la evaluación genética son limitaciones potencialmente importantes de estos estudios.

Los avances en los conocimientos genéticos humanos y en las tecnologías ómicas están contribuyendo a modificar este marco. Sin embargo, el uso de las herramientas genéticas y su coordinación con las políticas de nutrición y salud pública siguen estando insuficientemente definidas. Un aspecto crucial es como aplicar el conocimiento genético en las intervenciones de salud pública, es decir, si los científicos saben que un polimorfismo dado puede modificar el requerimiento concreto de un nutriente o una situación en la que un polimorfismo aumenta el riesgo de diabetes en individuos con una ingesta baja en fibra. La cuestión es como puede traducirse esta información y hacerla útil a la población, ya que establecer recomendaciones individualizadas conlleva ciertas dificultades logísticas. La complejidad de la elección de los alimentos que deben estar presentes en la dieta aumenta cuando se tienen en cuenta las interacciones entre genes-nutrientes disponibles.

Un aspecto a considerar en este contexto es la existencia de polimorfismos y variantes genéticas que se asocian con grupos étnicos específicos. Por ejemplo, la enfermedad celíaca, que se caracteriza por la intolerancia al gluten, alcanza a 2,4% de los adultos en Finlandia, 0,3% en Alemania y 0,7% en Italia. En las poblaciones de Europa, la frecuencia del alelo mutante de Apo E4 es mayor en los países del Norte que los países del sur. La persistencia hereditaria de la actividad de la lactasa es común en individuos procedentes del norte de Europa (90%) y se presenta en el 50% de los sujetos en el Oriente Medio y el Mediterráneo y en menos del 20% en las personas de África. De hecho, un requerimiento para alguien con un genotipo dado puede no ser apropiado para alguien con un genotipo diferente. Algunos investigadores creen que la solución sería encontrar un nivel de consumo que cubra la mayoría de los genotipos. Sin embargo, el hecho de que las recomendaciones lleguen a la mayoría de las personas, incluidos los que no tienen la variante que aumenta los requerimientos, puede no beneficiar a los afectados. Una probable respuesta es clasificar los individuos en subgrupos con alguna característica genética similar. Estos subgrupos pueden diferir en la actividad de proteínas y/o enzimas que requieren micronutrientes que impliquen una modificación en la utilización de nutrientes y requerimientos correspondientes. Las recomendaciones dietéticas óptimas deberán desarrollarse

de acuerdo a la evaluación de biodisponibilidad, bioactividad y bioeficacia de nutrientes e individualizadas según el genotipo tratando de reducir el riesgo de enfermedad y aumentando el bienestar, loo que exige contar con la necesaria convergencia de las recomendaciones de DRI con el conocimiento emergente de la influencia de la diversidad genética en el metabolismo individual. El siguiente paso de actuación en el progreso de la genómica nutricional en la salud pública es dirigir consejos y recomendaciones del DRI a un grupo de población en el que la frecuencia de los alelos específicos en la población es alta.

El conocimiento del perfil genético y molecular de las poblaciones no sólo debe aportar beneficios en relación con el control/reducción de la prevalencia de la enfermedad, sino también ayudará a diseñar nuevas estrategias de prevención. En este contexto, la genómica nutricional puede cambiar el escenario actual de las acciones sobre alimentos fortificados y podría operar en la creación de nuevas políticas de nutrición para la población. Los programas de prevención de enfermedades se deben implementar en relación a la evidencia del riesgo de enfermedad y debe ser aplicable a todos los individuos de la población. Las políticas de administración de suplementos nutricionales podrían ser más eficaces si su prescripción se valida para intervenciones individualizadas, de forma que si las personas constatan la eficacia de las políticas personalizadas se lograra una mayor adherencia a las mismas.

5. Aspectos éticos, legales y sociales de la genómica nutricional

El uso del perfil genético en consejos nutricionales implica otros aspectos que la simple consideración de los posibles beneficios que podría proporcionar a la persona. Los riesgos, las implicaciones sociales junto a cuestiones legales y éticas deben ser cuantificados y analizados. El consentimiento informado es un elemento crucial para realizar las pruebas genéticas. Las personas deben conocer los beneficios y riesgos sobre la prueba genética y también sobre los cambios que los resultados pueden aportar a su salud.

Los aspectos éticos y legales de la nutrición personalizada en la práctica clínica requieren también una atención sobre la recolección y conservación de las muestras, la participación de menores de edad en estos estudios y la información transmitida a la familia (figura 3).

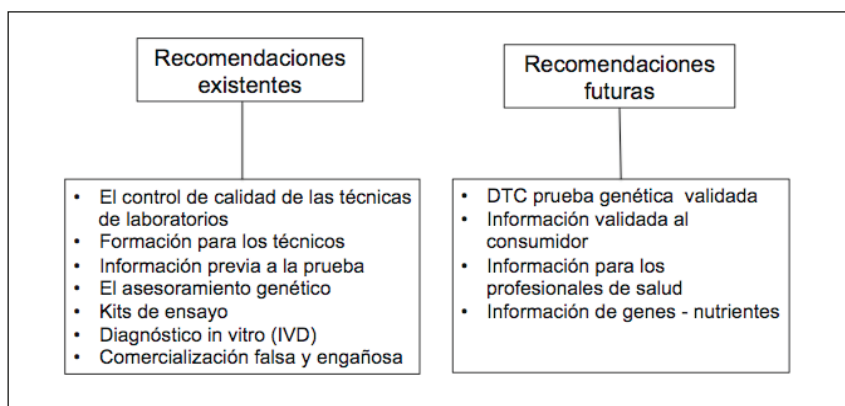


Figura 3. Las recomendaciones existentes y futuras sobre la nutrición personalizada

En primer lugar, la nutrición personalizada basada en la nutrigenómica, debe evaluar la aceptación y comprensión por parte de los consumidores de los mensajes que incumben a cada persona, aunque es conocido que hay una buena aceptación de las pruebas genéticas para enfermedades hereditarias. Las reacciones individuales a la prescripción de cambios en el consumo de alimentos pueden estar asociadas a los beneficios para la salud y un menor riesgo de enfermedad, aunque también pueden afectar a la adherencia al tratamiento. Así, una encuesta realizada en sujetos americanos sugiere que estos valoran las pruebas genéticas de forma positiva, ya que en general, los individuos mostraron una actitud receptiva a conocer su genotipo para poder personalizar sus dietas. Otro estudio que comparó el efecto del conocimiento del perfil genético en el comportamiento nutricional de los individuos mostró que la mayoría de los participantes aceptaron las recomendaciones específicas. Además, aquellos que recibieron información detallada dependiente de su genotipo tenían más probabilidades de resultados útiles que aquellos que solo recibieron recomendaciones generales. Por otra parte, otra investigación mostró que los individuos examinados creen que los profesionales sanitarios proporcionan una mejor información sobre el perfil genético en comparación con la prueba genética DTC sin participación de profesionales sanitarios. Por otra parte, otros autores, después de no haber encontrado cambios en la dieta, el ejercicio y el comportamiento psicológico tras una prueba genética, sugirieron que el uso de prueba genética DTC es controvertido.

En segundo lugar, las pruebas genéticas existentes deben tener especifi-

acidad y fiabilidad, admitiéndose que muchos de los tests genéticos disponibles en el mercado actual son heterogéneos en relación con los polimorfismos analizados y algunos laboratorios pueden usar una base de datos errónea, con la consiguiente generación de resultados discutibles. Algunos estudios se han llevado a cabo para una población específica y no pueden extrapolarse a otros grupos étnicos. Además, estos análisis se han realizado en algunos estudios en una población pequeña y los resultados se deben replicar en otras poblaciones antes de ser aplicados en modelos comerciales. También, la recomendación dietética basada en información genética inconclusa o no confiable puede resultar en limitaciones y preocupaciones innecesarias para el consumidor o paciente.

De esta manera, los profesionales de la salud tienen que prestar atención a una posible actividad oportunista ofrecida por laboratorios, que comercializan fraudulentamente test genéticos. Una prueba genética para la valoración de la predisposición a una enfermedad futura puede suponer una carga pesada para los individuos que no presentan síntomas. En ese sentido, no hay un consenso entre los profesionales de la salud, porque al mismo tiempo que una prueba en particular puede no parecer necesaria, las personas deben tener la libertad de elección de los servicios sanitarios disponibles.

