

INTRODUCCION A LA NUTRIGENOMICA

¹Carlos Romero Martín

Tutores: Carlos de Blas Beorlegui y Nuria Nicodemus Martín

Departamento Producción Animal, E.T.S.I. Agrónomos U.P.M.

¹Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos Universidad Politécnica de Madrid

A lo largo de 8000 años, desde la domesticación de los animales, el hombre ha ido desarrollando modelos ganaderos que, basados en un manejo y en una alimentación dados, le han permitido sacar el mayor provecho posible, en una zona concreta, de ciertas especies. Sin embargo, ha sido en las últimas décadas, en los países más desarrollados, donde se ha puesto un especial interés en perfeccionar sistemas de explotación cada vez más intensivos que, optimizando los recursos, logran alcanzar altísimos niveles productivos. Con el fin de incrementar la productividad de los animales, los investigadores se han basado en la siguiente ecuación:

Fenotipo = Genotipo + Ambiente

Mediante modificaciones en el ambiente (alimentación, manejo, instalaciones, condiciones de temperatura, humedad, viento, etc...), se pretendía ver el efecto de éstas sobre el fenotipo es decir sobre la producción, en nuestro caso, kilogramos de leche o huevos puestos. No obstante, operando de este modo, se comete inevitablemente un error. No todos los animales reaccionan de la misma manera ante un determinado alimento debido en gran parte a su particular dotación genética. En efecto, como nos indica la ecuación, el genotipo tiene una repercusión directa sobre el fenotipo. Aunque pequeñas, las diferencias en el acervo genético entre animales de una misma raza, y aún más entre animales de la misma especie pero de distinta raza, hacen que las condiciones ambientales o la composición del alimento no influyan de forma idéntica sobre la producción de los animales.

Llegados a este punto caben dos posibilidades para mitigar la variabilidad fenotípica debida al genotipo:

1º/ Tender hacia el mismo genotipo en todos los animales de la explotación. Ya sea uniformando lo más posible cada raza o bien recurriendo a la clonación de animales.

2º/ Establecer un conocimiento más exhaustivo del genoma para poder concebir una alimentación por grupos genéticamente homogéneos o bien una alimentación por individuo.

A raíz de esta segunda premisa, surge la Nutrigenómica.

A/ ¿Qué es la Nutrigenómica?

En los últimos años, se ha producido un importante desarrollo de ciencias como la Genómica (referida al ADN), la Transcriptómica (referida al ARN), la Proteómica (proteínas) y la Metabolómica (metabolitos), las cuales son integradas de forma conjunta por la Biología de Sistemas a través de la Bioinformática.

Aunque especialmente centrada en la nutrición humana, la Nutrigenómica es una nueva ciencia que nace como resultado de la aplicación de los métodos de trabajo de la Genómica a la Nutrición. En concreto, aúna los avances de la Genómica (identificación y efectos de los genes), la Proteómica (efectos de los genes sobre las proteínas) y de la Metabolómica (efectos de los genes sobre los metabolitos), con los de la Nutrición convencional. Sus primeros logros han sido una mayor comprensión de las repercusiones de la nutrición sobre los procesos de utilización y vías metabólicas seguidas por los nutrientes y sobre el control homeostático del organismo (Caja y Medrano, 2006).

La Nutrigenómica es, por tanto, una ciencia que busca dotar de una explicación molecular al modo en que los productos químicos ingeridos por la dieta pueden alterar el estado normal de la salud, modificando lo dictaminado por la información genética.

B/ Objetivo de la Nutrigenómica

La Nutrigenómica tiene como objetivo final la adaptación de la nutrición al perfil genético de los individuos para así optimizar su salud y mejorar la eficacia de los procesos fisiológicos normales (Müller y Kersten, 2003). Esto lleva al concepto de alimentación individualizada y al diseño de nuevos alimentos, tal y como ya actualmente ocurre en el caso de la Farmacogenómica, que ha llevado a la aplicación de los medicamentos a medida de diseño. Su aplicación ha abierto grandes expectativas en la producción de leche.

