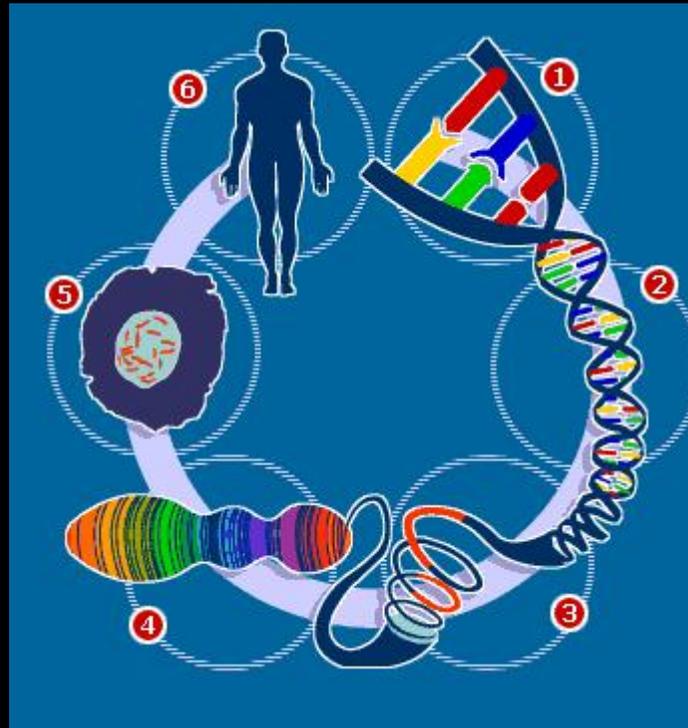
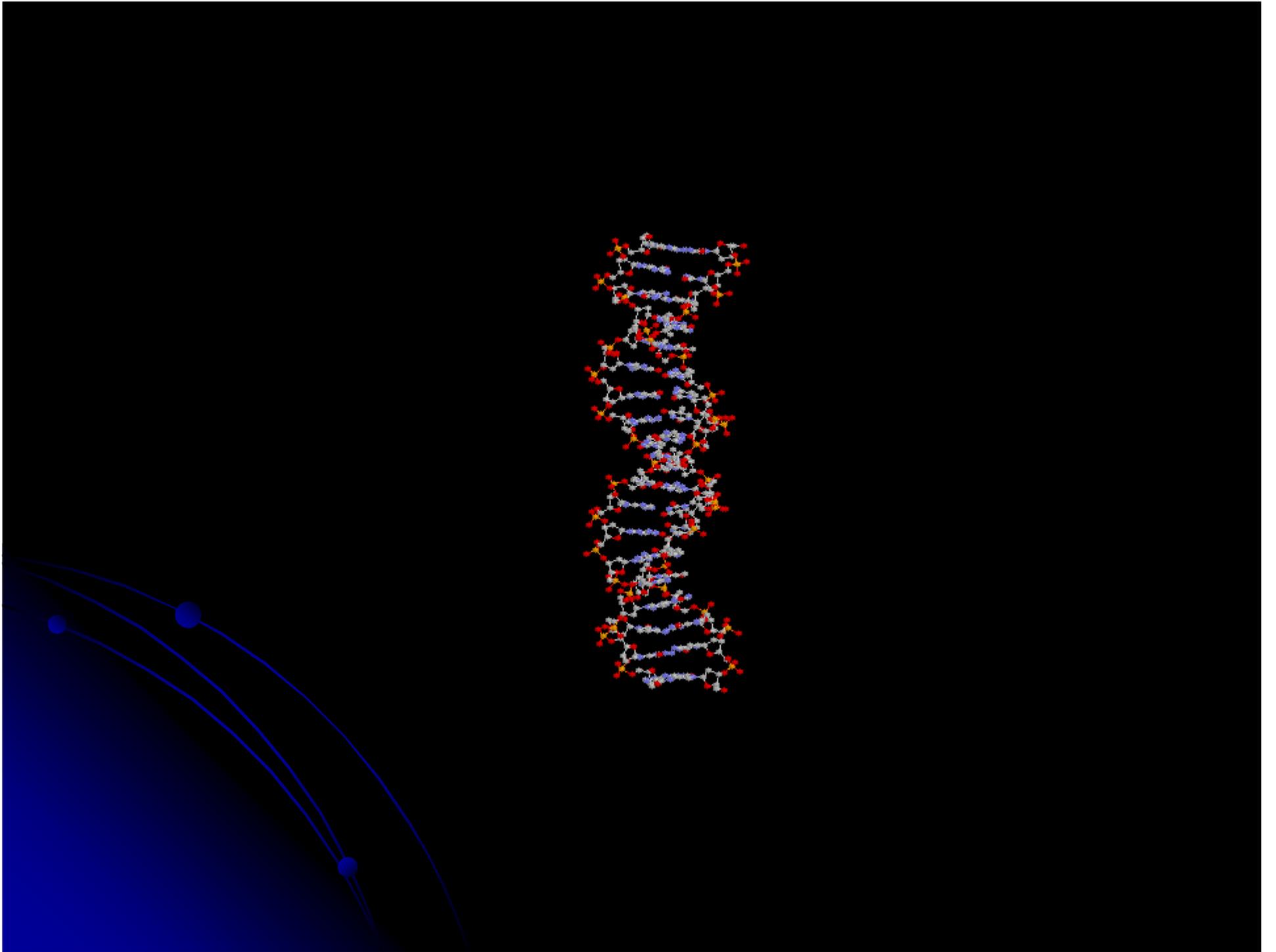
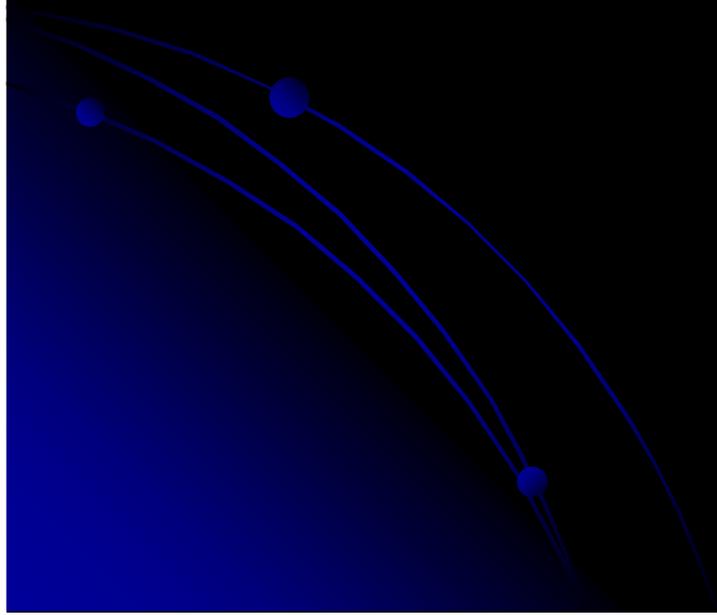
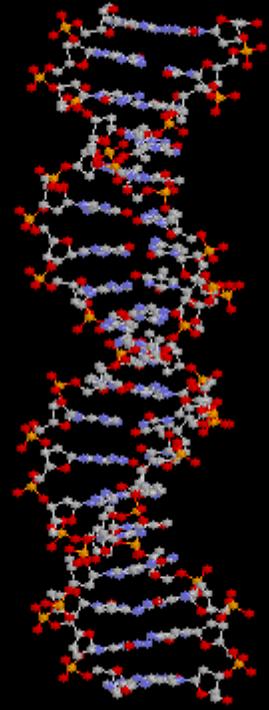