La comprensión y la presentación de informes son parte del proceso de la prueba genética. La identificación de variantes genéticas que pueden predisponer a los individuos a sufrir una enfermedad crónica no está bien establecida, por lo que puede suponer un obstáculo importante para la progresión de la nutrición personalizada basada en la nutrigenómica. La aplicación clínica de los conocimientos genéticos, presupone que el profesional de la salud tiene que saber interpretar las pruebas genéticas y moleculares, además de conocer la forma de analizar el riesgo de enfermedad así como obtener la información necesaria para la planificación de las intervenciones dietéticas. De esta manera, se necesita una formación en educación nutricional y genética específica, que proporcione conocimientos suficientes para que los profesionales de la salud estén a la vanguardia de los avances en nutrigenómica. Asimismo, se hace necesario la inclusión de cursos de genética nutricional en la educación universitaria para formar una nueva generación de profesionales, los “nutrigenomicistas”.

Adicionalmente, preguntas acerca de la privacidad de la información a suministrar al paciente deben ser abordadas especialmente, ya que a algu-

nos individuos puede importarles si su información genética es compartida con familiares y amigos, aunque es obvio que la historia familiar es una herramienta importante para determinar el riesgo de enfermedades hereditarias y puede ayudar a una utilización más precisa de la prueba genética para predecir el futuro de la enfermedad. La información proporcionada por las pruebas genéticas hace que los individuos estén más informados. Sin embargo, si una persona sin conocimientos suficientes tiene acceso autónomo a una prueba genética, puede malinterpretar los resultados.

Por otra parte, la predicción de eventos de salud puede conducir a aseguradoras y empresas (por ejemplo, industrias, escuelas, equipos deportivos, compañías) a elegir y separar individuos según su perfil genético, lo que hace posible un riesgo de discriminación. De este modo, el perfil genético es parte de la información de salud del paciente y debe ser confidencial.

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

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

El escenario legal para el uso de la genómica en la medicina personalizada creció cuando la Corte Suprema de los Estados Unidos dictaminó que el ADN aislado no debe ser patentable, con el objetivo de mejorar la integración entre la práctica clínica y la genómica. Con esta decisión, los laboratorios tienen la libertad de creación de nuevos productos para el beneficio de la población. La agencia de Medicina y Productos Sanitarios (MHPA) señaló que las pruebas nutrigenómicas son como “pruebas de

estilo de vida” y no tendrían que seguir una legislación, pero esta no es una opinión definitiva.

En los Estados Unidos, la única premisa de las pruebas genéticas es que estos análisis deben ser realizados por laboratorios acreditados por la Ley de Mejoras de los Laboratorios Clínicos (CLIA). Sin embargo, las reglas establecidas para la CLIA pueden ser diferentes en cada estado americano y, después de todo, la FDA tiene que visar la prueba. La Unión Europea publicó un documento de los reglamentos de las pruebas genéticas, que aborda los derechos de los pacientes en muchos países europeos, principalmente en relación con el derecho de información, confidencialidad, privacidad y consentimiento informado. Además, la Organización Nutrigenómica Europea (NuGO) desarrolló guías para investigaciones nutrigenómicas (NUGO). Sin embargo, la mayoría de los países de América Latina no tienen específicamente normas para las pruebas genéticas. La Comisión de Genética Humana del Reino Unido (HGC) en 2010 publicó un documento con los principios relativos a las pruebas genéticas, que incluyen la transparencia, la accesibilidad y la facilidad de la información y también recomendó técnicas de pruebas estandarizadas. En 2009, el gobierno alemán implementó normas relacionadas con la acreditación de los laboratorios, la necesidad del consentimiento informado y regulaciones para el consejo genético. Por otra parte, el Departamento de Salud del Gobierno de Australia determinó que las pruebas deben garantizar la seguridad y la calidad, prohibiendo la venta y comercialización de pruebas de auto-diagnóstico para enfermedades graves (<http://www.tga.gov.au/industry/ivd-nutrigenetic-tests>). En Bélgica, no existe una legislación para la prueba genética DTC; sin embargo hay una ley sobre el ejercicio de las profesiones de la salud que estipula que el profesional responsable debe estar involucrado en la práctica de la medicina (Real decreto N178, BS 11/14/1967). Los Países Bajos no tienen ninguna regulación específica; sin embargo, de acuerdo a la ley, algunas pruebas genéticas DTC tienen que llevar un permiso expedido por el Ministerio Holandés de Bienestar y Deportes.

Las pruebas genéticas DTC han generado notable controversia. Las discusiones sobre el daño que estas pruebas pueden ocasionar a los consumidores, así como sobre las amenazas a la autonomía individual se está abordando dentro del terreno ético. En ese contexto, la compañía 23andMe es una empresa que comercializa pruebas genéticas DTC capaces de detectar variantes genéticas de más de 254 enfermedades y condiciones específicas, a través de plataformas en línea, sin la participación del pro-

fesional de la salud. Sin embargo, la agencia Food and Drug Administration (FDA) actuó frente a estas pruebas no validadas y notificó a la compañía, que ésta no cumplía con los requisitos para la autorización al no informar sobre posibles daños, después de que la empresa no respondió a las preguntas de la FDA con respecto a la validez de las pruebas. Hasta la fecha, la FDA no ha desarrollado normas específicas para la aplicación de las pruebas genéticas.

Después de recoger la información genética, hay que ayudar a tomar decisiones de salud, existiendo algunas preocupaciones sobre este tema en relación a la posible medicalización de la dieta y la prescripción de alimentos, además de generar una posible obsesión con la salud del individuo. El Comité Científico Asesor en Nutrición (CSN) en 2008 declaró que las recomendaciones y consejos nutricionales basados en las pruebas genéticas presentan algunas dudas, que es necesario valorar para cada persona.

(<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20081105144316/http://www.sacn.gov.uk>).

6. Logros y avances actuales en nutrición personalizada

Algunas investigaciones ya han establecido la causalidad entre diversos polimorfismos con el estado nutricional y la utilización de nutrientes. Algunos SNPs afectan directamente a vías metabólicas y pueden contribuir a explicar las diferencias entre la prevalencia de enfermedades asociadas con la dieta y necesidades dietéticas. Otros SNPs, que están relacionados con los procesos de absorción, la digestión, el transporte y la excreción de los nutrientes y metabolitos ayudan a la mayor comprensión de la función y metabolismo de nutrientes y compuestos bioactivos. Además, algunas mutaciones o SNPs relacionados con receptores o enzimas pueden alterar la respuesta a la intervención dietética.

Los factores de riesgo se basan en estimaciones estadísticas de los estudios epidemiológicos. El diagnóstico tardío puede causar complicaciones de los pacientes y pueden impedir que el tratamiento adecuado se pueda comenzar a tiempo. El uso de pruebas genéticas y herramientas relacionadas puede promover un diagnóstico más rápido de enfermedades y, por lo tanto, determinar intervenciones precoces de forma que los tratamientos e intervenciones nutricionales o terapias apropiadas puedan ser prescritos tempranamente. Además, basándose en la información ge-

nética, la dietoterapia puede ser aplicada más eficazmente.

Con fines diagnósticos o terapéuticos, diversas técnicas de laboratorio han sido desarrolladas, incluyendo espectrometría de masas, cromatografía, electroforesis, microarrays y espectroscopia además de resonancia magnética nuclear para su aplicación en nutrición personalizada. Las nuevas tecnologías de nutrigenómica están proporcionando a los científicos y profesionales de la salud un enfoque integral de la nutrición y el metabolismo, mejorando las intervenciones dietéticas y permitiendo la personalización de la dieta de acuerdo a las características y necesidades de cada individuo. Los avances de la nutrición personalizada deben ser capaces de identificar a las personas que se pueden beneficiar de estrategias de intervención individualizada. En resumen, las distintas tecnologías ómicas pueden proporcionar una identificación de riesgo de la enfermedad, la definición de biomarcadores (que abarcan técnicas de proteómica, lipidómica y metabolómica), el análisis de nutrientes y compuestos bioactivos de alimentos y el desarrollo de dietas personalizadas.

7. Nuevos retos y posibilidades de la nutrición personalizada

Los principales desafíos de la nutrigenómica y la nutrición personalizada abarcan diversos aspectos tanto científicos como tecnológicos, tales como la seguridad y los beneficios de las pruebas genéticas, así como el desarrollo de nuevas tecnologías y métodos de evaluación (tabla).