C/ Postulados de la Nutrigenómica

Bajo ciertas circunstancias y en algunos individuos, la dieta puede ser un factor de riesgo serio para desarrollar ciertas enfermedades.

Componentes moleculares de la dieta pueden actuar en el genoma humano, tanto directa como indirectamente alterando la estructura genética o su expresión.

El grado en el que la dieta influye en el equilibrio entre salud y enfermedad dependerá de la estructura genética individual.

Algunos genes regulados por la dieta son propensos a jugar un papel en el establecimiento, incidencia y progresión de las enfermedades crónicas.

La intervención nutricional basada en el conocimiento de los requerimientos nutricionales, estado nutricional y genotipo (información genética que se expresa) puede ser utilizada para prevenir, mitigar o curar enfermedades crónicas.

D/ Genómica

A mediados de Agosto de este año, la institución pública de investigación australiana CSIRO (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation) anunció la obtención de la secuencia más completa hasta ahora de la especie *Bos taurus*. La secuencia contiene 2 900 millones de pares de bases y es un tercio mayor que las secuencias del genoma vacuno existentes hasta la fecha. El proyecto se inició en 2003 con la raza Hereford, habiéndose hallado posteriormente la secuencia de las razas Holstein, Limousine, Jersey, Roja Noruega y Braham para detectar las diferencias genéticas entre las mismas.

De este hallazgo, cabe destacar la descripción de una serie de genes que pueden resultar interesantes en la producción bovina:

Gen de la caseína α_{s1} (alelos A,B,C,E,F,O)

Gen de la caseína k (alelos A,B)

Gen Ob (alelos Ob y ob): gen de la leptina

Gen receptor de leptina LepR

Gen b1-AR: lipólisis y proliferación de adipocitos marrones

Gen HSL: lipólisis

Gen α 2-AR: efecto anti-lipolítico

Gen Dgat: síntesis de triglicéridos

Gen LPL: hidrólisis de triglicéridos en lipoproteínas

Gen GLUT4: transporte de glucosa

Gen PPAR α : activación de enzimas para el catabolismo hepático de ácidos grasos

Gen IR: receptor de insulina

Gen calpaína II (alelos CAPN2^A y CAPN2^B): terneza de la carne

Respecto a este último gen, cabe destacar que la variante alélica CAPN2^A es la que confiere una mayor terneza a la carne y que, de las razas estudiadas, la que presenta una mayor frecuencia de este alelo es la raza Hereford (0,8667) mientras que los cebúes destacan por la escasa presencia del alelo en su dotación genética (0,0834).

E/ Nutrición

Paralelamente a estos descubrimientos genéticos, en estos últimos años, se ha comprobado que los principios inmediatos que componen los alimentos presentan un notable interés más allá de su valor estrictamente nutricional.

Sirvan de ejemplo:

- **Ácidos grasos.** Los PUFA pueden activar el catabolismo hepático de ácidos grasos, inhibir la lipogénesis hepática y activar la expresión de proteínas desacoplantes, siendo de especial interés los isómeros de CLA. También se han descrito efectos de alimentos ricos en ácidos grasos de cadena media (laúrico) activando la termogénesis.
- **Isoprenoides.** En particular los relacionados con la vitamina A activan la expresión de proteínas desacoplantes y favorecen la movilización de las reservas grasas en modelos animales.
- **Carbohidratos.** El ratio glucosa/fructosa de los alimentos puede ser un factor con impacto sobre el sistema insulínico y de regulación del peso corporal.

- **Minerales.** A destacar diferentes estudios que sugieren un efecto anti-obesidad del calcio de la dieta.
- **Proteínas y aminoácidos.** Se han descrito efectos específicos del triptófano y los aminoácidos aromáticos, y la posible importancia reguladora de los aminoácidos ramificados, y de la arginina e histidina, en el control del peso corporal, así como efectos saciantes de determinados péptidos de bajo peso molecular.

