



Papel de las ómicas en la nutrición de precisión: fortalezas y debilidades

The role of omics in precision nutrition: strengths and weaknesses

Dolores Corella^{1,2} y José M.^a Ordovás^{3,4,5}

¹Unidad de Epidemiología Genética y Molecular. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Universidad de Valencia. Valencia, España. ²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España. ³Department of Cardiovascular Epidemiology and Population Genetics. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Madrid, España. ⁴IMDEA Alimentación. Madrid, España. ⁵Nutrition and Genomics Laboratory. JM-USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University. Boston, Estados Unidos

Resumen

La medicina de precisión ha tomado un gran impulso en los últimos años. Aunque todavía no existe una definición única generalmente aceptada, se basa en considerar relevantes las características particulares de cada persona para adaptar mejor las medidas terapéuticas o preventivas de una manera más personalizada.

De manera análoga, ha surgido el concepto de nutrición de precisión, en el que se pretende proporcionar las mejores recomendaciones dietéticas para prevenir o tratar una enfermedad de acuerdo con las características de la persona. Entre estas características cobran especial relevancia las basadas en las ómicas. Inicialmente, la genómica y, posteriormente, la epigenómica, la metabolómica, la proteómica y la transcriptómica están aportándonos nueva información sobre la distinta respuesta a la dieta basada en el genotipo, sobre nuevos biomarcadores precoces de enfermedad, sobre la ingesta o sobre efectos reguladores de la dieta. Pero la nutrición de precisión todavía puede extenderse mucho más incluyendo aspectos más holísticos que no estén centrados en la enfermedad, sino en el bienestar y otros indicadores de salud positiva. Para ello, a las mencionadas ómicas se han sumado otras ómicas que permiten un análisis más multidimensional.

También la gastronomía tiene un papel relevante en la nutrición de precisión. Aunque todavía nos encontramos en una fase preliminar de estudio y de validación en nutrición de precisión, existe un gran potencial en este campo que es necesario desarrollar.

En este contexto, revisaremos el papel de las ómicas en la nutrición de precisión, así como sus principales fortalezas y debilidades.

Palabras clave:

Ómicas. Dieta. Nutrición de precisión. Genómica. Epigenómica. Transcriptómica. Metabolómica. Proteómica. Bioinformática.

Abstract

Precision medicine has taken huge strides forward in recent years. Although there is still no generally accepted single definition, it basically considers the particular characteristics of each person as relevant in order to better adapt therapeutic or preventive measures in a more personalized fashion.

Likewise, the concept of precision nutrition has gathered strength, in which the aim is to provide the best dietary recommendations to prevent or treat a disease in accordance with the characteristics of the individual in question. Of special importance among these characteristics are those based on omics. Initially genomics, and now epigenomics, metabolomics, proteomics and transcriptomics are providing us with new information on the different responses to the diet based on genotype, on new early biomarkers of disease, on dietary intake, or on the regulatory effects of diet. However, precision nutrition can go further still to include much more holistic aspects, not focusing on the disease, but on wellbeing and other indicators of positive health. Hence, other omics have been added to those mentioned above that provide us with a more multidimensional analysis.

Gastronomy also plays an important role in precision nutrition. Although we are still at the preliminary validation stage of precision nutrition, this field presents huge potential for development.

In this context, we shall review the role of omics in precision nutrition as well as their main strengths and weaknesses.

Key words:

Omics. Diet. Precision nutrition. Genomics. Epigenomic. Transcriptomics. Metabolomics. Proteomics. Computational Biology.

Financiación: Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los siguientes proyectos: "PI16/00366" (ISCIII y FEDER), PROMETEO/2017/017 (Generalitat Valenciana), SAF2016-80532-R (MINECO), CIBEROBN y Fundació Marató-TV3.

