



GENÉTICA Y NUTRIGENÉTICA

José María Ordovás

Universidad de Tufts / IMDEA Alimentación

Resumen

La nutrigenómica y la nutrigenética son nuevas áreas de investigación nutricional que se han desarrollado durante las dos últimas de la mano de tecnologías revolucionarias. La nutrigenómica nos informa sobre cómo los alimentos que consumimos contribuyen al funcionamiento de la «maquinaria» celular y, por lo tanto, del conjunto del organismo. La nutrigenética, por su parte, nos informa sobre cómo las diferencias de una «maquinaria» a otra (es decir nuestro genoma único) determinan un efecto distinto de los mismos alimentos en diferentes individuos. Ambas tienen como objetivo alcanzar una mayor comprensión de los mecanismos moleculares que tienen lugar en nuestra maquinaria celular cuando nos alimentamos, e integrar así la realidad biológica de nuestra individualidad. Cada uno de nosotros somos diferentes debido, en gran parte, porque nuestras secuencias de ADN lo son, y por lo tanto «funcionamos» de manera diferente. De ahí la importancia de conocernos a nosotros mismos, de conocer nuestro genoma, entender sus instrucciones y actuar de la forma más apropiada. Esta cualidad quizá estuvo más desarrollada de manera natural en el pasado gracias a la capacidad de observación individual y a las tradiciones populares de un determinado grupo de individuos que se iban transmitiendo de generación en generación formando parte del «saber popular». En el momento actual, por el contrario, esto ha sido reemplazado en gran parte por la propaganda y por mensajes de todo tipo que llegan de «expertos» que lo son y otros que dicen que lo son. Por esas razones es por lo que tenemos que acudir a las nuevas tecnologías para re-encontrarnos con nosotros mismos y adoptar los hábitos alimentarios más en consonancia con nuestro genoma y nuestro entorno. Este conocimiento que estamos generando nos llevará a una mayor personalización de las recomendaciones nutricionales, a enmarcar de una manera predictiva y certera a cada individuo dentro de un grupo con características metabólicas similares

Abstract

Nutrigenomics and nutrigenetics are new areas of nutritional research, using revolutionary technology, developed during the last two decades. Nutrigenomics tells us how the food we consume contributes to the functioning of our cellular «machinery» and thus to that of our whole body. Nutrigenetics tells us how the differences between one person's «machinery» and another's (i.e. our unique genome) produce different effects for the same foodstuffs in different individuals. The aim of both is to reach a fuller understanding of the molecular mechanisms that operate in our cellular machinery when we eat, thus developing our unique biological identity. Each of us is different, largely because our DNA sequences are different, making us «function» differently. This is why it is important for us to know ourselves, to know our genome, understand its instructions and behave in the most appropriate way. This attitude may have been naturally more developed in the past thanks to people's capacity for individual observation and the popular traditions of a particular group of individuals, which were passed down from one generation to another as part of «popular wisdom». Today, on the other hand, this tradition has been largely replaced by advertising and all kinds of messages from «experts» and so-called «experts». We thus need to turn to the new technologies to rediscover ourselves and adopt eating habits that are more in tune with our genomes and our environment. The knowledge we are generating will allow us to move towards more personal nutritional recommendations, providing more accurate predictions for each individual within a group with similar metabolic characteristics.

1. La «Genética» del Mediterráneo

Concluido el Proyecto Genoma Humano en abril de 2003, se entró en la nueva era de la genética, de la medicina, y de la salud en general (Wilson, 2015). Este proyecto y las investigaciones relacionadas han permitido secuenciar el ADN humano, localizar los genes en los cromosomas y estudiar su variabilidad y como esta se asocia, en algunos casos, a la susceptibilidad de desarrollar enfermedades (Naido, 2011).

Las variantes genéticas más investigadas son los polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) que son variantes genéticas que se encuentran en frecuencias de más del 1 % en la población general y que son responsables de una gran mayoría de las diferencias fenotípicas individuales. En estos momentos se han catalogado unos 44 millones de tales SNP en el genoma humano, y estos números se multiplican cuando se tienen en cuenta las variantes menos comunes que se detectan como resultado de los proyectos masivos de secuenciación que se están llevando a cabo (Morey, 2013).

El mar Mediterráneo ha sido por milenios un centro neurálgico de intercambio de genes y culturas al ser el cruce de caminos de las migraciones de tres continentes. La antropología genética está permitiendo reconstruir, gracias a las poderosas herramientas de la biología molecular, esa historia genética y localizar las piezas del complejo puzzle de genes que existen actualmente en el área mediterránea, definido en buena parte por la geografía, el lenguaje, la cultura, y los condicionamientos sociales y políticos, factores que unas veces han servido de puente y otras de barrera para su dispersión o para su integración (Sazzini, 2014).