F/ Alimento Funcional

De lo visto anteriormente resulta que en determinadas circunstancias el valor nutritivo de los alimentos cede parte de su protagonismo a los efectos beneficiosos o dañinos de sus constituyentes sobre la salud del animal e incluso de la persona que consuma la producción de éste último (carne, leche, huevos,...).

Esta revisión del concepto de alimento nos lleva a definir el alimento funcional.

Un alimento funcional es aquel que, más allá de lo que actualmente se entiende como su valor nutritivo tradicional, afecta específica y positivamente una o más funciones diana del organismo, contribuyendo al mantenimiento del estado de salud y bienestar y/o a la reducción del riesgo de padecer una determinada enfermedad a largo plazo (Palou, 2006).

No hay que olvidar que un alimento funcional debe seguir siendo un alimento y sus efectos deben producirse con las cantidades habituales presentes en una dieta. La efectividad de estos alimentos debe ser convenientemente establecida y su consumo no debe comprometer los hábitos alimentarios saludables y, en todo caso, es condición necesaria que la seguridad para el conjunto de la población esté garantizada (Palou, 2004). Existe, por tanto, no sólo la necesidad de garantizar su seguridad sino también su eficacia antes de ser comercializados para evitar confusiones y fraudes con los llamados alimentos “enriquecidos, naturales, light o saludables”.

G/ Ejemplos

Como curiosidad, cabe citar algunos casos que ponen de manifiesto el interés creciente en los países desarrollados por la Nutrigenómica tanto en el caso de los humanos como de los animales.

Según el Hospital Universitario de Animales Pequeños de Liverpool, más de un 20% de los perros adultos sufren artritis. Los científicos han sido capaces de dar con el gen de la artritis en los perros y pueden tratar la enfermedad con una nueva fórmula basada en la nutrigenómica. Se trata de un producto que contiene el ácido graso poliinsaturado omega-3 EPA. El EPA ha demostrado poder alterar la actividad de una enzima responsable de la degeneración del cartílago. Una dieta enriquecida en EPA ayuda a mejorar la movilidad y la salud articular en los perros.

Recientemente se ha descrito, aunque basándose en la teoría de Davis y Brown (1967), que los ácidos grasos trans-C18:1 y trans-10,cis-12 CLA tienen una potente acción inhibitoria de la síntesis de grasa en la glándula mamaria.

Otro ejemplo curioso de cómo el efecto combinado de la genética y la nutrición convencional puede afectar al fenotipo (producción del animal) se encuentra en las ponedoras. Las gallinas de estirpes ligeras son capaces de sintetizar la enzima trimetilamina oxidasa necesaria para romper la trimetilamina, procedente de la sinapina (éster de ácido sinápico y colina) y que se halla en la harina de colza. En cambio, las gallinas semipesadas carecen de dicha enzima con lo que no destruyen la trimetilamina y ésta acaba apareciendo en los huevos, dando un desagradable sabor a pescado (Lázaro, 2006). Éste es un claro ejemplo de cómo una diferencia genética entre animales puede restringir el uso de ciertas materias primas.

En lo referente al hombre, las referencias son muchos más numerosas puesto que se ha investigado mucho más en torno a la nutrigenómica que en el ganado. Datos extraídos del conocido “proyecto genoma” han revelado variaciones genéticas interindividuales del 1%o en el número de pares de bases de los cromosomas. Estas diferencias son suficientes para predisponer o no al desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, según estudios realizados en Estados Unidos, la población afroamericana tiene un 60% más de riesgo de desarrollar cáncer

de próstata, con una mortalidad de 2 a 3 veces mayor. También se ha podido comprobar como las ventajas del té verde frente a determinadas enfermedades varían mucho de una persona a otra. Asimismo, el efecto de ingerir alimentos excesivamente tostados no es igual en individuos japoneses que en personas de origen caucásico ya que los primeros son marcadamente más propensos que los segundos a padecer cáncer de estómago. Del mismo modo, la dotación genética parece ser la explicación a una pregunta secular: ¿por qué algunas personas no consiguen adelgazar a pesar de someterse a estrictas dietas durante un tiempo prolongado?