NUTRIGENÓMICA Y OBESIDAD



DR. EDUARDO DÍAZ LEYTON



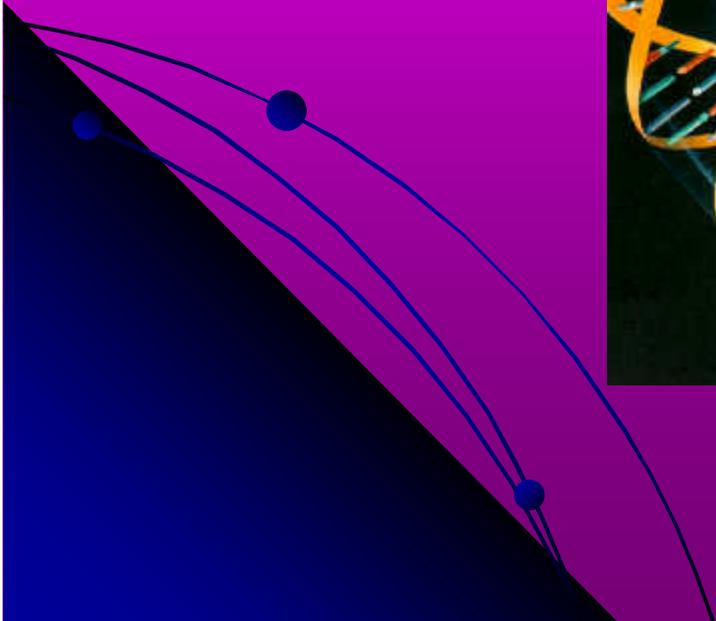
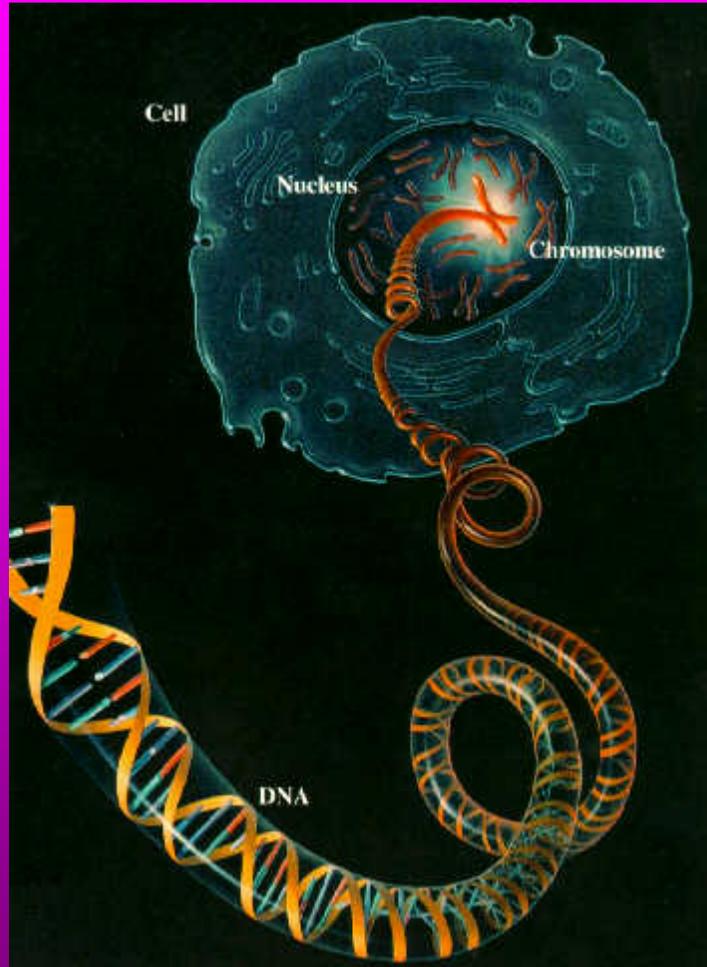


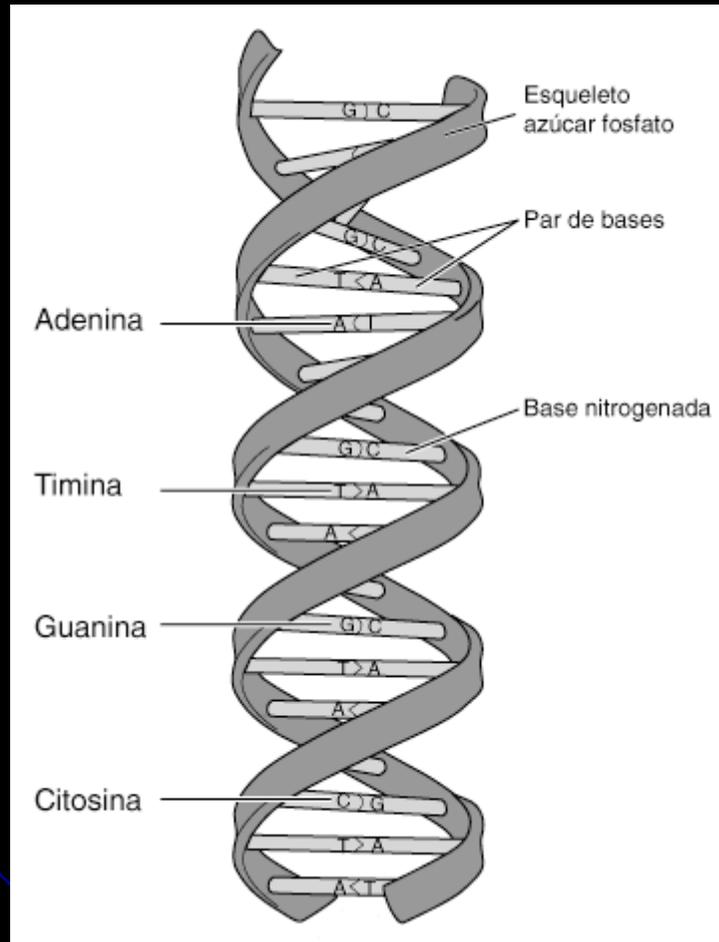
Nutrigenómica

- Disciplina que estudia interacción entre genes y nutrientes
 - Nace de la integración de la Biología Molecular en la investigación nutricional tradicional
- 

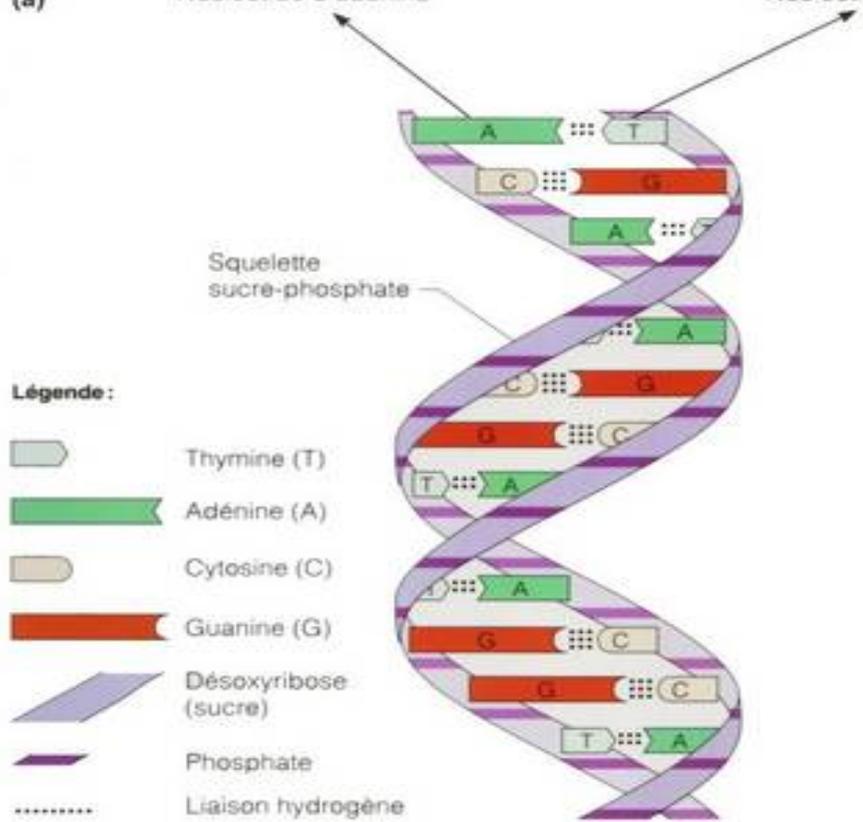
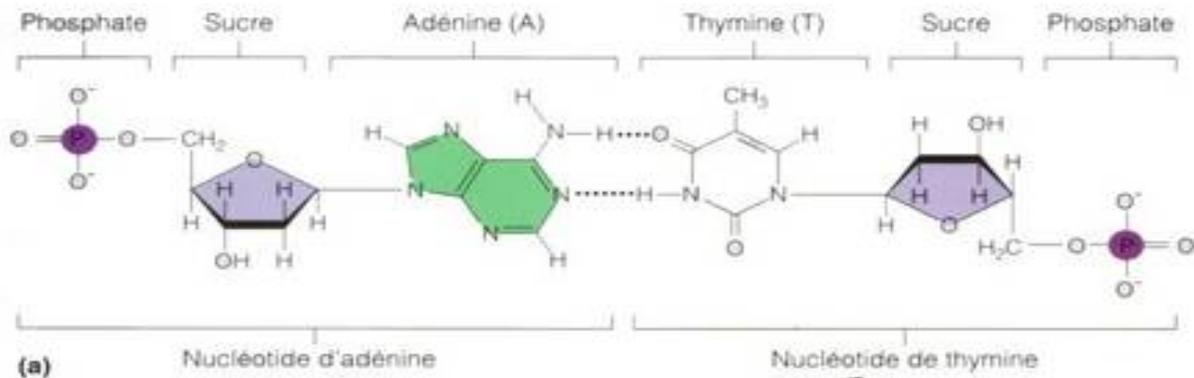
El conocimiento de la variabilidad de los genes relacionados con las enfermedades es fundamental para explicar la respuesta fenotípica de cada individuo a la alimentación

La Nutrigenómica establece las bases que orientan al diseño de “dietas” personalizadas para una mejor **Prevención y tratamiento**





Una persona
difiere de otra
en su secuencia
de ADN cada
1200 bases:
responsable de
las variaciones
fenotípicas
interindividuales



Una persona difiere de otra en su secuencia de ADN cada 1200 bases

DEFINICIÓN

NUTRIGENÓMICA:

Estudia las bases moleculares de la interacción entre los componentes de la dieta (nutrientes y fitoquímicos), sobre la transcripción, traducción y metabolismo