2. La evolución bidireccional

En términos más generales, hemos de tener presente que una buena parte del éxito evolutivo del ser humano se debe a su flexibilidad y más específicamente a su capacidad de adaptarse a ambientes tremendamente diversos. Entre los mismos hemos de destacar su adaptabilidad nutricional. Los alimentos y la manera de prepararlos y consumirlos nos han «modificado», es decir nos han hecho evolucionar. Hay ejemplos muy espectaculares cuyo origen se localiza precisamente en el área mediterránea. Este es el caso de la tolerancia a la lactosa de la leche que existe entre los humanos adultos y cuya frecuencia difiere dependiendo del lugar del mundo en el que nos encontremos (Gerbault, 2013). Este es un caso en el que la asequibilidad de leche en una sociedad hace que determinadas mutaciones genéticas se expandan en la misma rápidamente. Esta selección positiva de determinadas variantes genéticas se ha atribuido a los beneficios de su consumo sobre la salud humana, que en el caso de la tolerancia a la lactosa ha tenido lugar, en términos genéticos, a una velocidad vertiginosa durante los últimos 10.000-15.000 años.

Es también bastante probable que los hábitos alimentarios de nuestros antepasados cazadores-recolectores fueran muy diferentes de los de las sociedades que habitan hoy el área mediterránea. En ausencia de una fuente constante y segura de alimentos, el patrón de alimentación estaría posiblemente basado en periodos de ayunos, interrumpidos por momentos de festín. Por lo tanto era importante el desarrollar mecanismos fisiológicos de almacenamiento de reservas calóricas, principalmente en forma de grasa, para sobrevivir hasta la siguiente comida, intervalo que también dependería de las estaciones del año.

Hay bastante acuerdo entre los investigadores en teorizar que aquellos que eran capaces de llevar a cabo la función de almacenamiento de energía de manera más eficaz eran portadores

de un «gen ahorrador» (Sellayah, 2014). Esta característica resultaba útil desde el punto de vista evolutivo, como forma de adaptación a un entorno impredecible marcado por la escasez de comida, pero que se ha convertido en adverso en un entorno donde abunda la comida y en el que las ocasiones para el «festín» se presentan veinticuatro horas al día, siete días a la semana. De esta manera, nuestro organismo está almacenando reservas de grasa en previsión de una hambruna que, afortunadamente, no llega para la mayor parte de la población, especialmente en la costa norte del área geográfica de interés. Esta hipótesis del *gen ahorrador* esta muy encuadrada en la creencia científica e incluso popular. Es una hipótesis atractiva y además aparentemente con gran sentido común. Uno de los genes que hemos estudiado mas en profundidad en relación a la hipótesis propuesta es el de la Perilipina1 (PLIN1), que pertenece a la familia de genes de las perilipinas y que como su nombre indica (en griego *peri* es 'alrededor' y *lipina* es 'grasa', estos genes codifican unas proteínas que rodean la grasa del adipocito para «protegerla» y así mantenerla en reserva para los tiempos de escasez calórica (Smith, 2012). Naturalmente hoy en día ese ahorro enconado no favorece a individuos en las sociedades industrializadas en el que el aporte calórico es diario. Sin embargo hace miles de años, esta función era esencial para sobrevivir entre comida y comida. Este gen es un ejemplo de los muchos que se han investigado en la búsqueda del «gen ahorrador» y de sus variantes. Sin embargo, lo que hoy en día sabemos es que las enfermedades o síndromes frecuentes, como la obesidad, no están determinados por una única causa (o un único gen) sino que son el fruto de un alineamiento de factores tanto genéticos como ambientales.

Ese alineamiento o falta del mismo que estamos viviendo en la actualidad no es un fenómeno nuevo para el ser humano. El ambiente cambia, por ejemplo con las glaciaciones, o el ser humano cambia de ambiente, como es el caso de la salida de África, y esto implica una continua adaptación. En el pasado unos humanos sobrevivían, gracias en gran parte a variantes en sus genes que les daban ventajas sobre otros y otros no, y esto era parte de la evolución. Lo que está pasando en nuestra historia reciente es que los cambios ambientales están siendo mas rápidos de lo que ha sido habitual en cualquier tiempo pasado de la historia humana. Por lo tanto no le estamos dando tiempo a la evolución para que pueda proceder con su ritmo habitual y que al final daría lugar a una población «adaptada» a los cambios. Cambios que por otra parte no son solamente en la alimentación, sino que abarcan múltiples factores ambientales como la actividad física, la exposición a contaminantes, a las enfermedades infecciosas y un largo etc.