Corella D, Ordovás JM. Papel de las ómicas en la nutrición de precisión: fortalezas y debilidades. Nutr Hosp 2018;35(N.º Extra. 4):10-18

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2119>

Correspondencia:

Dolores Corella. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia, España
e-mail: dolores.corella@uv.es

INTRODUCCIÓN

Tanto las revistas científicas como los medios de comunicación de masas en general están dedicando importantes artículos a difundir el concepto de medicina de precisión, inicialmente denominado medicina personalizada. En general, y salvo algunas miradas críticas, el concepto de medicina de precisión tiene una favorable acogida y se percibe como un importante avance. En la prensa popular, en sus distintas plataformas de difusión, es donde el concepto de medicina de precisión se ha transmitido de una manera más positiva. Así, según un reciente estudio realizado por Marcon y cols. (1) en el que investigaban la representación de la medicina de precisión o personalizada en los medios de comunicación de América del Norte durante la última década (concretamente, de enero de 2005 a marzo de 2016), tras el análisis de más de 770 publicaciones, se concluyó que este concepto se ha transmitido con profusión al consumidor, centrado, en la amplia mayoría de los casos, en reflejar sus implicaciones positivas y los beneficios que puede tener para la salud.

En la prensa científica, aunque también se ha detectado este primer mensaje de revolución positiva, en los últimos años han ido surgiendo más artículos que reflexionan sobre sus posibles limitaciones. Esto hace que resulte indispensable tener presentes tanto las ventajas como las limitaciones a la hora de llevar a cabo futuras investigaciones y de realizar su traslación a la sociedad (2).

En este contexto, podemos afirmar que la medicina de precisión está de moda, pero ¿qué significa? En la actualidad no hay una definición universalmente aceptada, aunque las existentes coinciden en que se basa en considerar relevantes las características particulares de cada persona para adaptar mejor las medidas terapéuticas o preventivas de una manera más personalizada (3).

Aunque tradicionalmente, y en general, se han usado distintas características individuales de la persona (como el sexo, la edad, la obesidad y otras variables del estilo de vida), en la actualidad se considera que los datos ómicos, fundamentalmente los genómicos, son de especial relevancia para optimizar la personalización de la medicina (4). Tras la publicación de Francis Collins (4), director de los National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos, en la que se anunciaba una nueva era gracias a la medicina de precisión, y tras la puesta en marcha de un estudio de cohortes prospectivo en dicho país con el objetivo de reclutar y seguir a un millón de personas para generar datos ómicos y de otro tipo que permitan su implantación en la nueva medicina de precisión, se han intensificado las investigaciones con esta perspectiva de precisión en distintas disciplinas a nivel internacional. Aunque la medicina de precisión se focalizó inicialmente en Estados Unidos sobre todo en el tratamiento del cáncer, su uso no se ha restringido únicamente a esta enfermedad, sino que se pone como ejemplo de éxito de varios tratamientos que han comenzado a mostrar los beneficios de dicha personalización. De manera paralela, y en el marco de la medicina de precisión, surge el concepto de nutrición de precisión.

NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

De manera similar a lo que ocurre con la medicina de precisión, existen múltiples definiciones de nutrición de precisión (5-8). En general, estas definiciones coinciden en señalar que la nutrición de precisión tiene más en cuenta las características del individuo a la hora de recomendar las mejores dietas para la prevención o el tratamiento de un problema de salud. Actualmente, existe también bastante consenso en señalar que dichas características son multidimensionales, entre las que las ómicas pueden aportar una valiosa información, aunque no son las únicas variables a tener en cuenta en la nutrición de precisión.

En la figura 1 presentamos cómo podría entenderse la nutrición de precisión aplicada a las recomendaciones nutricionales de una persona. Partimos de una representación de plato, por analogía a las conocidas recomendaciones nutricionales basadas en el denominado *plato de Harvard*, pero en su interior no se representan las raciones recomendadas para la población, sino que se asume que los alimentos y las porciones recomendadas de manera óptima no serán las mismas para cada persona, sino que variarán en función de sus necesidades más específicas, ya que precisamente es esta una de las principales características de la nutrición de precisión. En el plato se representan las distintas características de la persona que pueden ser relevantes para sustentar la personalización de la dieta.