El estudio del genoma humano ha alcanzado grandes avances en la interrelación entre la susceptibilidad genética individual y los factores ambientales, en especial los alimentos

NUTRIGENÓMICA

EL AMBIENTE MODULA LA EXPRESION

DE NUESTROS GENES

MAPAS GENÉTICOS DE OBESIDAD

GEN – NUTRIENTE = ENFERMEDAD

(Fenilketonuria, galactosemia)

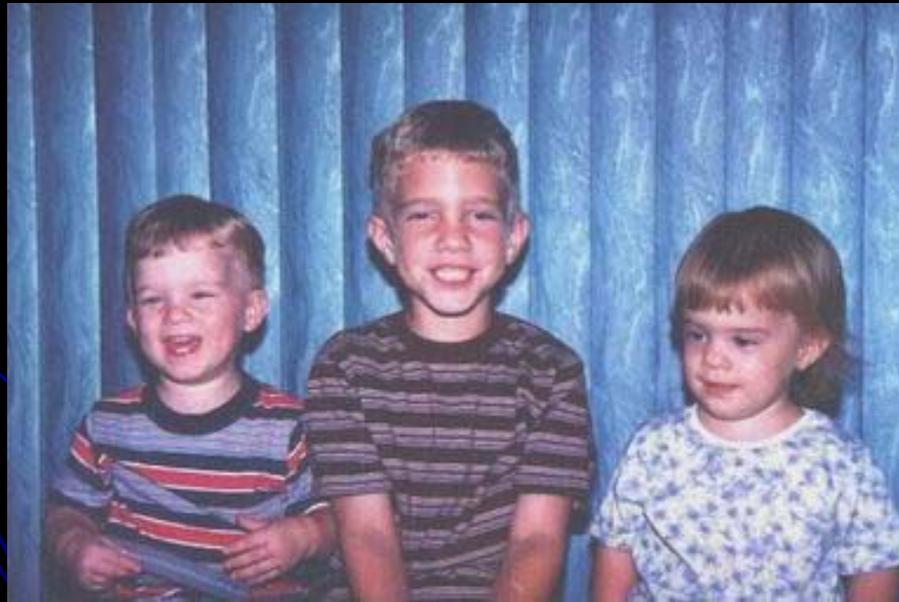


Fenilketonuria



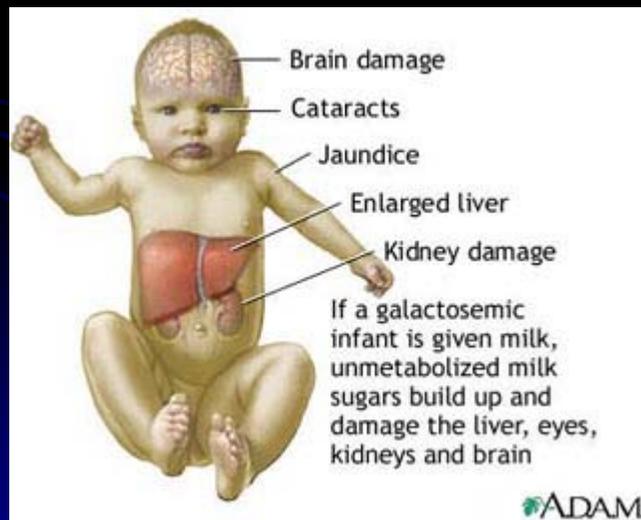
Fenilketonuria

Déficit de fenilalanina hidroxilasa: Retardo mental severo, olor a ratón (ácido fenilacético)



Galactosemia

Déficit de galactosa 1 fosfatouridiltransferasa

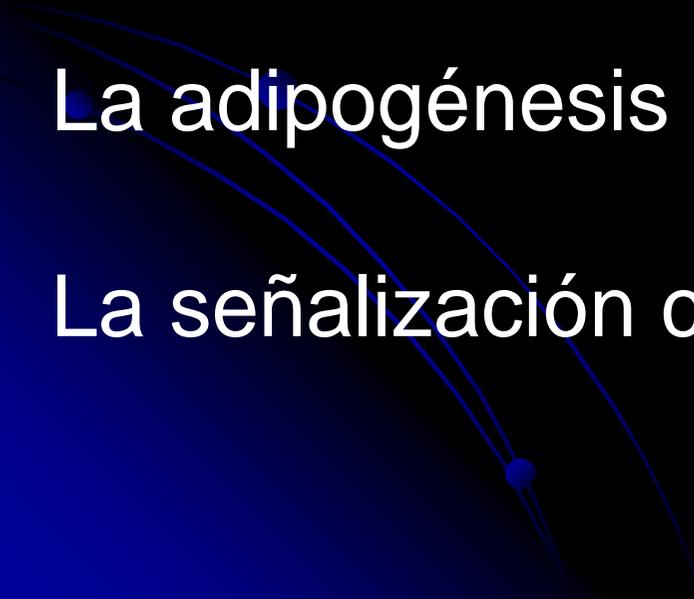


Existen más de 600 genes involucrados en la obesidad, principalmente en los cromosomas 4 – 10 – 20 y el mayor número de estudios son los relacionados con:

El metabolismo energético

La adipogénesis

La señalización celular



NUTRIGENOMICA

Se refiere al accionar de los nutrientes sobre la regulación de la expresión genética .- La nutrición puede modular la expresión de los genes



NUTRIGENETICA

Se refiere a la respuesta de la estructura genética particular del individuo a ciertos nutrientes



TRÍADA LETAL:

DIETA LIPIDOS CORAZON

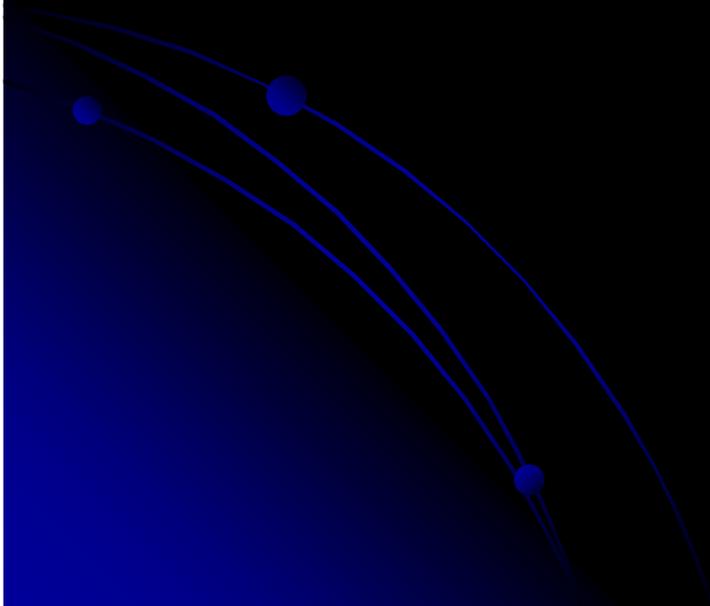
A.Keys . U. de Minnessota

SE HA EXTENDIDO

A TODOS LOS NUTRIENTES

PREVENCIÓN E CV

2015: 20.000.000 DE MUERTES
(OMS)



La prevalencia de obesidad y de enfermedades cardiovasculares se encuentra en estrecha relación con la alimentación. Ej.:

Grasas poliinsaturadas: <10 % ingesta diaria

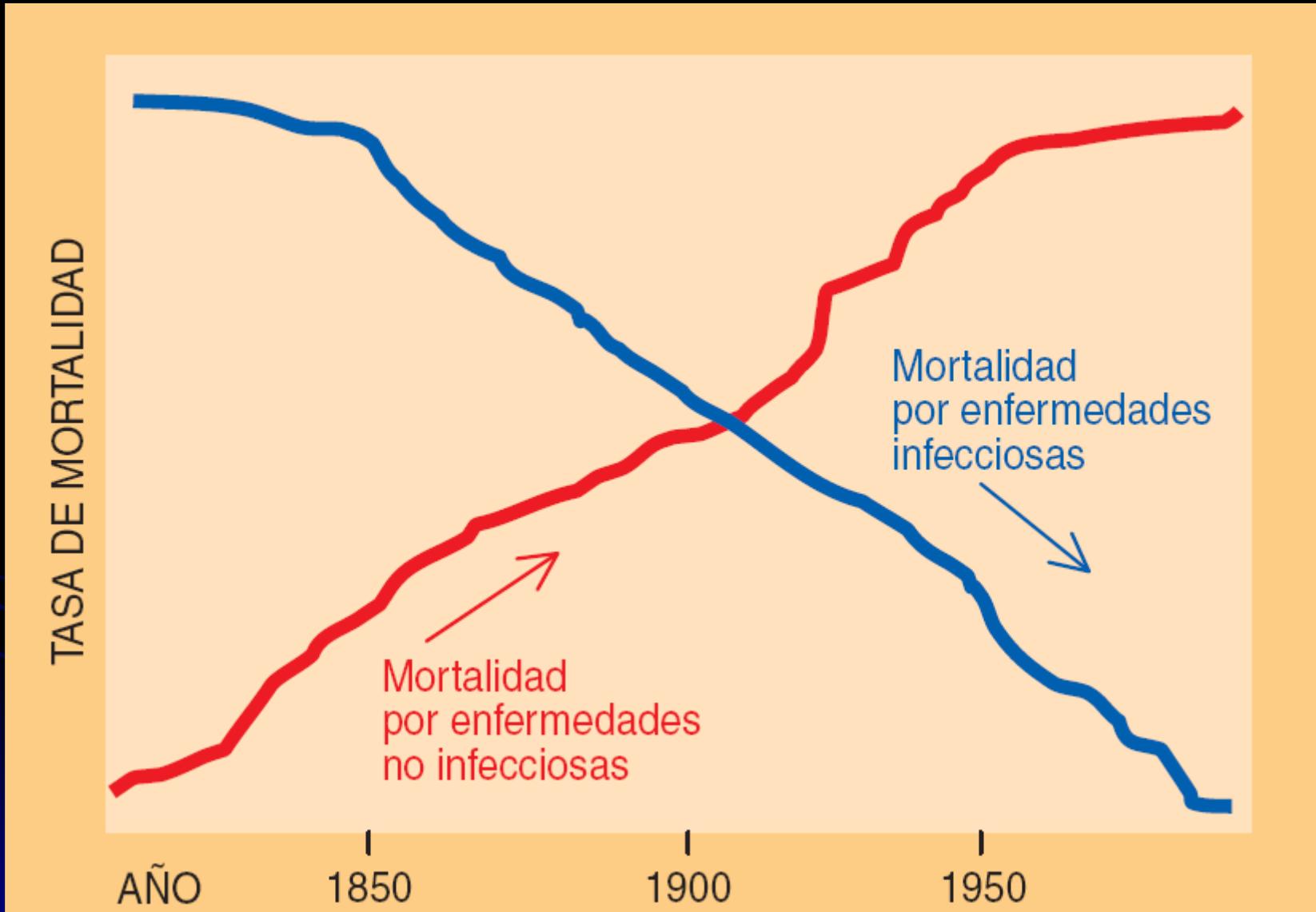
Actualmente : Recomendación es Individual
Depende en grado sumo de la
susceptibilidad genética individual

Transición Epidemiológica:

Es el cambio en las principales causas de mortalidad
Cambian según la realidad socioeconómica
Ligada al estilo de vida y al poder adquisitivo

Transición Nutricional :

Es el cambio en la alimentación que se produce con los
cambios del poder adquisitivo que llevan a una dieta
más opulenta , hipercalórica



NUTRIGENÓMICA Y ENFERMEDAD

FENOTIPOS FINALES:

Corresponden al propio evento en sí mismo:
infarto, obesidad, diabetes

FENOTIPOS INTERMEDIOS:

Corresponden al valor de indicadores, marcadores o factores relacionados con la enfermedad, que se manifiestan **antes** que el propio evento. Entregan información para la **PREVENCIÓN**

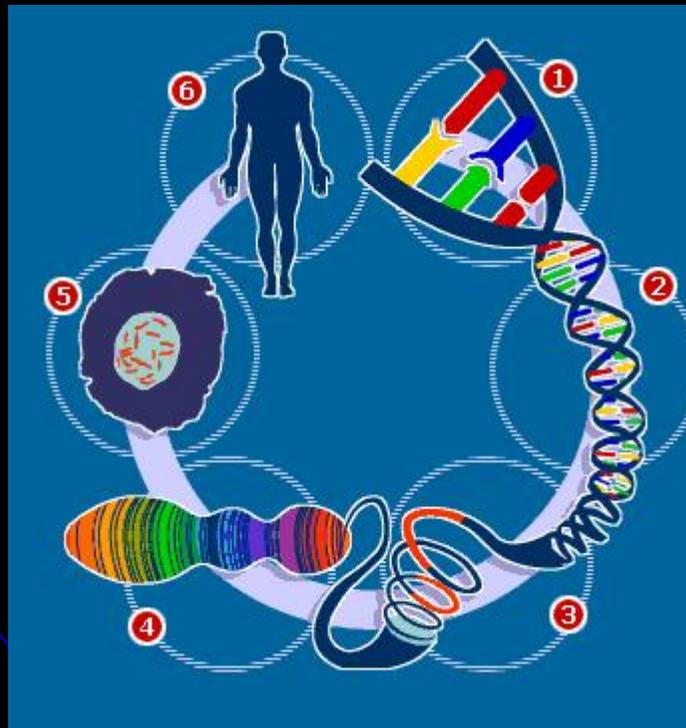
FENOTIPOS INTERMEDIOS:

Medidas antropométricas :

Peso, Talla, Índice Cintura, % Masa Grasa,
Presión Arterial

Colesterol total, HDL, LDL, Glicemia, Insulina,
Homocisteína, PCR y marcadores inflamatorios,
marcadores de estrés oxidativo, de coagulación y
disfunción endotelial

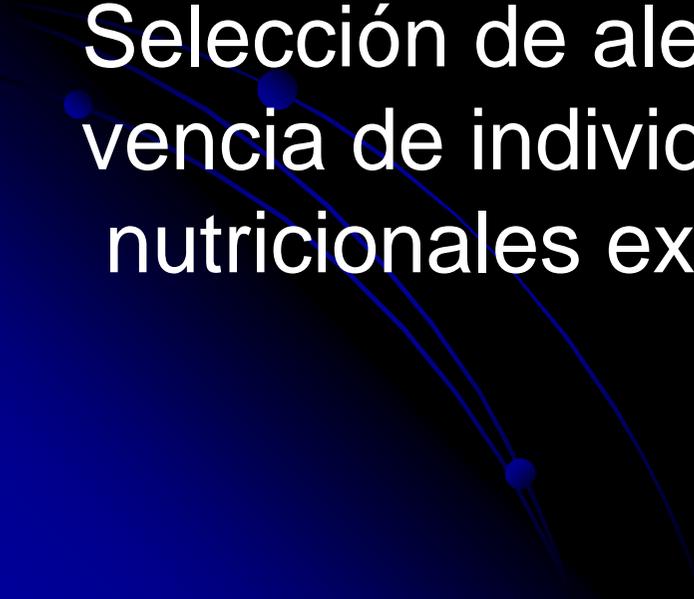
EVOLUCIÓN HUMANA



EVOLUCIÓN HUMANA

Es el resultado de millones de años de evolución biológica codificada en los genes por múltiples mecanismos adaptativos

Selección de alelos que favorecen la supervivencia de individuos en las condiciones nutricionales existentes en cada momento



Dotación genética humana tiene gran eficiencia en acumulación de grasa en períodos de abundancia = enorme facilidad para engordar

Favoreció la supervivencia en períodos de escasez permanente con alta necesidad de esfuerzo físico para conseguir alimentos

- La etapa preagrícola fue fundamental en el desarrollo del genoma humano
- Gran diversidad de prevalencias de las variantes génicas

Genotipo ahorrador:

Poseen variantes genéticas más ahorradoras de energía y que sobreviven con cantidades mínimas de nutrientes (James Neel . U de Minnessota, 1962)

En época de abundancia pierde armonía con el ambiente y se hacen dañinos:Obesidad,DM

Explica porqué unas personas comen mucho y no engordan(¡¡RAZA MALDITA!!)

Fenotipo ahorrador:

En condiciones de desnutrición fetal y recién nacido, es el resultado de varias estrategias y cambios metabólicos que maximizan las oportunidades de desarrollo postnatal en épocas de escasez, pero en etapa de una nutrición adecuada por tiempo prolongado aumenta el riesgo de obesidad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia (D.J.Barker y C.N.Hales, Hospital Addenbrooke, Cambridge, 1992)