Este es el caso con la malaria, causada por infección con el parásito *Plasmodium falciparum* y transmitida por mosquitos. La malaria ha sido una de las mayores causas históricas de mortalidad en el área del Mediterráneo y todavía lo es en la África subsahariana. Por lo tanto, esta enfermedad ha ejercido una gran presión evolutiva sobre las poblaciones afectadas (Mangano, 2014). La parasitación de los eritrocitos por el plasmodio ejerce un tremendo estrés oxidativo que puede resultar en su lisis y en la interrupción del ciclo de reproducción del parásito. Por esta razón, existen en la región varias adaptaciones genéticas, incluyendo variantes en el gen de la globina y en de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, que aumentan la sensibilidad de los eritrocitos al estrés oxidativo causado por el plasmodio y por lo tanto frenan la reproducción del mismo. Además, de esta evolución protectora, nuestros antepasados desarrollaron adaptaciones

dietéticas de sus cocinas tradicionales al objeto de reforzar la protección genética. Entre ellas hemos de destacar un aumento del consumo de alimentos con alta capacidad oxidativa, un consumo moderado a alto de hierro y una disminución del consumo de antioxidantes durante las épocas de la malaria. Una alternativa consistía también en la restricción calórica durante esas épocas que contribuían al efecto antimalaria

Al igual que nuestro entorno en general, y los alimentos en particular, han modelado nuestro genoma a lo largo de generaciones (Turner, 2013), nosotros también hemos modificado el entorno y los alimentos. Hoy los alimentos genéticamente modificados son tema de profunda controversia, y se habla de ellos como si de algo totalmente nuevo se tratara (Bawa, 2013). Sin embargo, en la práctica no es así. Lo que ocurre es que esas modificaciones las estamos haciendo de manera más rápida y de una manera diferente a como nuestros antepasados lo practicaron por decenas de miles de años. A lo largo de la historia el ser humano ha ido modificando, seleccionando, la genética de las plantas y animales que le servían de sustento, de herramienta de trabajo, de transporte o de protección. La diferencia es que en el pasado el laboratorio donde se ensayaban nuevos injertos, cruces, etc. era el propio campo de cultivo o el establo. Hoy en día, la observación o la intuición de antaño se han visto reemplazadas por experimentos en laboratorios y por una implementación mucho más controlada y molecular de las técnicas genéticas.

3. Alimentando el futuro

La realidad es que estamos confrontados a la necesidad de alimentar una población cada vez más numerosa y con el problema de las limitaciones en nueva tierra cultivable y del impacto ecológico que eso supone. Ante esta situación, una de las alternativas es la introducción de alimentos genéticamente modificados. Desde la perspectiva de los ciudadanos de países desarrollados, esto puede parecer que no es indispensable, pero pensemos que nosotros tenemos una amplia gama de selección a la hora de acceder a recursos alimentarios. Podemos elegir entre comer «orgánico» o no; «procesado» o no, «fortalecido» o no, «funcional» o no, etc. Pero en otras partes del mundo, las posibilidades se reducen a poder «comer» o no. Lo que lleva a estar desnutrido o en el peor de los casos a morir de hambre. Como en tantos aspectos de nuestra vida la regulación, en este caso de los transgénicos, debe primar la seguridad, pero no a costa de paralizar todas las posibilidades de progreso y de mejorar la condición humana a nivel global.

Curiosamente, en el momento actual hemos llegado a conocer en gran detalle nuestro genoma y la variedad genética que existe entre los seres humanos, pero desconocemos en gran medida nuestro entorno y más específicamente nuestro entorno nutricional. Por supuesto que existen bases de datos que nos dan la composición de los alimentos en términos de los nutrientes (proteínas, grasas, hidratos de carbono, minerales, vitaminas, etc.), pero eso representa solamente la punta del iceberg de los compuestos químicos presentes en los alimentos que consumimos. Pero eso no es todo, tomemos como ejemplo la patata. Esta tiene miles de compuestos de los cuales solo conocemos y tabulamos unos pocos. Pero no se queda todo