Por último, un caso extremo de la utilidad de la genómica es la obtención de productos de interés en la salud humana a partir de animales modificados genéticamente. Este es el caso de las cabras en cuyo ADN ha sido incluido el gen de la antitrombina humana. La antitrombina se produce de forma natural en el hombre y se encarga de descomponer los coágulos de sangre. Sin embargo, ciertas personas carecen de dicho gen y deben recurrir a la antitrombina en forma de medicamentos derivados del plasma sanguíneo. Estas cabras producen en la leche dicha antitrombina pudiéndose después destinar al consumo humano tras un proceso de filtración y aislamiento. El principal interés de usar las cabras como fuente de la antitrombina estriba en que cada hembra puede producir en un año una cantidad de antitrombina equivalente a 90 000 muestras de sangre. Otro claro ejemplo de lo que ha recibido el nombre de “Pharming” es la producción de la Hormona del crecimiento o somatotropina humana en la leche de vaca. Al igual que con las cabras, científicos argentinos han obtenido desde 1997 una línea de vacas lecheras de raza Jersey clonadas con el gen de la GH humana. Según los cálculos de estos investigadores basta con la leche de una vaca para satisfacer las necesidades de los 1500 niños argentinos con retrasos en el crecimiento.

H/ Conclusión

La nutrigenómica anuncia un nuevo camino en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas evitando la cirugía y los efectos secundarios de muchos medicamentos. No obstante, la nutrigenómica se halla aún en un nivel ciertamente incipiente, aunque haya demostrado ya grandes logros en aspectos relacionados con la salud humana, en el sector de la alimentación animal. Descubrimientos genéticos como la secuenciación completa del mapa genético de las especies animales de interés ganadero irán ofreciendo oportunidades que habrá que saber aprovechar con un trabajo paralelo en la identificación y

conocimiento exhaustivo de las aplicaciones de los componentes de las actuales materias primas. Frente a la expectativa surgida en torno a esta nueva ciencia, deben quedar claros, sin embargo, ciertos aspectos: asegurar al consumidor o al ganadero que el alimento funcional que adquiere es realmente eficaz, que el compuesto de encomiable interés hallado en algún alimento debe dar la respuesta deseada dentro de un nivel lógico de inclusión de ese alimento en la dieta del animal o de la persona y que, para la mayoría de los individuos, el concepto de dieta permanecerá igual puesto que esta nueva tecnología será útil para individuos que respondan mal ante dietas o recomendaciones nutricionales generales.

I/ Bibliografía

- Caja, G. y Medrano, J.F. (2006) En: *XXII Curso de Especialización FEDNA*. pp 191-201.
- Lázaro, R. (2006) *Apuntes de Zootecnia II ETSIA UPM*
- Müller, M. y Kersten, S. (2003) *Nat. Rev. Genet.* 4: 315-322.
- Palou, A., Bonet, M.L., Picó, C. y Rodríguez, A. M. (2004) *Nutrigenómica y obesidad. Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*. Vol 48: 36-48.
- Palou, A., Pérez, L., Picó, C. y Bonet, M.L. (2006) “*Perspectivas en alimentación funcional en la era post-Genómica: de la Nutrigenómica a la Nutrición personalizada*”. Seminario sobre Nuevos Alimentos. Fundación Duques de Soria.

www.axxon.com.ar

www.campusred.net/campusalud/info/info_reportajes.asp?idr=68

www.prnewswire.co.uk

www.sciencedaily.com