Ej.: Asia, Holanda

PROGRAMADOS GENÉTICAMENTE

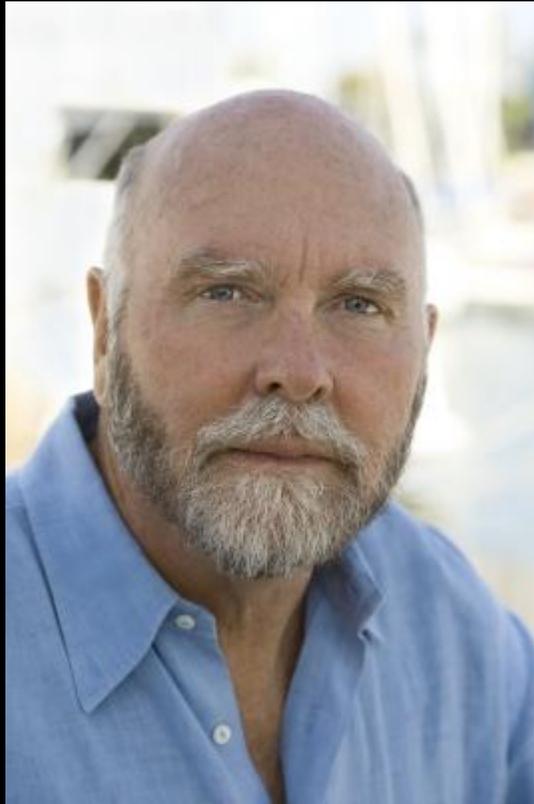
PARA PROTEGERNOS DE LA ESCASEZ ,

PERO NO DE LA ABUNDANCIA



**UNA MISMA ALIMENTACIÓN
EJERCE EFECTOS DISTINTOS
EN LAS DIFERENTES PERSONAS**



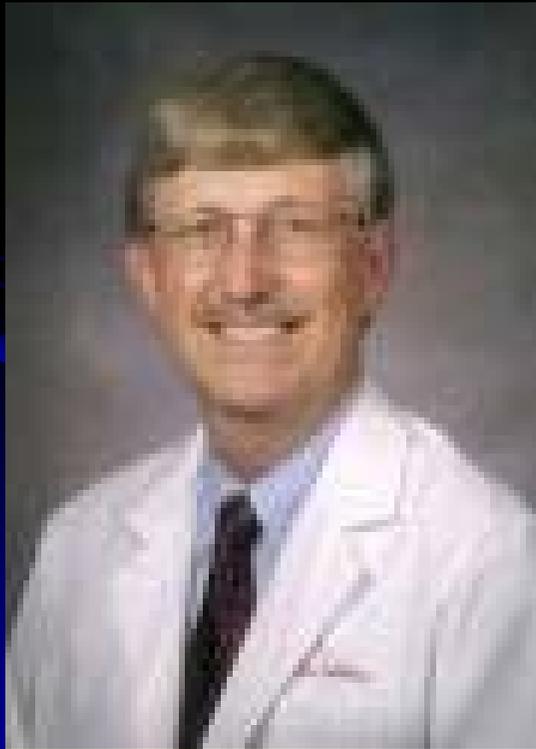


CRAIG VENTER:

Obtiene el primer
ADN completo
artificial de una
especie libre:

Mycoplasma genitalium

Proyecto Genoma Humano: Francis Collins





Interacción Gen Ambiente

Hipercolesterolemia Familiar

Trastorno monogénico del gen que codifica el receptor de LDL

Louis Rene Lecanou 1829 colesterol en yema de huevo

1838 colesterol en sangre humana (U.de París)

J.Vogel 1847 colesterol en placas de ateroma en cadáver

Anitschkow y Chaladow 1913 San Petersburgo placas de
grasa en conejos

J.W Gofman 1950. U de California, Berkeley separación de
lipoproteínas plasmáticas , relación con dieta y enfermedad c.v.

Estudio Framingham 1948 Massachusetts:“factor de riesgo c.v.”

A.Keys y Fco. Grande Covian 1965 Tríada dieta,lípidos,corazon
Estudio de los siete Países

Variantes de un mismo Gen

Las variantes de un mismo gen más estudiadas son los polimorfismos de un solo nucleótido NSP:

Los Polimorfismos son lugares del ADN donde frecuentemente difieren las secuencias en distintos individuos (1 % de la población al menos)

Descritas mas de 10.000.000 en genoma humano

Son mecanismos de adaptación al entorno de la evolución humana y condicionan la diversidad poblacional

Variación 677C>T de gen 5-10 MTHFR

Interacciones entre genes y nutrientes

Gen	Nutriente	Ejemplo
Variación genética (SNP)	Condicionamiento de una necesidad particular	Homocigosis C677T MTHFR: incremento de las necesidades de folatos
Modificación aguda de la expresión génica	Interacción directa	PPARs y ácidos grasos poliinsaturados
Modificación crónica de la expresión génica	Regulación epigenética	Modificaciones nutricionales en periodos críticos del desarrollo

SNP: single nucleotide polymorphism.

MTHFR: 5, 10-metilentetrahidrofolato reductasa.

PPARs: peroxisome proliferator-activated receptors.

Genómica Funcional:

Está constituida por la Transcriptómica , la Proteómica y la Metabolómica

Epistasia

• Interacción gen - gen



Transcriptoma:

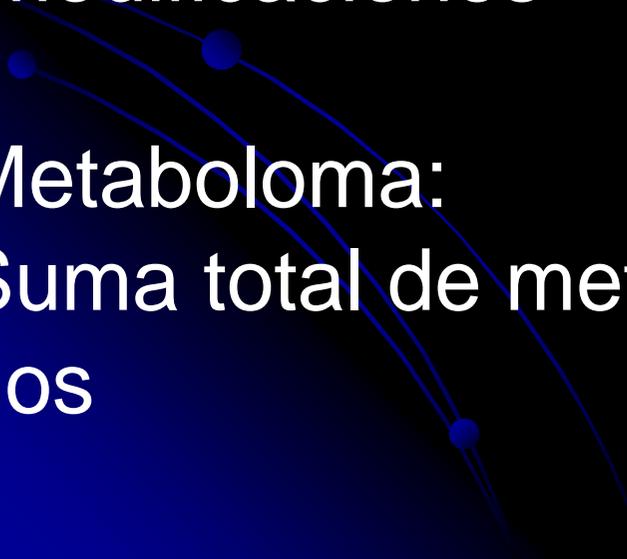
Colección completa de transcritos de ARN, producido por el ADN de un genoma

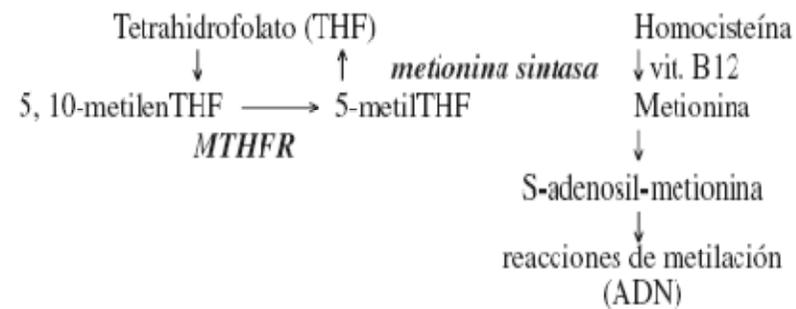
Proteoma:

Conjunto total de proteínas derivadas de un transcriptoma, incluyendo sus ulteriores modificaciones

Metaboloma:

Suma total de metabolitos exógenos y endógenos





A partir del folato ingerido con la alimentación, el tetrahidrofolato se comporta como un aceptor/donador de grupos metilo, proceso en el que se encuentra involucrada la enzima clave metilentratrahidrofolatoreductasa (MTHFR). Este ciclo se halla imbricado con la síntesis de purinas y pirimidinas (no reflejado en el esquema) y con los fenómenos de metilación del ADN a través de la acepción por la homocisteína de un grupo metilo donado por el 5-metilTHF, reacción catalizada por la metionina sintasa. La variante termolábil de la MTHFR (C677T) presenta una actividad reducida e induce, en condiciones dietéticas de escasez de folatos, un incremento de los niveles plasmáticos de homocisteína y un incremento del riesgo cardiovascular.

PPARG

UCP1

GNB3

LEP

LEPR

ADIPOQ

HTR2C

NR3C1

MCR4

POMC

UCP1

UCP2

UCP3

ADRB3

ADRB2

FTO

TBC1D1

Interacciones gen - nutriente

- Variaciones genéticas y necesidades de nutrientes
 - Interacciones directas nutriente-gen
 - Interacciones epigenéticas
- 

Regulación Epigenética y Desarrollo

La modificación en la disponibilidad de grupos Metilo a través de la alimentación puede determinar cambios en la metilación de genes, la modificación de su expresión y transformaciones en el fenotipo, especialmente durante el desarrollo fetal y ciertos períodos críticos del desarrollo

Cambios Epigenéticos:

Son cambios en la expresión genética de un individuo sin modificar la secuencia del ADN a través de la metilación del ADN y de la acetilación y metilación de histonas.

Los patrones de modulación de la expresión génica (represión o expresión) mantenidos en forma estable a lo largo del tiempo e incluso con capacidad de transmisión transgeneracional, constituyen el EPIGENOMA

- Histonas: Proteínas responsables del empaquetamiento del ADN
- Forman parte de casi la mitad de la masa de la cromatina: H1, H2A, H2B, H3 Y H4
- ADN Humano : 16-82 cm. 1.3 – 10