ahí. Una patata de una región es diferente a la de otra región; la de la cosecha de un año es diferente a la de la siguiente. Eso lo podemos ampliar al aceite de oliva, al vino, al queso y a una gran mayoría de los alimentos que consumimos. Si eso fuera poco, las acciones biológicas de los mismos pueden depender del contexto, es decir con qué otros alimentos se combinan y la forma en que estos son preparados o cocinados (como ya hemos apuntado en el caso de la malaria). Si esto lo vamos multiplicando por todos los alimentos que nos ponemos en la boca, vemos, que nos queda mucho por conocer. Pero además hay otro problema mayor en definir con más precisión la relación entre alimentación y salud. Me refiero al hecho de que la mayor parte de los estudios epidemiológicos llegan a conclusiones basados en relacionar lo que la gente dice que come y la presencia o no de enfermedad, o de sus factores de riesgo (por ejemplo el colesterol o la glucosa en la sangre). Esta información es altamente subjetiva y queda totalmente en manos de la memoria del entrevistado o de su buena intención a la hora de reportar lo que comió en lugar de lo que piensa que debería haber comido. ¿Quién se acuerda de cuantas veces ha comido tomates, zanahorias o pescado azul durante los últimos 12 meses? Por lo tanto el conocer de manera objetiva lo que realmente come la gente y no solo lo que cree recordar que ha comido es uno de los mayores retos de la investigación nutricional.

Sin embargo, y a pesar de las limitaciones en el conocimiento, desde hace ya un siglo se han ido elaborando recomendaciones dietéticas para la prevención de las enfermedades más comunes en la población. Estas recomendaciones se han elaborado guiadas en parte por un conocimiento científico incompleto y en parte por otros intereses, incluyendo los económicos o los políticos. Por ejemplo, durante las guerras mundiales, las recomendaciones en Estados Unidos estaban encaminadas a que los ciudadanos comieran ciertos tipos de alimentos, para que así los combatientes tuvieran más acceso a los «mejores» (que en aquellos tiempos eran las carnes, la mantequilla, etc.). En otros momentos hemos sido testigos de errores más de tipo científico como el caso de las margarinas que se recomendaron para sustituir a las mantequillas, hasta que se puso de manifiesto que las margarinas tradicionales podrían ser peores que la mantequilla. Durante décadas hemos vivido también la persecución y prosecución de las grasas independientemente de su procedencia y, composición química. Esto incluía tanto al aceite de oliva como a los pescados azules, que más tarde han sido vindicados y reconocidos como alimentos saludables y parte de la dieta mediterránea. Por ejemplo, en la última guía dietética de los Estados Unidos, que será oficialmente aprobada en diciembre de 2015, se reivindica el huevo como alimento permitido. Afortunadamente, el progreso de la ciencia y la manera en que está estructurada la investigación hacen que los errores se vayan corrigiendo y los mitos cayendo. Además las nuevas tecnologías, orientadas hacia la nutrición personalizada, están contribuyendo a solidificar la investigación nutricional.

4. Alimentación personalizada

La Nutrigenómica y la Nutrigenética son nuevas áreas de investigación nutricional que se han desarrollado durante las dos últimas décadas a caballo de tecnologías revolucionarias

(Corella, 2009; Ordovás, 2004). Sus objetivos principales son: primero, alcanzar una mayor comprensión de los mecanismos moleculares que a nivel celular tienen lugar cuando nos alimentamos; y segundo el integrar la realidad biológica de nuestra individualidad. Cada uno de nosotros somos diferentes debido, en gran parte, a que nuestras secuencias de ADN lo son y por lo tanto «funcionamos» de manera diferente. De ahí, la importancia de conocernos a nosotros mismos, nuestro genoma, entender sus instrucciones y actuar de la forma más apropiada. Esta cualidad quizá estuvo más desarrollada de manera natural en el pasado gracias a la capacidad de observación individual y a las tradiciones populares de un determinado grupo de individuos que se iban transmitiendo de generación en generación formando parte del «saber popular». Esto les permitía identificar y transmitir lo que era bueno o malo para la sobrevivencia del individuo y del grupo. Esta capacidad quizá se haya ido perdiendo con el paso de los tiempos al hacernos más dependientes de la tecnología. Por ejemplo, nuestros antepasados eran capaces de orientarse en sus viajes o de predecir el tiempo basado en la observación y la tradición, mientras que hoy en día lo hacemos basados en los GPS y los satélites meteorológicos. Con la «buena nutrición» quizá haya pasado algo muy similar. Por la mayor parte de la historia del ser humano, nuestros antepasados comían lo que buenamente podían, pero dentro de eso, se guiaban por el instinto, los sentidos (incluido el sentido común), la cultura local. Por el contrario en el momento actual, esto ha sido reemplazado en gran parte por la propaganda y por mensajes de todo tipo que llegan de «expertos» que lo son y otros que dicen que lo son. Por esa razón que tenemos que acudir a las nuevas tecnologías para re-encontrarnos con nosotros mismos y adoptar los hábitos alimentarios más en consonancia con nuestro genoma y nuestro entorno.