Tabla 1. Principales desafíos de la nutrición personalizada

Creación de un mapa de riesgos
Creación de un "banco" fiable de polimorfismos
Pruebas para la evaluación epigenética
Identificación de biomarcadores válidos
Estudios de la microbioma → vista metagenómica
Desarrollo de nuevas tecnologías (bioinformática) para analizar los datos
Implementación de políticas de salud pública
Aplicación en la práctica clínica
Avance en herramientas para estudios de dieta evaluada en nutrigenómica
Establecimiento de reglamentos de la ética y los aspectos legales
Reducción de Costos

El primer paso de un estudio nutrigenómico debe consistir en evaluar la ingesta dietética, ya que las mediciones detalladas de la ingesta habitual son necesarias en el análisis de identificación de riesgo genético y sus interacciones. A pesar de que las tecnologías y los métodos ómicos están evolucionando continuamente, las herramientas para la evaluación de la ingesta de alimentos (recuerdo de 24 horas, cuestionarios de frecuencias, etc), necesitan marcadores fiables de consumo de alimentos y nutrientes. En los estudios de población, las herramientas de la evaluación de la ingesta deben reflejar la ingesta habitual de largo plazo, por lo que la asociación de nutrientes x gen podría ser más precisa. De esta manera, el desarrollo o mejora de estas herramientas para una mejor cuantificación de la ingesta de alimentos debe ser el objetivo de futuras investigaciones nutrigenómicas.

El genotipo, por sí solo, no es suficiente para una nutrición personalizada destinada a mejorar la salud. De esta manera, el estudio de unos pocos polimorfismos tiene algunas limitaciones. La mayoría de las enfermedades relacionadas con la nutrición son enfermedades complejas y multi-génicas y el estudio de las interacciones entre los genes es complejo. Las nuevas tecnologías que analizan el genoma, pueden ayudar a la comprensión de las interacciones de genes, al descubrimiento de las vías que pueden influir en el metabolismo nutricional y, adicionalmente, a estimar los requerimientos de nutrientes. De hecho, los estudios genómicos deben enfocarse en identificar nuevas asociaciones de variantes genéticas con el riesgo de enfermedad, por lo que las mejoras en las pruebas genéticas y la interpretación de los datos tienen que ser constantes. El desarrollo de un mapa de riesgos con todos los genes candidatos de susceptibilidad a una enfermedad puede ayudar a futuros análisis genómicos. El servicio web SNPsnap es una nueva herramienta que ayuda en el análisis de SNPs, proporcionando información correspondiente a riesgos en función del número de SNPs, la frecuencia y la vinculación alélicas.

Desde esta nueva perspectiva para los ensayos genéticos, existe una necesidad de reemplazar las pruebas actuales con nuevas metodologías que pueden abarcar todo el nuevo conocimiento molecular y la bioinformática. Las nuevas herramientas de desarrollo que faciliten la recogida de datos, tales como muestras de sangre seca en sustitución de venopunción, dispositivos electrónicos portátiles, que ayuden en la evaluación de la ingesta alimentaria, se hacen necesarios para que sean posible los estudios en grandes poblaciones. Por lo tanto, la nutrigenómica es un gran reto para los laboratorios, agencias de financiación de la investigación,

las universidades o centros de desarrollo y los profesionales de la salud.

Algunos estudios pioneros han establecido que los marcadores genéticos podrían ser predictores de la aparición de enfermedades. La alteración en la expresión génica y, consecuentemente, la regulación de las vías metabólicas resulta en cambios metabolómicos y estos podrían aplicarse como biomarcadores y ayudar en el diagnóstico de enfermedades. Por otra parte, los estudios epigenéticos también pueden resultar en la identificación de marcadores de riesgo y diagnóstico de enfermedades.

El estudio de biomarcadores permite un mejor seguimiento de la evolución de la enfermedad y también una mejor elección de la intervención; sin embargo, las amplias variaciones genéticas humanas pueden dificultar la interpretación y su aplicación. De esta manera, una de las futuras expectativas de la nutrición personalizada es identificar y evaluar biomarcadores válidos para utilizarlos en las intervenciones metabólicas.

En este contexto, los estudios que evalúan el microbioma humano están avanzando. La microbiota puede alterar la respuesta humana a los compuestos de la dieta y también las comunidades microbianas de los alimentos pueden modificar la utilización metabólica de la dieta. El estudio integrado de la nutrición humana y la biotransformación de los alimentos, la fisiología celular y el metabolismo se hace cada vez más necesario. En este marco, el conocimiento del genoma microbiano intestinal está emergiendo como herramienta prometedora de diagnóstico e intervención en la nutrición personalizada. De la misma manera, la lipidómica, la proteómica y la metabolómica son ciencias, aún en curso, que van permitir reconocer nuevas rutas metabólicas, la utilización y elaboración de alimentos y aplicarse en el desarrollo de biomarcadores de las intervenciones dietéticas, contribuyendo a superar parte de los retos del futuro de la nutrición personalizada y su desempeño a largo plazo.

La aplicación nutrigenómica y nutrigenética en algunas enfermedades específicas se encuentra todavía en la infancia, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares. El estudio de la asociación entre las características genéticas y ambientales puede ayudar a la implementación de futuras estrategias e intervenciones para la prevención y la reducción de la obesidad, trastornos cardiovasculares y otras enfermedades. Por todas estas razones, un enfoque combinado de pautas de nutrición personalizada en conjunción con la reducción del consumo de alimentos de alta densidad energética, la adopción de un estilo de vida activo y recomen-

daciones dietéticas individualizadas basadas en el fenotipo y el genotipo es necesario.

La nutrición individual está vinculada con un contacto personal e implica beneficios prácticos y emocionales. Sin embargo, para algunos profesionales, la nutrición personalizada puede dar lugar a una mayor autonomía para el individuo. Un estudio que tuvo como objetivo explorar la percepción de los consumidores respecto a la personalización encontró que las actitudes negativas se relacionan con el uso de Internet y no con la individualización de por sí. Sin embargo, otros autores mostraron que la educación nutricional tuvo beneficios en la motivación para el cambio de dieta. Sin embargo, de acuerdo con los conceptos éticos, la autonomía y la responsabilidad deben depender de la capacidad del paciente.

La integración de la nutrición personalizada en la atención clínica de rutina es un desafío cada vez mayor. Un servicio de nutrición personalizada tiene valor sólo cuando está respaldado por un profesional de salud cualificado, con conocimientos y experiencia en el entronque de la genética con la nutrición y capaz de hacer un seguimiento cercano con el paciente. Sin embargo, algunos dietistas han señalado que no se consideraban cualificados para incorporar los conceptos de nutrigenómica en la práctica, mientras que otros profesionales informaron que no tiene interés la aplicación de la nutrición personalizada. Además, los consumidores tienen la necesidad de desarrollar cierta seguridad con los servicios individualizados que se les ofrecen, y lo que es importante que los proveedores de servicios deben lograr esta confianza para el éxito del tratamiento.

La autonomía y la justicia son principios de la ética de la investigación, que deben aplicarse dentro del nuevo escenario de la nutrigenómica a través de estudios sobre su asociación con la dieta y el riesgo de la enfermedad, incluyendo la aceptabilidad social, la rentabilidad y el rigor científico. En este sentido, hay una necesidad urgente de la regulación de los aspectos éticos y legales sobre el uso de las pruebas genéticas en la nutrición personalizada. Las reglas y normas éticas pueden ayudar a la aplicación y desarrollo de la nutrición personalizada.

El futuro de la nutrición personalizada depende de los avances científicos relacionados en las interacciones entre la genética, el medio ambiente y la dieta. Los estudios deben incluir todas las tecnologías ómicas en distintos momentos del seguimiento longitudinal. De la misma manera, el concepto de exposoma incluye todas las exposiciones ambientales

acumulativas a lo largo de la vida que, con el factor genético, deben ser integralmente valoradas al determinar conjuntamente el riesgo de enfermedad.

Las tecnologías ómicas no necesariamente tienen que ser utilizadas para probar una sola hipótesis y se pueden aplicar en un pequeño número de individuos, pero frecuentemente ofrecen una explosión de resultados. De hecho en la actualidad el mayor reto es el modo de organizar estos datos para facilitar su interpretación y la toma de decisiones.