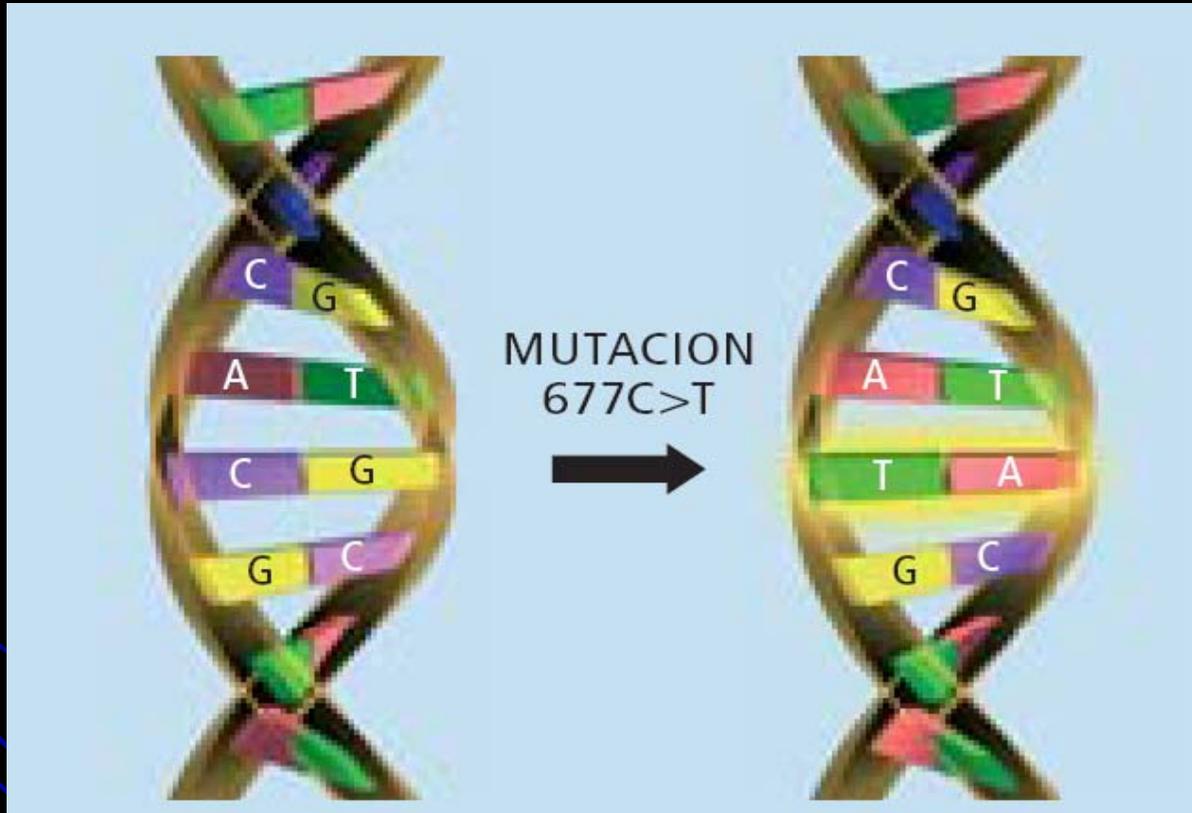
INTERACCIÓN GEN - AMBIENTE

- Determinismo genético

No existe interacción entre el genoma y los factores ambientales: desarrollarán enfermedad

- Interacción gen – ambiente

Sí existe interacción entre el genoma y el ambiente: no desarrollarán enfermedad necesariamente ; variación 677C>T



GENOTIPO TT

Variación 677C>T
Ambos alelos mutados



FENOTIPO ENFERMO

DIETA RICA EN ACIDO FOLICO



FENOTIPO SANO

GENOTIPO TT

Variación 677C>T
Ambos alelos mutados

DIETA POBRE EN ACIDO FOLICO



FENOTIPO ENFERMO

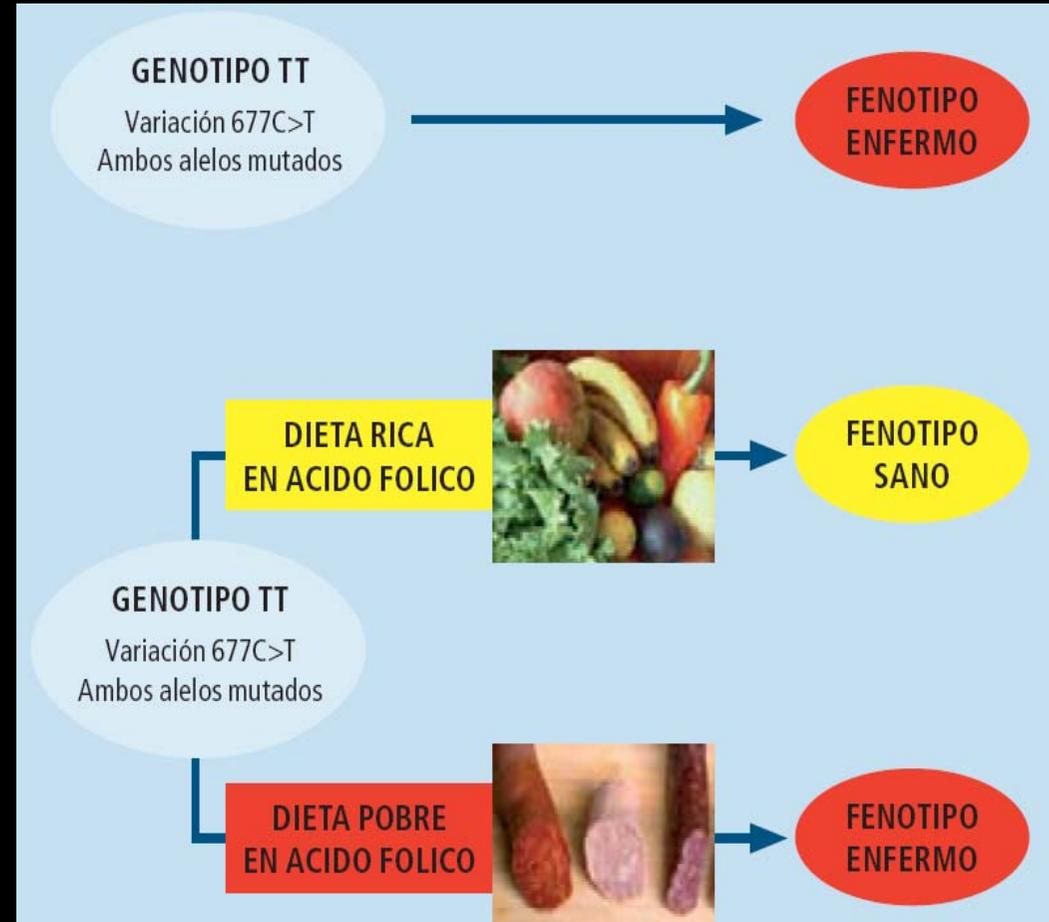
(A) DETERMINISMO GENETICO

En un escenario determinista, en el que no existe interacción entre el genoma y los factores ambientales, las personas con el genotipo TT para la variación 677C>T desarrollarán irreversiblemente algún trastorno cardiovascular debido al aumento de la concentración sérica de homocisteína.

(B) INTERACCION GEN-AMBIENTE

Cuando se producen interacciones gen-ambiente, la posesión de una mutación no implica necesariamente el desarrollo de una enfermedad. En el caso de la variación 677C>T, existe una relación entre el fenotipo resultante y la ingesta de ácido fólico, vitamina del complejo B que se encuentra en verduras de hoja verde, frutas, legumbres y cereales integrales.

En una dieta rica en ácido fólico se compensa el defecto génico, de forma que el individuo TT presenta niveles normales de homocisteína.



Variaciones Genéticas

- Ácidos grasos poliinsaturados & Reducción de triglicéridos
- Los receptores PPAR regulan más de 300 genes relacionados con el metabolismo lipídico y oxidación de ácidos grasos : ejemplo de SNP: gen del PPAR^a

PPARALeu162VAL :