Este conocimiento que estamos generando nos llevará a una mayor personalización de las recomendaciones nutricionales. Esto no significa que cada uno de nosotros tenga que comer de una manera diferente a cualquier otra persona en este planeta. Esto sería tan inviable como innecesario.

Lo que la «personalización» significa en el contexto de la nutrición es llegar a enmarcar de una manera predictiva y certera a cada individuo dentro de un grupo con características metabólicas similares.

Esto ya lo hacemos habitualmente en otros aspectos de la vida diaria. Cuando compramos unos zapatos o un traje o vestido y vamos directamente a probarnos lo que nos va a sentar bien ya que conocemos nuestras tallas. De la misma manera y gracias al estudio de nuestro genoma conoceremos nuestra «talla metabólica» y sabremos qué patrón de alimentación es el más adecuado para mantener la salud, de manera similar a conocer qué talla de zapato necesitamos para andar cómodamente.

Esto lo conseguimos sin que haya una variedad cuasi infinita de tamaños y formas de calzado y lo conseguiremos en lo que se refiere a la nutrición saludable sin que haya un elevado número de recomendaciones.

Desde el punto de vista más técnico, la nutrigenómica se refiere a la ciencia que estudia cómo los alimentos que consumimos participan de manera directa o indirecta en cuándo,

cuánto y cómo nuestros genes se activan o desactivan. Sin embargo, bajo el cartel de, «nutrigenómica» se coloca a veces otra ciencia relacionada que conocemos como «nutrigenética» y que estudia las bases genéticas de porque un mismo alimento o forma de alimentarnos no afecta a todos por igual. Es decir, la nutrigenética investiga cómo las mutaciones en los genes hacen que cada uno de nosotros respondamos de manera diferente a la dieta. Ejemplos de ello están en el hecho de que unos engordan más que otros comiendo lo mismo, o a unas personas les sube el colesterol al consumir huevos o mantequilla y a otros no, o también cómo la sal sube la tensión en unas personas pero no en otras.

En resumen, la nutrigenómica nos informaría cómo los alimentos que consumimos contribuyen al funcionamiento de la «maquinaria» celular y por lo tanto de los órganos y del organismo; mientras que la nutrigenética nos informaría de cómo las diferencias de una «maquinaria» a otra (es decir nuestro genoma único) resulta en un efecto diferente de los mismos alimentos en diferentes individuos.

El potencial es claro. En su conjunto podremos usar estas disciplinas científicas para personalizar las recomendaciones nutricionales de una manera científicamente sólida y además con grandes posibilidades de alcanzar los objetivos de prevención de enfermedades y mantenimiento de la salud.

Esta comunicación o interacción entre nuestro genoma y nuestro entorno tiene lugar de una manera continua a lo largo de nuestra vida y va a definir la calidad de la misma. ¿Hasta qué punto en esa interacción prevalece la herencia genética, nuestro genoma, o nuestro entorno? Esto es algo para lo que no hay respuesta única. El que a alguien le alcance un rayo andando por el campo evidentemente mucho más «ambiental» que genético. Mientras que alguien padezca un tipo particular de hemofilia, tiene un origen predominantemente genético. Entre esos extremos están todo tipo de posibilidades y para las enfermedades más comunes, como la obesidad y las cardiovasculares, la balanza esta equilibrada en un 50 % ambiental y un 50 % genético. Pero además en cada etapa de nuestras vidas (bien sea crecimiento o mantenimiento), el papel de genes y alimentos (y el ambiente en general) va a variar en su relevancia relativa.

Los componentes de los alimentos son capaces, de una manera directa o indirecta, de activar o desactivar los genes, es decir de regular la expresión de los mismos. Si el equilibrio se rompe, bien sea por exceso o por defecto de los alimentos y de sus combinaciones, o bien sea por razones genéticas lo que ocurre es que el organismo entra en un estado de alta predisposición o riesgo de enfermedades y con el tiempo nuestra salud se vera afectada de muchas maneras, pero entre las más conocidas ya sabemos que están la obesidad, la diabetes, las cardiovasculares, y un largo etc.