La necesidad de una amplia información genética debe traducirse en información útil para ser aplicada. El desarrollo de nuevas metodologías estadísticas que pueden realizar una evaluación integrada y conjunta de genotipo y el medio ambiente en todos los ámbitos de las tecnologías ómicas, está maximizando la exploración de los datos. Un logro es la integración de los datos multidimensionales para caracterizar el estado nutricional de los individuos, así como el riesgo de la enfermedad y luego personalizar una dieta adecuada. Los progresos de las nuevas tecnologías y métodos de análisis, han provocado el surgimiento de nuevas empresas para ayudar a los científicos a valorar y organizar sus resultados. Así, el análisis de k-cluster que subdivide una serie de datos en subgrupos similares, de forma que los elementos similares coinciden en el mismo grupo (conglomerados), se pueden utilizar para agrupar el polimorfismo y la expresión génica. Debido a que esta es un área científica con un enorme potencial, se considera cada vez más importante el trabajo conjunto de los sanitarios con profesionales, incluyéndolo el farmacéutico, de la bioinformática. El futuro de las ciencias genómicas depende de la velocidad y del gran alcance de las nuevas herramientas informáticas y la forma en la que va a llegar los profesionales de la salud. Además, el uso de herramientas matemáticas es esencial para la nutrición personalizada y su implementación en salud pública, ya que la combinación de la información de múltiples variantes genéticas con los conocimientos sobre alimentación promoverá nuevas estrategias e intervenciones nutricionales. De hecho, la nutrición personalizada depende de equipos multidisciplinarios con genetistas, científicos, farmacéuticos, bioinformáticos, dietistas y otros profesionales de la salud, para analizar el perfil genético, integrando todos los análisis ómicos y las vías moleculares, junto con las recomendaciones de dieta y la educación nutricional (figura 4).

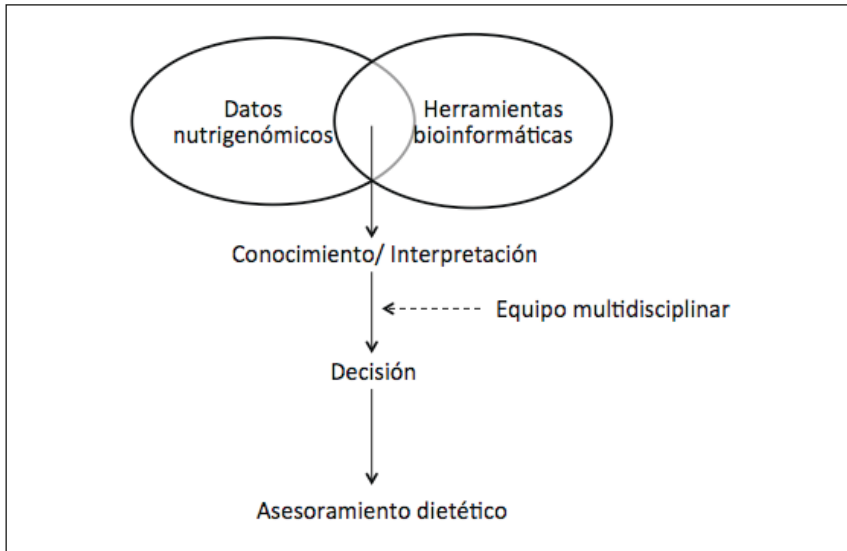


Figura 4. Traducción de los datos genómicos/ nutricionales para el asesoramiento dietético

Otro hito para todos los laboratorios y las industrias es reducir el costo de las pruebas genéticas y las tecnologías, con miras a una mayor utilidad clínica, y al ser más económica podría llegar a un mayor número de personas. Sin embargo, incluso con la reducción en el costo de las pruebas genéticas será necesaria la reducción del gasto en la prestación de servicios de asesoramiento para la interpretación de las pruebas genéticas.

En realidad, hay que tener cuidado, además de con la privacidad y la protección de los datos genéticos, con la distribución y dispensación de servicios y productos. Una mejor comprensión hacia los temas relacionados con la ética y la comercialización debe ser resuelto antes de la nutrición personalizada llegue a ser operativamente viable para todo el mundo. Los estudios futuros deben evaluar la eficacia de la aplicación y el uso de la nutrición personalizada. El desarrollo de la genómica nutricional llegará a nuevas perspectivas y avances que lograrán que alcance a una mayor parte de la población. La Sociedad Internacional para la Nutrigenética y la Nutrigenómica (ISNN), intenta velar por una coordinación de los esfuerzos en esta área (<http://www.nutritionandgenetics.org>).

8. Conclusiones

Las recomendaciones dietéticas de salud pública se dirigen preferentemente a población general. Sin embargo, con el Proyecto Genoma Humano y otros estudios de la nutrigenética/nutrigenómica se está haciendo evidente que los individuos son diferentes a los requerimientos y el metabolismo de nutrientes en función de su acervo genético. La genómica nutricional, incluyendo todas las tecnologías ómicas, pueden ayudar a los profesionales de la salud a prescribir consejos individualizados y dietas personalizadas, contribuyendo a cierta orientación de las recomendaciones de salud pública con mensajes más personales. Esta situación se está abriendo paso para el desarrollo de las pruebas genéticas comerciales dirigidas al consumidor, la elaboración de nuevos productos alimenticios y el impulso de nuevas tecnologías que eviten incertidumbres.

La nutrición personalizada tiene un futuro prometedor en el tratamiento de la persona de acuerdo a su fenotipo y características genéticas destinadas al tratamiento y la prevención de la enfermedad en el futuro. Sin embargo, muchos aspectos están aún en curso de investigación y desarrollo, constituyendo verdaderos retos para el futuro de la nutrición. Las estrategias de individualización de la nutrición deben tener en cuenta la integración del genotipo humano con el microbioma, donde existen todavía puntos a elucidar. Además, un avance en las herramientas de interpretación también es necesario para que la información obtenida a través de pruebas y tecnologías disponibles pueda ser transmitida correctamente a los consumidores y pacientes. La regulación ética y legal no es todavía firme o no se ha establecido, por lo que la participación y posicionamiento de los organismos reguladores competentes son necesarias urgentemente.

9. Referencias Bibliográficas

- Abete I, Goyenechea E, Zulet MA, Martinez JA. Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:B1-B15
- Abete I, Navas Carretero S, Marti A, Martinez JA. Nutrigenetics and nutrigenomics of caloric restriction. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012;108:323-346
- Abrahamsson TR, Wu RY2, Jenmalm MC3. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res* 2014 [Epub ahead of print]
- Afman LA, Muller M. Human nutrigenomics of gene regulation by dietary fatty acids. *Prog Lipid Res* 2012;51(1):63-70
- Akey JM, Eberle MA, Rieder MJ, et al. Population history and natural selection shape patterns of genetic variation in 132 genes. *PLoS Biol* 2004;2:e286
- Anderson NL, Polanski M, Pieper R, Gatlin T, Tirumalai RS, Conrads TP, Veenstra TD, Adkins JN, Pounds JG, Fagan R, Lobley A. The human plasma proteome: a nonredundant list developed by combination of four separate sources. *Mol Cell Proteomics* 2004;3(4):311-326
- Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: An interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *J Nutr Biochem* 2012; 23(8):853-859
- Bailey LB, Gregory JF 3rd. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 1999;129:919-22
- Baudhuin LM. The FDA and 23andMe: violating the First Amendment or protecting the rights of consumers? *Clin Chem* 2014;60(6):835-837
- Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*, 4th ed. New York: Oxford University Press, 1994
- Beckmann M1, Lloyd AJ, Haldar S, Favé G, Seal CJ, Brandt K, Mathers JC, Draper J. Dietary exposure biomarker-lead discovery based on metabolomics analysis of urine samples. *Proc Nutr Soc* 2013;72(3):352-361

- Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesauro M, Di Fede G, Cusumano G, Federici M, Rini GB, Novelli G, Lauro R, Sbraccia P. The linosa study: Epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19, 455-461
- Bergmann MM, Görman U, Mathers JC. Bioethical considerations for human nutrigenomics. *Annu Rev Nutr* 2008;28:447-467
- Bergmann MM, Mathers JC. Ethical challenges in human nutrigenomics research. *Maturitas* 2011;68(4):297-298
- Bjorksten, B.; Sepp, E.; Julge, K.; Voor, T.; Mikelsaar, M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J. Allergy Clin Immunol* 2001;108:516-520
- Bloss CS1, Schork NJ, Topol EJ. Effect of direct-to-consumer genomewide profiling to assess disease risk. *N Engl J Med* 2011;364(6):524-534
- Bordoni A, Capozzi F. Foodomics for healthy nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17(5):418-24
- Bragazzi NL. Situating nutri-ethics at the junction of nutrigenomics and nutri- proteomics in postgenomics medicine. *Curr Pharmacogenomics Person Med.* 2013;11(2):162-166
- Brug J, Campbell M, van Assema P. The application and impact of computer-generated personalized nutrition education: a review of the literature. *Patient Educ Couns* 1999;36(2):145-156.
- Brunham LR, Hayden MR. Medicine. Whole-genome sequencing: the new standard of care? *Science* 2012;336(6085):1112-1113
- Burdge GC, Hoile SP, Lillycrop KA. Epigenetics: are there implications for personalised nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:442-447
- Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J* 2007;30:373-82
- Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. *J Acad Nutr Diet* 2014;114(2):299-312.
- Champion J, Milagro F, Martinez JA. Epigenetics and obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010;94:291-347

- Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(6):935-940
- Capozzi F, Bordoni A. Foodomics: a new comprehensive approach to food and nutrition. *Genes Nutr* 2013;8:1-4
- Castle D, Cline C, Daar AS, Tsamis C, Singer PA. Nutritional genomics: opportunities and challenges; in: Castle D, Cline C, Daar AS, Tsamis C, Singer PA (eds). *Science, society and supermarket. The opportunities and challenges of nutrigenomics*. Wiley, 2007, vol, pp
- Castle D, Ries NM. Ethical, legal and social issues in nutrigenomics: The challenges of regulating service delivery and building health professional capacity. *Mutat Res* 2007;622(1-2):138-143
- Catz DS, Green N, Tobin JN, Lloyd-Puryear MA, Kyler P, Umemoto A, Cernoch J, Brown R, Wolman F. Attitudes about genetics in underserved, culturally diverse populations. *Community Genet* 2005;8,161-172
- Caulfield T, McGuire AL. Direct-to-consumer genetic testing: perceptions, problems, and policy responses. *Annu Rev Med* 2012;63:23-33
- Chait BT. Mass spectrometry in the postgenomic era. *Annu Rev Biochem* 2011;80, 239-246
- Chen M, Cho J, Zhao H. Incorporating biological pathways via a Markov random field model in genome-wide association studies. *PLoS Genet* 2011; 7(4):e1001353.
- Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HY, Chen R, *et al.* Snyder M. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012;148(6):1293-1307
- Cheng X, Blumenthal RM. Coordinated chromatin control: structural and functional linkage of DNA and histone methylation. *Biochemistry* 2010;49, 2999-3008
- Choi SW, Friso S. Epigenetics: a new bridge between nutrition and health. *Adv Nutr* 2010;1, 8-16
- Cifuentes A. Food analysis and foodomics. *J Chromatography A* 2009; *J Chromatogr A*. 2009;1216(43):7109
- Cifuentes A. Food Analysis: Present, Future, and Foodomics. *ISRN Analyt Chem* 2012, DOI: 10.5402/2012/801607

- Collino S, Martin FP, Kochhar S, Rezzi S. Monitoring healthy metabolic trajectories with nutritional metabonomics. *Nutrients* 2009;1(1):101-110
- Collins FS, Hamburg MA. First FDA authorization for next-generation sequencer. *N Engl J Med* 2013;369(25):2369-2371
- Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2(6):637-651
- Cormier H1, Tremblay BL, Paradis AM, Garneau V, Desroches S, Robitaille J, Vohl MC. Nutrigenomics - perspectives from registered dietitians: a report from the Quebec-wide e-consultation on nutrigenomics among registered dietitians. *J Hum Nutr Diet* 2014;27(4):391-400
- Costa-Font J, Mossialos E. Are perceptions of 'risks' and 'benefits' of genetically modified food (in)dependent? *Food Quality and Preference*, 2007;18,173-182
- D'haeseleer P. How does gene expression clustering work? *Nat Biotechnol.* 2005;23(12):1499-501
- De Caterina R. Opportunities and challenges in nutrigenetics/nutrigenomics and health. *World Rev Nutr Diet* 2010; 101:1-7
- de Roos B. Personalised nutrition: ready for practice? *Proc Nutr Soc* 2013;72(1):48-52
- Dennis EA. Lipidomics joins the omics evolution. *Proc Nat Acad Sci* 2009; 106, 2089-2090
- Dunn WB, Bailey NJ, Johnson HE. Measuring the metabolome: current analytical technologies. *Analyst* 2005;130:606-625
- Dunne C. Adaptation of bacteria to the intestinal niche: probiotics and gut disorder. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:136-145
- Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Taking a metagenomic view of human nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(5):448-454
- Eguilaz MHR, Milagro FI, San-Cristóbal R, Cuervo M, Ibáñez A, Martínez JA. Nutrigenética: una nueva oportunidad para la oficina de farmacia. *El Farmacéutico* 2014; 499:12-24
- El-Sohemy A. Nutrigenetics. *Forum Nutr* 2007;60:25-30

- Engler MB. Nutrigenomics in cardiovascular disease: implications for the future. *Prog Cardiovasc Nurs* 2009;24(4):190-195
- Etxeberria U, Quintela AF, Milagro FI, Aguirre L, Martínez JA, Portillo MP. Impact of polyphenols and polyphenol-rich dietary sources on gut microbiota composition. *J Agric Food Chem* 2013;61:9517-9533
- European Commission. EUR 21120—the 25 recommendations on ethical, legal and social implications of genetic testing. Luxembourg: Off. Official Publ Euro Commun. 2004. Available at http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf
- European Nutrigenomics Organization (NuGO): NuGO Bioethics Guidelines on Human Studies, Oslo, 2007 available at <http://nugo.dife.de/bot/>
- Fallaize R1, Macready AL, Butler LT, Ellis JA, Lovegrove JA. An insight into the public acceptance of nutrigenomic-based personalized nutrition. *Nutr Res Rev.* 2013;26(1):39-48
- Farooqi IS, O’Rahilly S. Genetics of Obesity in Humans. *Endocr Rev* 2006;27(7):710-718
- Fay LB, German JB: Personalizing foods: is genotype necessary? *Curr Opin Biotechnol* 2008;19, 121-128
- Federal Trade Commission: FTC Facts for Consumers. At-Home Genetic Tests: a Healthy Dose of Skepticism may be the Best Prescription 2009, available at <http://www.ftc.gov/bcp/edu/pubs/consumer/health/hea02.shtm>
- Fenech M, El-Sohehy A, Cahill L, Ferguson LR, French TA, Tai ES, Milner J, Koh WP, Xie L, Zucker M, Buckley M, Cosgrove L, Lockett T, Fung KY, Head R. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4:69-89
- Fenech M. Genome health nutrigenomics and nutrigenetics - diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. *Food and Chem Toxicol* 2008;46:1365-1370
- Ferguson LR (ed). *Nutrigenomics and Nutrigenetics in Functional Foods and Personalized Nutrition*. CRC Press, USA, 2014, vol 1, pp 3-23
- Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev* 2012; 70(Suppl 1):S10-S13

- Fogg-Johnson N, Kaput J. Nutrigenomics: an emerging scientific discipline. *Food Technol* 2003;57(4):60-67
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316:889–894
- Fu Y, He C: Nucleic acid modifications with epigenetic significance. *Curr Opin Chem Biol* 2012;16:516-524
- Fukuda S, Ohno H. Gut microbiome and metabolic diseases. *Semin Immunopathol* 2014;36(1):103-114
- Ganesh V, Hettiarachchy NS. Nutriproteomics: a promising tool to link diet and diseases in nutritional research. *Biochim Biophys Acta* 2012;1824(10):1107-1117
- Garcia-Canas V, Simó C, Leon C, Cifuentes A. Advances in nutrigenomics research: novel and future analytical approaches to investigate the biological activity of natural compounds and food functions. *J Pharm Biomed Anal* 2010; 51: 290-304
- George J. Annas, J.D., M.P.H., and Sherman Elias, M.D. 23andMe and the FDA. *NEJM* 2014;370;11:985-988
- German JB, Zivkovic AM, Dallas DC, Smilowitz JT. Nutrigenomics and personalized diets: What will they mean for food? *Annu Rev Food Sci Technol*. 2011;2: 97-123
- Ghosh D. Future perspectives of nutrigenomics foods: benefits vs. risks. *Indian J Biochem Biophys* 2009;46(1):31-36
- Gibney MJ, Gibney ER. Diet, genes and disease: implications for nutrition policy. *Proc Nutr Soc* 2004;63,491-500
- Gibney MJ, McNulty BA2, Ryan MF2, Walsh MC2. Nutritional phenotype databases and integrated nutrition: from molecules to populations. *Adv Nutr* 2014;5(3):352S-7S
- Gibney MJ, Walsh MC. The future direction of personalised nutrition: my diet, my phenotype, my genes. *Proc Nutr Soc* 2013;72(2):219-225
- Gillies PJ. Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc* 2003;103(12 Suppl 2):S50-55