CT, LDL y APOB

↓ HDL, homocigota para alelo G de APOA1

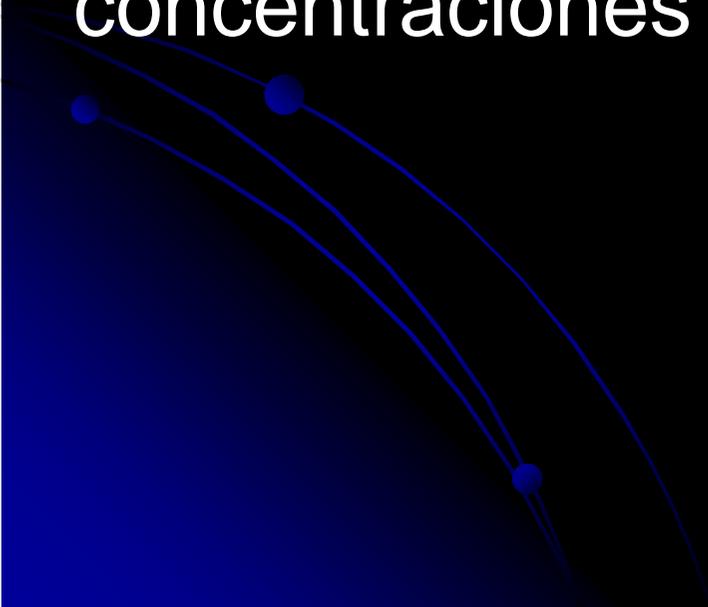


Polimorfismo de un solo Nucleótido

El gen APOA1 (HDL) es altamente polimórfico

APOA1- 75 G → A

Determina un incremento en las concentraciones de HDL en mujeres

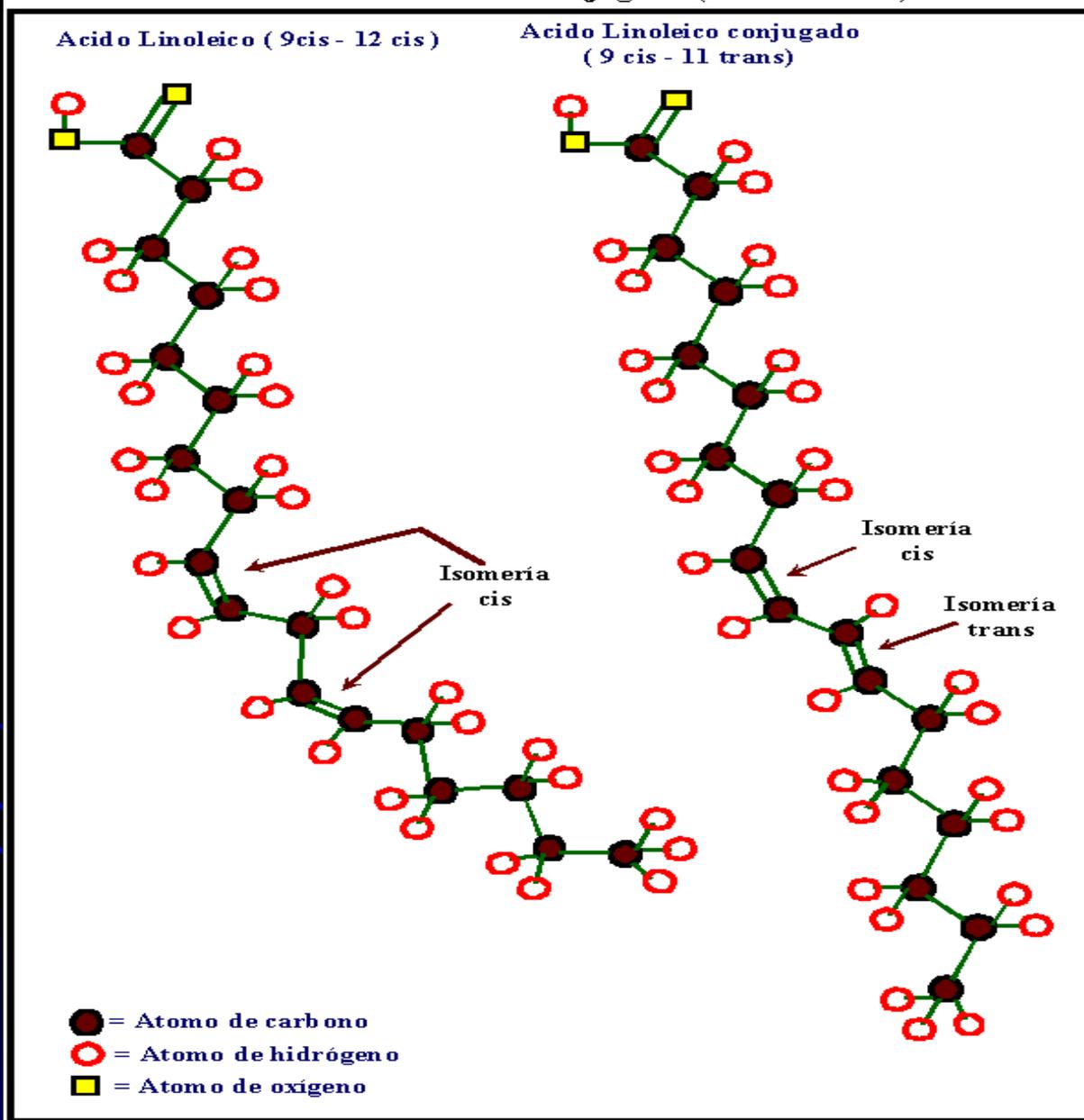


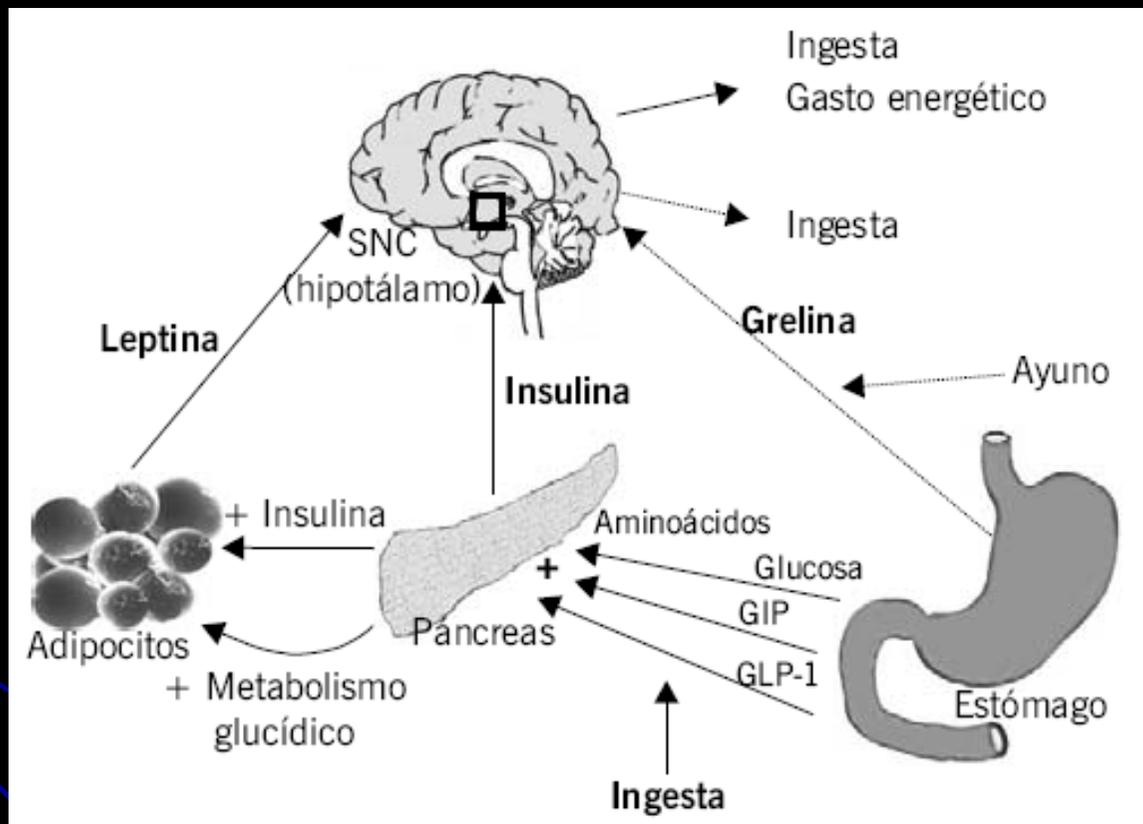
CLA cis - 9, trans – 11, isómero natural en Leche y carne de rumiantes parece tener acciones antiinflamatorias en tejido adiposo y promover un aumento de la sensibilidad a la insulina



Figura 1

Estructura química del ácido linoleico (9cis-12cis) y de uno de los isómeros del ácido linoleico conjugado (9cis-11trans)