En esta andadura de la nueva ciencia de la nutrición sabemos el camino recorrido, pero no sabemos lo que nos queda por andar. Nos engañaríamos si pensáramos que la meta está cerca. En estos momentos nos encontramos en un momento muy difícil del progreso, que es lo que hemos dado en llamar la nutrición personalizada basada en el genoma. Una individualidad que hemos reconocido y afrontado durante toda nuestra historia. Los antecesores de nuestros

médicos actuales ya practicaban una medicina personalizada basada en conocimientos en los que se mezclaban la fisiología con la experiencia, la magia y la religión. Lo que hemos aprendido en los últimos años es que las bases de la individualidad en riesgo de enfermedad y respuesta a los tratamientos se encuentran en nuestro genoma y además en la actualidad podemos identificar los genes implicados. Así que puede darse el caso de que personas que cuidan muchísimo su alimentación en realidad no lo necesiten tanto y viceversa, que personas que realmente necesitan cuidarse mucho no lo hagan en absoluto. Esto refuerza el concepto que hemos ido exponiendo anteriormente de que más allá de las directrices nutricionales de carácter general, se puedan y se deban dar unas recomendaciones más a la medida basados en el genoma. Una vez tengamos en nuestras manos el conocimiento suficiente para una personalización eficaz de las recomendaciones de salud basadas en el genoma, otras cuestiones alcanzarán relevancia más inmediata. ¿A quién se le deberá hacer un test genético? ¿En qué momento de la vida? ¿Quién lo haría? ¿Quién aleccionaría al individuo acerca de las pautas a seguir? ¿Cuándo estarían disponibles estos ensayos genéticos? ¿Cómo serían estas pruebas genéticas? Etc.

5. La dieta mediterránea y la nutrigenética

En la actualidad no tenemos respuesta todavía a muchas de estas preguntas y no tenemos la capacidad o los recursos de personalizar las dietas de la población en general. Por lo tanto, las recomendaciones tendrán que seguir siendo globales y cuidar nuestra alimentación y nuestra salud siguiendo las pautas marcadas por las instituciones y organismos relacionados con la salud que sean bien reconocidos, a pesar de que en el pasado algunas de esas recomendaciones no han sido precisamente las más adecuadas para conseguir los objetivos propuestos. Por lo tanto, en el próximo futuro, los avances de las investigaciones en nutrigenómica y nutrigenética no supondrán la desaparición de las recomendaciones generalizadas. Por ejemplo, la dieta mediterránea ha tenido un valor muy importante en el pasado y debe mantenerlo en el presente y proyectarse con fuerza hacia el futuro. Sus beneficios fueron propuestos hace décadas y se han ido demostrando con un mayor grado de evidencia hasta llegar a la actualidad del PREDIMED (Estruch, 2013). Sin embargo habrá casos en los que los hábitos tradicionales pueden no ser los más apropiadas o incluso tener connotaciones negativas, y es precisamente en esas situaciones en las que la nutrigenética será especialmente importante, ya que un individuo podría poner la mejor voluntad del mundo en adherirse a recomendaciones nutricionales aparentemente saludables, cuando en realidad podrían estar comprometiendo su salud. No sabemos qué tan extendido es este fenómeno, pero lo que sí sabemos es que ni lo bueno es bueno para todos, ni lo menos bueno es igualmente malo para todos. Un ejemplo extraído de PREDIMED ilustra la importancia de la personalización. Se trata de un SNP en el gen TCF7L2 (rs7903146, alelo mayor C y alelo menor T) (Corella, 2014). La variación en este gen ha sido consistentemente asociada con el riesgo de diabetes. Basados en esta premisa, analizamos los efectos de la adhe-

rencia a la dieta mediterránea en los participantes en el estudio cuando fueron enrolados en el mismo y a lo largo de la intervención nutricional sobre los factores de riesgo cardiovascular y sobre la incidencia de enfermedad. En estos análisis observamos que el genotipo TT estaba asociado con un riesgo mayor de ictus cuando la adherencia era baja. Sin embargo el exceso de riesgo genético asociado con el genotipo desaparecía si la adherencia era alta (Corella, 2013). Todavía más interesantes fueron los resultados de lo que ocurrió durante los casi cinco años de intervención con dieta mediterránea o con una dieta reducida en grasa (grupo control). En estos últimos sujetos, aquellos con el genotipo TT sufrieron de una mayor incidencia de ictus durante el estudio, mientras que aquellos en el grupo de dieta mediterránea permanecieron protegidos de la enfermedad a pesar de su genotipo de riesgo. Estos resultados constituyen un gran soporte al concepto de la nutrición personalizada.