- Goldenberg AG, Marshall PA, Sharp RR. Editorial. Next-generation disadvantages: identifying potential barriers to integrating genomics into underserved medical settings. *Personalized Medicine* 2013;10(7), 623-625
- Görman U. Ethical issues raised by personalized nutrition based on genetic information. *Genes Nutr* 2006;1(1):13-22
- Grimaldi KA, Look MP, Scioli GA, Clavero JC, Marinos S, Tagaris T. Personal genetics: regulatory framework in Europe from a service provider's perspective. *Eur J Hum Genet* 2011;19(4):382-388
- Grody WW. Molecular genetic risk screening. *Annu Rev Med* 2003;54:473-490
- Gross RW, Han X. Lipidomics at the interface of structure and function in systems biology. *Chem Biol* 2011;18, 284-291
- Guarner F, Malagelada JR: Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:512-519.
- Gupta P, Andrew H, Kirschner B S, Guandalini S. Is lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:453-457
- Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, van Dijk KW, Oostra BA, van Duijn CM. Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a dutch isolate: The erasmus rucphen family study. *J Med Genet* 2008;45, 572-577
- Herrero M, García-Canas V, Simó C, Cifuentes A. Recent advances in the application of capillary electromigration methods for food analysis and Foodomics. *Electrophoresis* 2010;31(1): 205-228
- Herrero M, Simó C, García V, Ibáñez E, Cifuentes A. Foodomics: MS-based strategies in modern food science and nutrition. *Mass Spectrom Rev* 2013; 31(1):49-69
- Hesketh J, Wybranska I, Dommels Y, King M, Elliott R, Pico C, Keijer J. Nutrient-diet interactions in benefit-risk analysis. *Br J Nutr* 2006;95(6):1232-1236
- Hesketh J. Personalised nutrition: how far has nutrigenomics progressed? *Eur J Clin Nutr* 2013;67:430-435

- Hogarth S. Regulation of genetic tests: an international comparison; in: Castle D, Ries N (eds). *Nutrition and Genomics: Issues of Ethics, Law, Regulation and Communication*. Academic Press (Elsevier) USA, 2009, First edition, pp 63-83
- Hoile SP, Lillycrop KA, Grenfell LR, Hanson MA, Burdge GC. Increasing the folic acid content of maternal or postweaning diets induces differential changes in phosphoenol-pyruvate carboxykinase mRNA expression and promoter methylation in rats. *Br J Nutr* 2012;108(5):852-7.
- Holm L, ed. 2003. *Mad, mennesker og ma °Itider: samfundsvidenskabelige perspektiver*. København: Munks- gaard
- <http://www.sashg.org/documents/HGC-UK-Policy-on-DTC-testing.pdf>.
- Huang D1, Xie X, Ma YT, Huang Y, Ma X. Endothelial Lipase-384A/C Polymorphism Is Associated with Acute Coronary Syndrome and Lipid Status in Elderly Uygur Patients in Xinjiang. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014. [Epub ahead of print]
- Human Genetic Commission. *More genes direct: a report of developments in the availability, marketing and regulation of genetic tests supplied direct to the public*. Department of Health, London, 2007
- Human Genetics Commission (UK). *A Common Framework of Principles for Direct-to- Consumer Genetic Testing Services*. Brit Soc for Human Genetics 2010, available at <http://www.hgc.gov.uk/Client/document.asp?DocId1/4280&CAtegorYId1/410>
- Imai K, Kricka LJ, Fortina P. Concordance study of 3 direct-to-consumer genetic-testing services. *Clin Chem* 2011;57, 518-521
- Jang H, Mason JB, Choi SW. Genetic and epigenetic interactions between folate and aging in carcinogenesis. *J Nutr* 2005;135(Suppl12), 2967S-2971S
- Jia G, Yang CG, Yang S, Jian X, Yi C, Zhou Z, et al: Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyl- uracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO. *FEBS Lett* 2008;582:3313-3319
- Johansson-Persson A, Barri T, Ulmius M, Onning G, Dragsted LO. LC-QTOF/MS metabolomic profiles in human plasma after a 5-week high dietary fiber intake. *Anal Bioanal Chem* 2013;405(14):4799–4809

- Jones DP, Park Y, Ziegler TR. Nutritional metabolomics: progress in addressing complexity in diet and health. *Annu Rev Nutr* 2012;21;32:183-202
- Joost H, Gibney MJ, Cashman KD, Görman U, Hesketh JE, Mueller M, van Ommen B, Williams CM, Mathers JC. Personalised nutrition: status and perspectives. *Br J Nutr* 2007;98, 26-31
- Kaminski WE, Jendraschak C, Kiefl R, von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood* 1993; 81: 1871-1879.
- Kang JX. Gut Microbiota and Personalized Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2013;6:I-II
- Kang JX. Identification of metabolic biomarkers for personalized nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2012;5(2):I-II
- Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: The next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics*. 2004;16:166-177
- Kaput J. Nutrigenomics research for personalized nutrition and medicine. *Cur Op Biotechnol* 2008;19:110-120
- Katsnelson A. Genetics tells tall tales. *Nature* 2010;465(7301):998
- Kerr DA, Pollard CM, Howat P, Delp EJ, Pickering M, Kerr KR, Dhaliwal SS, Pratt IS, Wright J, Boushey CJ. Connecting Health and Technology (CHAT): protocol of a randomized controlled trial to improve nutrition behaviours using mobile devices and tailored text messaging in young adults. *BMC Public Health* 2012;12:477-487
- Khoury MJ, Gwinn M, Bowen MS, Dotson WD. Beyond base pairs to bedside: A population perspective on how genomics can improve health. *Am J Public Health* 2012;102(1):34-37
- Kim KC, Friso S, Choi SW. DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging. *J Nutr Biochem* 2009;20,917-926
- Knoblauch H, Bauerfeind A, Krahenbuhl C, Daury A, Rohde K, Bejanin S, Essioux L, Schuster H, Luft FC, Reich JG. Common haplotypes in five genes influence genetic variance of LDL and HDL cholesterol in the general population. *Hum Mol Genet* 2002;11:1477-1485

- Kohlmeier M. Keeping Genetic Information Safe. In: Kohlmeier M (ed). *Nutrigenetics Applying the science of personal nutrition*. Academic Press (Elsevier), USA, 2013, First edition, pp 335-353 (b)
- Kohlmeier M. *Practical Uses of Nutrigenetics; Nutrigenetics Applying the science of personal nutrition*. Academic Press (Elsevier), USA, 2013, pp 307-333 (a)
- Kussmann M, Fay LB. Nutrigenomics and personalized nutrition: science and concept. *Personalized Medicine* 2008;5(5), 447-455
- Lampe JW, Navarro SL, Hullar MA, Shojaie A. Inter-individual differences in response to dietary intervention: integrating omics platforms towards personalised dietary recommendations. *Proc Nutr Soc* 2013;72(2):207-218
- Layden BT, Angueira AR, Brodsky M, Durai V, Lowe WL Jr. Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets. *Transl Res* 2013;161(3):131-140
- Lee CY. The effect of high-fat diet-induced pathophysiological changes in the gut on obesity: what should be the ideal treatment? *Clin Transl Gastroenterol* 2013;4:e39
- Lepor NE, Fouchia DD, McCullough PA. New vistas for the treatment of obesity: turning the tide against the leading cause of morbidity and cardiovascular mortality in the developed world. *Rev Cardiovasc Med* 2013;14: 20-39
- Ling C, Del Guerra S, Lupi R, Rönn T, Granhall C, Luthman H, Masiello P, Marchetti P, Groop L, Del Prato S. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia* 2008; 51:615-622
- Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, Hawkins RD, Hon G, Tonti-Filipini J, Nery JR, Lee L, Ye Z, Ngo QM, Edsall L, Antosiewicz-Bourget J, Stewart R, Ruotti V, Millar AH, Thomson JA, Ren B, Ecker JR. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature* 2009;462:315-322
- Llorach R, Urpi-Sarda M, Tulipani S, Garcia-Aloy M, Monagas M, Andres-Lacueva C. Metabolomic fingerprint in patients at high risk of cardiovascular disease by cocoa intervention. *Mol Nutr Food Res* 2013;57(6):962-973