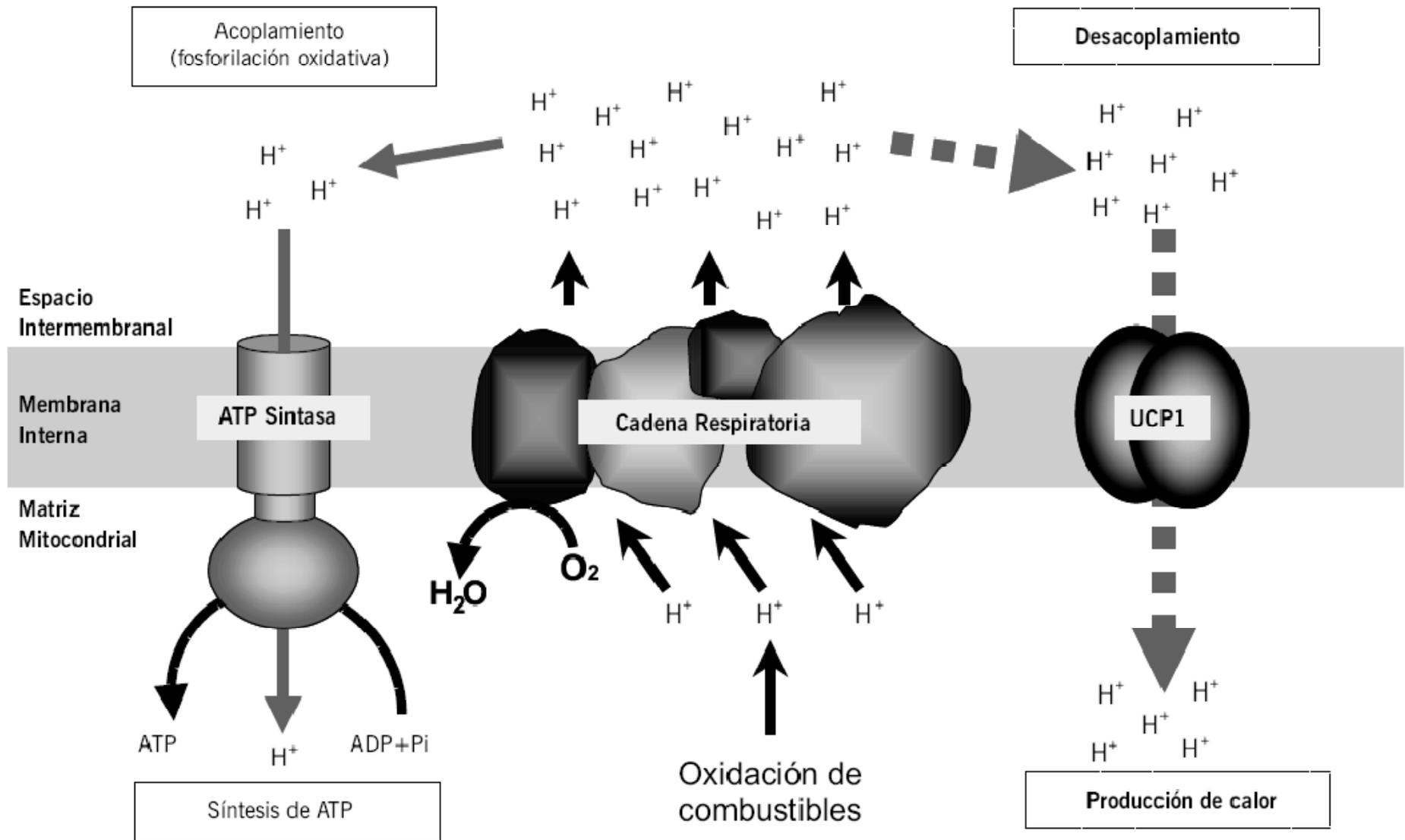




Leptina e imprinting (programación) nutricional

La leptina pudiera regular en período natal precoz las células beta pancreáticas; inyección subcutánea revierte la programación metabólica fetal a un fenotipo normal en edad adulta.

En humanos correlación negativa entre IMC a los 2 años y concentración de leptina en la leche materna de madres no obesas: menor prevalencia de obesidad en edad adulta de lactantes amamantados con leche materna



La actividad de la UCP1 disipa, en forma de calor, parte del gradiente protónico generado por la cadena respiratoria durante la oxidación de combustibles

- La expresión de las UCP es sensible a diversos factores nutricionales:

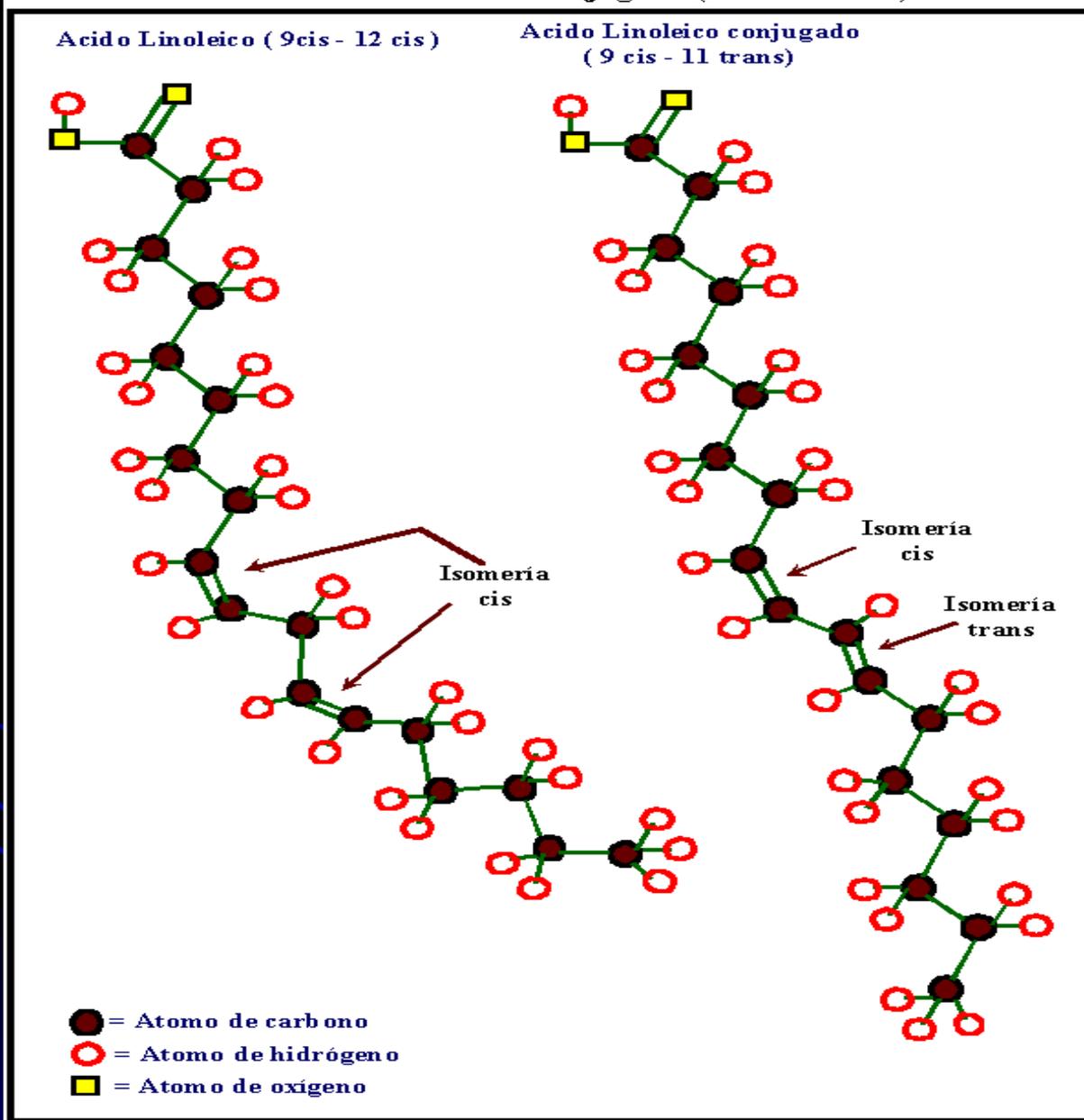
ácido retinoico (forma acídica de Vit A) :UCP1-2
Reduce la adiposidad

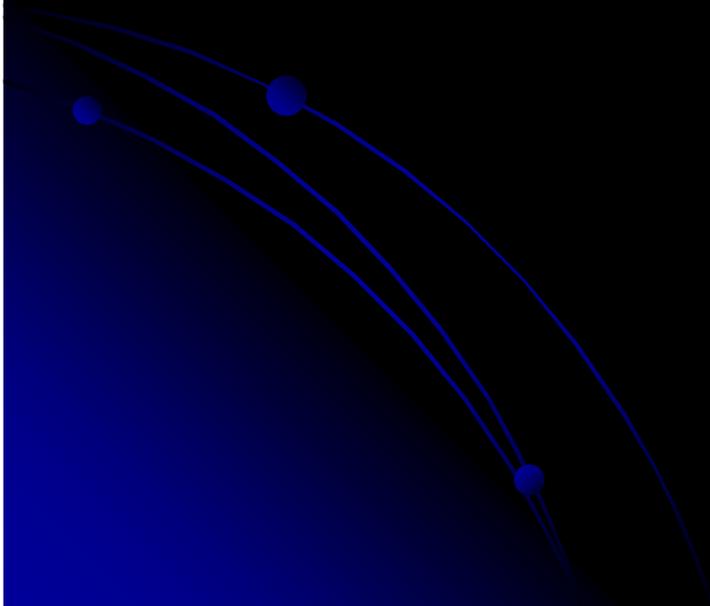
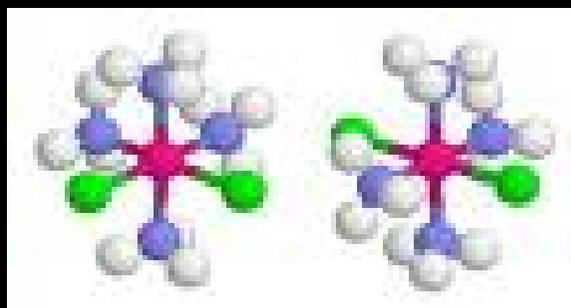
beta caroteno :UCP1

PUFAⁿ: isómeros del ácido linoleico conjugado (CLA)

Figura 1

Estructura química del ácido linoleico (9cis-12cis) y de uno de los isómeros del ácido linoleico conjugado (9cis-11trans)





Conclusiones

Cambios en el conocimiento teórico y práctico de la nutrición

RedNUGO:European Nutrigenomic Organization:

Proyectos para prevenir y revertir programación temprana adversa y la mejoría de las fórmulas de leche adaptada (EARNST)

Estudios Poblacionales para determinar relación entre susceptibilidad genética, nutrientes y obesidad (NUGENOB)

conclusiones

- Modular la expresión genética mediante modificaciones nutricionales evitando enfermedades y mejorar calidad de vida y transmitirla a descendencia (regulación epigenética)
- Prevención y tratamiento de Obesidad, DM2 y enfermedades cardiovasculares (genómica funcional)

Diseño de alimentos funcionales “personalizados”

“A cada enfermo prescribiré su
DIETAE “ (S .V a.c)