6. Cuidado con los cantos de sirenas

Para aquellos deseosos de saber cuál es el estado actual de esas promesas de las que hemos hablado, he de comentar que ya existen muchos test genéticos en el mercado y estos vienen en todos los «sabores». Los hay que son relativamente fiables y aquellos que no están sustentados por la evidencia científica. Una de las maneras de reconocer uno que es más fiable de uno que no lo es consiste simplemente en examinar qué es lo que prometen. Si lo que un test ofrece es algo sensato y se lleva a cabo a través del consejo de un profesional de la salud bien cualificado, pues probablemente los beneficios serán más que los perjuicios. Pero atención a los test que se ofrecen directamente al consumidor, normalmente por internet, y que ofrecen resultados y soluciones milagrosos, más allá de la lógica. Como por ejemplo el perder cantidades de peso elevadas, en tiempos irrealistas, sin esfuerzo y con productos «únicos» y propietarios. Además todo ello basado genéticos y todo ello basado en un número reducido de genes de dudosa utilidad. Estos son los test que el consumidor debe evitar. Es lo que denominamos como «demasiado bueno para ser cierto». Esto no solo ocurre en la nutrición, hay otros test genéticos que te aseguran encontrar la pareja perfecta, o qué carreras deben estudiar tus hijos para tener éxito en la vida, o qué deporte practicar para llegar a ser olímpico, o perfumes individualizados basados en los genes. Aquí entramos en un terreno muy poco recomendable. Pero volviendo a la nutrición personalizada, la cantidad de genes analizados no es un sello de garantía total, pero aquellos que examinan más genes tienen el potencial de dar una información más precisa. Pero también depende de cómo se interpreten los genes analizados. En resumen, hay que tener mucha precaución con aquellos que se ofrecen directa y exclusivamente por internet y más todavía si ofrecen suplementos nutricionales específicos como parte del test. Son más de fiar aquellos que se llevan a cabo con la participación directa de un profesional de la salud y que den recomendaciones personalizadas de hábitos de vida, incluyendo por supuesto, pautas dietéticas apropiadas al genoma del individuo y a los objetivos que se quieren conseguir.

7. Retos de futuro

Sin embargo, ahora sabemos que el conocimiento de la variación genética no nos llevará a la meta sino al final de la etapa, ya que en este momento conocemos de nuevos retos como son la epigenética (Lillicrop, 2014) y la microbiota (Janssen, 2015). ¿Después? ¿Quién sabe?

Además de avanzar, no hemos de olvidar de la necesidad de solidificar, de asegurar el territorio ya descubierto. Debemos conseguir, que caminemos cómodamente y seguramente sobre él para que el progreso sea también mas seguro. Ello supone de vez en cuando el echar abajo mitos, falsas sendas que hemos ido abriendo en la investigación nutricional, como ha ocurrido también en otras áreas del conocimiento. Es decir, debemos incrementar la confianza de que las recomendaciones que hacemos hoy en día sean beneficiosas para el mayor número posible de individuos.

En resumen, las investigaciones en nutrigenómica y nutrigenética van por buen camino y cada vez disponemos de mejores «mapas» que nos revelan la dirección adecuada, en parte debido a que la tecnología genética está avanzado de una manera espectacular. Tanto es así que es posible que a un plazo relativamente corto, digamos 10 años, la secuenciación de los genomas es posible que se haya integrado en los esquemas habituales de la medicina y que se disponga desde el nacimiento de esa «identidad» genética que se utilizará, siempre dentro de la ética, para definir las predisposiciones, los riesgos, y la manera de «apuntalar» las zonas más débiles, es decir de hacer una prevención más eficaz.

No podemos acabar este camino por la nueva ciencia de la nutrición sin destacar que no estamos solos. Esto es algo evidente, compartimos el planeta con miles de millones de vecinos aunque a veces, y a pesar de las redes sociales, nos sintamos un poco solos. Pero no me refiero a la compañía que tenemos en nuestro alrededor sino a la que tenemos dentro de nosotros mismos. De hecho nuestro intestino sirve de morada a un número de células (bacterias) que es varias veces mayor que todas las presentes en lo que consideramos tradicionalmente como nuestro organismo. Esta relación entre nuestras células y las de la flora bacteriana que habita en nosotros ha sido también decisiva para hacernos lo que somos y cómo somos, incluyendo nuestro estado de salud y, de la misma manera que el genoma, la flora bacteriana es única en cada uno de nosotros (Zhang, 2015).

La comunicación entre ambas comunidades ha estado siempre allí y para «administrarla» existen millones de neuronas en nuestro sistema digestivo que coordinan y facilitan de la mejor manera posible que la relación sea de mutuo beneficio y bien coordinada. De hecho, se ha hablado en los últimos años de que el intestino es el segundo cerebro. Es evidente que tiene que haber una excelente comunicación entre el cerebro, el aparato digestivo y nuestra flora bacteriana. Nuestra salud dependerá de que todos los elementos actúen bien sincronizados.