- Lovegrove JA, Gitau R. Personalized nutrition for the prevention of cardiovascular disease: a future perspective. *J Hum Nutr Diet* 2008;21(4):306-316
- Lu Y, Tayebi N, Li H, Saha N, Yang H, Heng CK. Association of CETP Taq1B and -629C>A polymorphisms with coronary artery disease and lipid levels in the multi-ethnic Singaporean population. *Lipids Health Dis* 2013;12:85
- Ruiz JR, Larrarte E, Margareto J, Ares R, Alkorta P, Labayen I. Preliminary findings on the role of PLIN1 polymorphisms on body composition and energy metabolism response to energy restriction in obese women. *Br J Nutr* 2011;106(4):486-490
- Lundstrom K. Past, present and future of nutrigenomics and its influence on drug development. *Curr Drug Discov Technol* 2013;10(1):35-46
- Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:13-27
- Mansego ML, Milagro FI, Campión J, Martínez JA. Techniques of DNA methylation analysis with nutritional applications. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2013;6:83-96
- Marchlewicz EH, Peterson KE, Omenn GS. Public Health Context for Nutrigenomics and Personalized Nutrition; in: Ferguson LR (ed). *Nutrigenomics and Nutrigenetics in Functional Foods and Personalized Nutrition*. CRC Press, USA, 2014, vol 1, pp 375-397
- Margetts B, Nelson M. *Design Concepts in Nutritional Epidemiology*. Oxford University Press; New York, NY, USA: 1997
- Marshall B. *Helicobacter pylori: past, present and future*. *Keio J Med* 2003; 52:80-85
- Marti A, Goyenechea E, Martínez JA. Nutrigenetics: a tool to provide personalized nutrition therapy to the obese. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2010;3:157-169
- Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet A, Martinez JA. Advances in molecular nutrition: nutrigenomics and/or nutrigenetics. *Nutr Hosp* 2005;20(3):157-164
- Martinez JA, Enriquez L, Moreno-Aliaga MJ, Marti A. Genetics of obesity. *Public Health Nutr* 2007;10:1138-1144

- Martínez JA, Cordero P, Campión J, Milagro FI. Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes. *Proc Nutr Soc* 2012;71(2):276-283
- Martínez JA, Etxeberria U, Galar A, Milagro FI. Role of dietary polyphenols and inflammatory processes on disease progression mediated by the gut microbiota. *Rejuvenation Res* 2013;16(5):435-437
- Martinez JA, Navas-Carretero S1, Saris WH2, Astrup A3. Personalized weight loss strategies-the role of macronutrient distribution. *Nat Rev Endocrinol* 2014a. [Epub ahead of print]
- Martínez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, Schallinske KL. Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes. *Adv Nutr* 2014b;5(1):71-81
- Martinez JA, Parra MD, Santos JL, Moreno-Aliaga MJ, Marti A, Martinez-Gonzalez MA. Genotype-dependent response to energy-restricted diets in obese subjects: towards personalized nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 Suppl1:119-122
- Matsuda F, Yonekura-Sakakibara K, Niida R, Kuromori T, Shinozaki K, Saito K. MS/MS spectral tag-based annotation of non-targeted profile of plant secondary metabolites. *Plant J* 2009;57(3):555-577
- McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, *et al.* Wright SM, Allison DB. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49:868-913
- McCabe-Sellers B, Lovera D, Nuss H, Wise C, Ning B, Teitel C, Clark BS, Toennessen T, Green B, Bogle ML, Kaput J. Nutrigenomics Research through Community Based Participatory Research and Omics Technologies. *OMICS* 2008;12(4):263-72
- McCarthy S, Pufulete M, Whelan K. Factors associated with knowledge of genetics and nutritional genomics among dietitians. *J Hum Nutr Diet* 2008;21(6):547-554
- McKay JA, Waltham KJ, Williams EA, *et al.* Folate depletion during pregnancy and lactation reduces genomic DNA methylation in murine adult offspring. *Genes Nutr* 2011; 6:189-196
- Mendelsohn AR, Larrick JW. Dietary modification of the microbiome affects risk for cardiovascular disease. *Rejuvenation Res* 2013;16(3):241-244

- Mensink RP, Plat J. Post-genomic opportunities for understanding nutrition: the nutritionist's perspective. *Proc Nutr Soc* 2002;61,401-404
- Miggiano GA, De Sanctis R. Nutritional genomics: toward a personalized diet. *Clin Ter* 2006;157(4):355-361
- Milagro FI, Campion J, Cordero P, Goyenechea E, Gómez-Uriz AM, Abete I, Zulet MA, Martínez JA. A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. *FASEB J* 2011;25(4):1378-1389
- Mooser V, Ordovas JM. 'Omic' approaches and lipid metabolism: are these new technologies holding their promises? *Curr. Opin. Lipidol* 2003;14:115-119
- Moleres A, Campi3n J, Milagro FI, Marcos A, Campoy C, Gara-gorri JM, G3mez-Mart3nez S, Mart3nez JA, *et al.* Differential DNA methylation patterns between high and low responders to a weight loss intervention in overweight or obese adolescents: the EVASYON study. *FASEB J.* 2013;27(6):2504-2512
- Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, Gonzalez A, *et al.* Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011;332:970-974
- M3ller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003;4(4):315-22
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan, *et al.* The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010;42(8):587-595
- Neeha VS, Kint P. Nutrigenomics research: a review. *J Food Sci Technol* 2013;50(3):415-428
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336, 1262-1267
- Nielsen DE, El-Sohemy A. A randomized trial of genetic information for personalized nutrition. *Genes Nutr* 2012;7(4):559-566
- Nielsen DE, Shih S, El-Sohemy A. Perceptions of Genetic Testing for Personalized Nutrition: A Randomized Trial of DNA-Based Dietary Advice. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2014;7(2):94-104

- Nizel AE. Personalized nutrition counseling. *ASDC J Dent Child* 1972; 39, 353-360
- Nordström K, Juth N, Kjellström S, Meijboom FL, Görman U; Food-4Me project. Values at stake: autonomy, responsibility, and trustworthiness in relation to genetic testing and personalized nutrition advice. *Genes Nutr* 2013;8(4):365-72.
- Nuffield Council on Bioethics: Medical Profiling and Online Medicine: the Ethics of Personalised Healthcare in a Consumer Age. Oxfordshire: Nuffield Press, London, 2010
- Ong ML, Lin X, Holbrook JD. Measuring epigenetics as the mediator of gene/environment interactions in DOHaD. *J Dev Orig Health Dis* 2014;15:1-7
- Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol* 2004;15, 101-108
- Ordovás JM. Predictors of obesity: the “power” of the omics. *Nutr Hosp* 2013;28(Supl. 5):63-72
- Ordovas JM. The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenics and plasma phospholipids. *Proc Nutr Soc* 2004;63, 145-152
- Osborn TF, Goldstein JL, Brown MS. 5'-End of HMG-CoA reductase gene contains sequences responsible for cholesterol-mediated inhibition of transcription. *Cell* 1985; 42: 203–212
- Panagiotou G, Nielsen J. Nutritional systems biology: definitions and approaches. *Ann Rev Nutr* 2009;29:329-339
- Parslow V, Ferguson LR. Commercialization and potential nutrigenetics and nutrigenomics; in: Ferguson LR (ed). *Nutrigenomics and Nutrigenetics in Functional Foods and Personalized Nutrition*. CRC Press, USA, 2014, vol 1, pp 305-331.
- Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Metabolic syndrome: evidences for a personalized nutrition. *Mol Nutr Food Res* 2012;56(1):67-76
- Pers TH, Timshel P, Hirschhorn JN. SNPsnap: a web-based tool for identification and annotation of matched SNPs. *Bioinformatics* 2014 [Epub ahead of print]
- Phillips CM. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients* 2013;5,32-57