Referencias bibliográficas

- BAWA, A. S. y ANILAKUMAR, K. R. (2013): «Genetically modified foods: safety, risks and public concerns-a review»; *J Food Sci Technol.* 50(6); pp. 1035-46.
- CORELLA, D. y ORDOVÁS, J. M. (2009): «Nutrigenomics in cardiovascular medicine»; *Circ Cardiovasc Genet.* 2(6); pp. 637-51.
- CORELLA, D.; CARRASCO, P.; SORLÍ, J. V.; ESTRUCH, R.; RICO-SANZ, J.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.; SALAS-SALVADÓ, J.; COVAS, M. I.; COLTELL, O.; ARÓS, F.; LAPETRA, J.; SERRA-MAJEM, L.; RUIZ-GUTIÉRREZ, V.; WARNBERG, J.; FIOL, M.; PINTÓ, X.; ORTEGA-AZORÍN, C.; MUÑOZ, M. A.; MARTÍNEZ, J. A.; GÓMEZ-GRACIA, E.; GONZÁLEZ, J. I.; ROS, E. y ORDOVÁS J. M. (2013): «Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population»; *Diabetes Care* 36(11); pp. 3803-11.
- CORELLA, D. y ORDOVÁS, J. M. (2014): «How does the Mediterranean diet promote cardiovascular health? Current progress toward molecular mechanisms: gene-diet interactions at the genomic, transcriptomic, and epigenomic levels provide novel insights into new mechanisms»; *Bioessays* 36(5); pp. 526-37.
- ESTRUCH, R.; ROS, E.; SALAS-SALVADÓ, J.; COVAS, M. I.; CORELLA, D.; ARÓS, F.; GÓMEZ-GRACIA, E.; RUIZ-GUTIÉRREZ, V.; FIOL, M.; LAPETRA, J.; LAMUELA-RAVENTOS, R. M.; SERRA-MAJEM, L.; PINTÓ, X.; BASORA, J.; MUÑOZ, M. A.; SORLÍ, J. V.; MARTÍNEZ, J. A.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. y PREDIMED STUDY INVESTIGATORS (2013): «Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet»; *N Engl J Med.* 368(14); pp. 1279-90.
- GERBAULT, P. (2013): «The onset of lactase persistence in Europe»; *Hum Hered.* 76(3-4); pp. 154-61.
- JANSSEN, A. W. y KERSTEN, S. (2015): «The role of the gut microbiota in metabolic health»; *EASEB J.* pii: fj.14-269514. [Epub ahead of print].
- LILLYCROP, K. A.; HOILE, S. P.; GRENFELL, L. y BURDGE, G. C. (2014): «DNA methylation, ageing and the influence of early life nutrition»; *Proc Nutr Soc.* 73(3); pp. 413-21.
- MANGANO, V. D. y MODIANO, D. (2014): «An evolutionary perspective of how infection drives human genome diversity: the case of malaria»; *Curr Opin Immunol* 30; pp. 39-47.
- MOREY, M.; FERNÁNDEZ-MARMIESSE, A.; CASTIÑEIRAS, D.; FRAGA, J. M.; COUCE, M. L. y COCHO, J. A. (2013): «A glimpse into past, present, and future DNA sequencing»; *Mol Genet Metab.* 110(1-2); pp. 3-24.
- NAIDOO, N.; PAWITAN, Y.; SOONG, R.; COOPER, D. N. y KU, C. S. (2011): «Human genetics and genomics a decade after the release of the draft sequence of the human genome»; *Hum Genomics* (6); pp. 577-622.

- ORDOVÁS, J. M. y CORELLA, D. (2004): «Nutritional genomics»; *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 5; pp. 71-118.
- SAZZINI, M.; SARNO, S. y LUISELLI, D. (2014): «The Mediterranean Human Population: An Anthropological Genetics Perspective»; en GOFFREDO, S. y DUBINSKY, Z., eds: *The Mediterranean Sea Its history and present challenges*. Springer Dordrecht Heidelberg New York, London; pp: 529-552.
- SELLAYAH, D.; CAGAMPANG, F. R. y COX, R. D. (2014): «On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis»; *Endocrinology* 155(5); pp: 1573-88.
- SMITH, C. E. y ORDOVÁS J. M. (2012): «Update on perilipin polymorphisms and obesity»; *Nutr Rev.* 70(10); pp: 611-21.
- TURNER, B. L. y THOMPSON, A. L. (2013) «Beyond the Paleolithic prescription: incorporating diversity and flexibility in the study of human diet evolution»; *Nutr Rev.* 71(8); pp: 501-10.
- WILSON, B. J. y NICHOLLS, S. G. (2015): «The Human Genome Project, and recent advances in personalized genomics»; *Risk Manag Health Policy* (8); pp. 9-20.
- ZHANG, Y. J.; LI, S.; GAN, R. Y.; ZHOU, T.; XU, D. P. y LI, H. B. (2015): «Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases»; *Int J Mol Sci.* 16(4); pp. 7493-7519.