- Pogribna M, Melnyk S, Pogribny I, Chango A, Yi P, James SJ. Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation. *Am J Hum Genet* 2001;69(1): 88-95
- Prasad C, Imrhan V, Rew M. Introducing nutritional genomics teaching in under-graduate dietetic curricula. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4(3):165-172
- Qi L, Cho YA. Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev* 2008;66(12):684-694
- Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2012;95:506-513
- Rao AD, Sun B, Saxena A, Hopkins PN, Jeunemaitre X, Brown NJ, Adler GK, Williams JS. Polymorphisms in the serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 gene are associated with blood pressure and renin response to dietary salt intake. *J Hum Hypertens* 2013 Mar;27(3):176-80
- Rauschert S, Uhl O, Koletzko B, Hellmuth C. Metabolomic biomarkers for obesity in humans: a short review. *Ann Nutr Metab* 2014;64(3-4):314-324
- Razin A, Szyf M. DNA methylation patterns. Formation and function. *Biochim Biophys Acta* 1984; 782:331-342
- Razquin C, Marti A, Martinez JA. Evidences on three relevant obesogens: MC4R, FTO and PPAR γ . Approaches for personalized nutrition. *Mol Nutr Food Res* 2011;55(1):136-149
- Redeuil K, Smarrito-Menozzi C, Guy P, Rezzi S, Dionisi F, Williamson G, Nagy K, Renouf M. Identification of novel circulating coffee metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2011;1218(29):4678-4688
- Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic Reprogramming in Mammalian Development. *Science* 2001; 293(5532):108-1093
- Reilly PR, De Busk RM. Ethical and legal issues in nutritional genomics. *J Am Diet Assoc* 2008;108:36-40
- Rimbach G, Minihane AM. Nutrigenetics and personalised nutrition: how far have we progressed and are we likely to get there? *Proc Nutr Soc* 2009;68(2):162-72

- Robinson DR, Urakaze M, Huang R, Taki H, Sugiyama E, Knoell CT, Xu L, Yeh HT, Auron PE. Dietary marine lipids suppress the continuous expression of interleukin-1B gene transcription. *Lipids* 1996; 31 (Suppl.): S23-S31.
- Roche PA, Annas GJ. Protecting genetic privacy. *Nat Rev Genet* 2001;2:392-96
- Ronteltap A, van Trip H, Berezowska A, Goossens J. Nutrigenomics-based personalised nutritional advice: in search of a business model? *Genes Nutr* 2013;8(2):153-63
- Roos B. Personalised nutrition: ready for practice? *Proc Nutr Soc.* 2013; 72(1):48-52
- Roosen J, Bruhn M, Mecking RA, et al. Consumer demand for personalized nutrition and functional food. *Int J Vitam Nutr Res* 2008;78(6):269-274
- San-Cristobal R, Milagro FI, Martínez JA. Future challenges and present ethical considerations in the use of personalized nutrition based on genetic advice. *J Acad Nutr Diet* 2013;113(11):1447-54
- Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J, Lundin P, *et al.* Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 2004;305, 525-528
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB: Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90: 859-904.
- Sempos CT, Liu K, Ernst ND. Food and nutrient exposures: What to consider when evaluating epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1330S-1338S
- Sheldon J, Ou W. The real informatics challenges of personalized medicine: not just about the number of central processing units. *Personalized Medicine* 2013;10(7), 639-645
- Sibley E. Genetic variation and lactose intolerance: detection methods and clinical implications. *Am J Pharmacogenomics* 2004;4(4):239-245
- Simopoulos AP, Nestel P (eds). Genetic variation and dietary response. *World Rev Nutr Diet* 1997; 80:1-171.
- Smilowitz JT, Zivkovic AM, Wan YJY, Watkins SM, Nording ML, Hammock BD, German JC. nutritional lipidomics: molecular metabolism, analytics, and diagnostics. *Mol Nutr Food Res* 2013;57(8):1319-1335

- Stocks T, Angquist L, Banasik K, Harder MN, Taylor MA, Hager J, Arner P, Oppert JM, Martinez JA, *et al.* TFAP2B influences the effect of dietary fat on weight loss under energy restriction. *PLoS One* 2012;7(8):e43212
- Stewart-Knox B, Kuznesof S, Robinson J, Rankin A, Orr K, Duffy M, *et al.* Factors influencing European consumer uptake of personalised nutrition. *Appetite* 66 2013;67-74.
- Stover PJ. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):436S-42S
- Stover PJ. Nutritional genomics. *Physiol Genomics* 2004;16:161-165
- Subbiah R. Understanding the Nutrigenomic Definitions and Concepts at the Food–Genome Junction. *OMICS*. 2008;12(4):229-35
- Suh JR, Herbig AK, Stover PJ. New perspectives on folate catabolism. *Annu Rev Nutr* 2001;21:255-82
- Tagliabue A, Elli M. The role of gut microbiota in human obesity: recent findings and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(3):160-168
- Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, Proteomics, Metabolomics, and the Practice of Dietetics. *J Am Diet Assoc* 2006;106:403-413
- Turnbaugh P, Ley R, Mahowald M, Magrini V, Mardis E, Gordon J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-1031.
- Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *Mol Aspects Med* 2012;S0098-S2997
- United States Government Accountability Office: Direct-to-Consumer Genetic Tests Misleading Test Results are Further Complicated by Deceptive Marketing and Other Questionable Practices 2010, available at <http://democrats.energycommerce.house.gov/documents/20100722/Kutz.Testimony.07.22.2010.pdf>
- United States Government Accountability Office: Nutrigenetic Testing: Tests Purchased from four Websites Mislead Consumers. Washington: US GAO, 2006
- van Ommen B. Personalized nutrition from a health perspective: luxury or necessity? *Genes Nutr* 2007; 2:3-4

- Vayena E. Direct-to-consumer genomics on the scales of autonomy. *J Med Ethics* 2014 [Epub ahead of print]
- Wang J, Wang LJ, Zhong Y, Gu P, Shao JQ, Jiang SS1, Gong JB. CETP gene polymorphisms and risk of coronary atherosclerosis in a Chinese population. *Lipids Health Dis* 2013;12:176
- Wang P, Holst C, Astrup A, Bouwman FG, van Otterdijk S, Wodzig WK, Andersen MR, van Baak MA, Rasmussen LG, Martinez JA, *et al.* Blood profiling of proteins and steroids during weight maintenance with manipulation of dietary protein level and glycaemic index. *Br J Nutr* 2012;107(1):106-19 B
- Wang P, Holst C, Wodzig WK, Andersen MR, Astrup A, van Baak MA, Larsen TM, Jebb SA, Kafatos A, Pfeiffer AF, Martinez JA, *et al.* Diogenes consortium. Circulating ACE is a predictor of weight loss maintenance not only in overweight and obese women, but also in men. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(12):1545-1551 A
- Watkins SM, Hammock BD, Newman JW, German JB. Individual metabolism should guide agriculture toward foods for improved health and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001;74(3):283-286
- Wertz D, Fletcher J, Berg K. 2003. Review of Ethical Issues in Medical Genetics. Report of Consultants to WHO. Geneva, Switzerland: WHO Human Genetics Prog.
- Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1847-1850
- Wishart DS. Metabolomics: applications to food science and nutrition research. *Trends in Food Science & Technology* 2008;19:482-493
- Wittwer J, Rubio-Aliaga I, Hoeft B, Bendik I, Weber P, Daniel H. Nutrigenomics in human intervention studies: current status, lessons learned and future perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2011;55(3):341-358
- Wooding S. Natural selection: sign, sign, everywhere a sign. *Curr Biol* 2004;14:R700-1
- Wu SC, Zhang Y. Active DNA demethylation: many roads lead to Rome. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11(9):607-620
- Xu J, Wise C, VarmA V, Fang H, Ning B, Hong H, Tong W, Kaput J. Two new array track libraries for personalized biomedical research. *Bioinformatics* 2010;11(Suppl 6):S6

- Yuji K, Tanimoto T, Oshima Y. 23andMe and the FDA. *N Engl J Med* 2014;370(23):2248
- Zettler PJ, Sherkow JS, Greely HT. 23andMe, the Food and Drug Administration, and the future of genetic testing. *JAMA Intern Med* 2014;174(4):493-494
- Zheng KQ, Zhang SZ, He Y, Zhang L, Zhang KL, Huang DJ, Sun Y. Association between cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and variations in lipid levels in patients with coronary heart disease. *Chin Med J (England)* 2004;117, 1288-1292
- Zhu F, Bosch M, Woo I, Kim S, Boushey CJ, Ebert DS, Delp EJ: The use of mobile devices in aiding dietary assessment and evaluation. *IEEE J Sel Top Signal Process* 2010;4(4):756-766.
- Zulet MA, Bondia-Pons I, Abete I, de la Iglesia R, López-Legarrea P, Forga L, Navas-Carretero S, Martínez JA. The reduction of the metabolic syndrome in Navarra-Spain (RESMENA-S) study. *Nutr Hosp* 2011;26(1):16-26