En primer lugar, hay que tener en cuenta los objetivos que quieren conseguirse con la personalización, que pueden ser a corto o a largo plazo. Un objetivo a corto plazo puede ser perder peso, y a largo plazo puede ser minimizar el riesgo de desarrollar diabetes. Una vez establecido el objetivo o los objetivos de la personalización, hay que considerar las características fenotípicas de la persona, incluyendo las variables sexo y edad, ya que las recomendaciones pueden ser diferentes en base a estas características. Entre otros fenotipos relevantes, destacamos el índice de masa corporal (IMC), la presencia o ausencia de diabetes, insuficiencia renal, hipercolesterolemia, triglicéridos elevados,

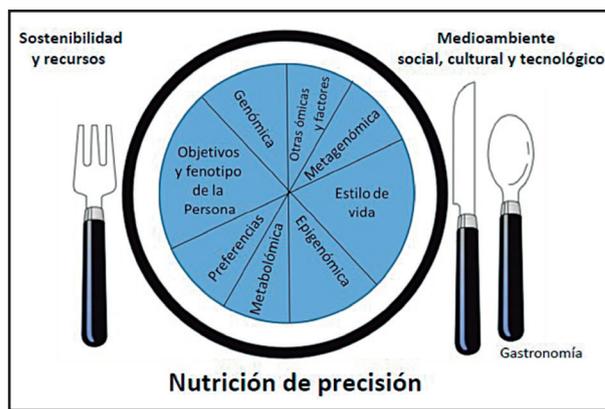


Figura 1.

Factores que influyen en la configuración de los hábitos alimentarios.

hipertensión, otros parámetros bioquímicos relevantes y otros fenotipos de enfermedad. Tras considerar estas características, también es necesario tener en cuenta otras variables del estilo de vida de la persona, entre ellas, la actividad física, el consumo de tabaco, de alcohol y de fármacos, horas de sueño y horarios de comidas, horarios de trabajo, tipo de trabajo, estrés, felicidad y otras variables relevantes del estilo de vida para esa persona concreta. Al mismo tiempo, hay que tener en cuenta las preferencias de la persona, los alimentos que le gustan y los que no, preferencias de sabores y de formas de cocción, etc. Estas variables, a pesar de dar una información crucial, no son suficientes para conseguir una nutrición de precisión exacta, ya que todavía existen características de la persona que solamente las ciencias ómicas pueden proporcionar, entre las que puede señalarse el riesgo genético.

Se ha demostrado ampliamente que variaciones en determinados genes pueden incrementar el riesgo de enfermedad (9), ya sean enfermedades monogénicas (obesidad monogénica, hipercolesterolemia familiar monogénica, diabetes tipo I, cáncer de mama de elevada heredabilidad, etc.) o poligénicas, en las que participan diferentes genes, como en la obesidad común, la diabetes tipo 2, dislipemias, etc. La posibilidad de realizar un análisis genético de alta densidad, o incluso una secuenciación directa del genoma a través de las nuevas tecnologías ómicas (como la genómica), y conocer la presencia o ausencia de determinadas variantes genéticas que incrementan el riesgo de enfermedad muchos años antes de que aparezca proporcionan una información única y muy valiosa para la nutrición de precisión. Por ello, la genómica se ha incluido en el plato como una de las tecnologías relevantes en función de cuyos resultados para un individuo concreto podrán perfilarse mejor las recomendaciones nutricionales.

Del mismo modo, otra tecnología ómica incluida en el plato es la epigenómica, con la que se obtiene información sobre los elementos reguladores que actúan en el ADN y que no implican un cambio de base (10). Aunque todavía existen menos estudios epigenómicos que genómicos, parece que en los próximos años asistiremos a un importante desarrollo de esta ómica y podrá ofrecernos nuevos biomarcadores particulares de cada individuo (metilación de determinados genes, perfiles de microRNAs, acetilación de histonas, etc.), que será necesario tener en cuenta para una mejor personalización de las dietas.

Entre las demás ciencias ómicas, la metabolómica (11), basada en el estudio de los metabolitos de distinta naturaleza química (que constituyen el metaboloma), destaca especialmente por sus aplicaciones futuras en la nutrición de precisión. Mediante las mediciones con esta ómica, podremos disponer de datos tanto de biomarcadores de ingesta de alimentos como de riesgo de enfermedad, cuya información es complementaria a la proporcionada por la genómica y la epigenómica.

Además de otras ómicas, como transcriptómica y proteómica (que serán comentadas más adelante), en los últimos años ha surgido con fuerza la metagenómica (12), que estudia el genoma de los microorganismos que habitan en el ser humano. Inicialmente ha resultado de gran interés la microbiota del aparato digestivo (12), fundamentalmente medida en heces, pero los microorga-

nismos se encuentran en distintos compartimentos y tejidos y su determinación está extendiéndose (por ejemplo, la microbiota de la piel está aportando interesantes datos) (13). Aunque las distintas ómicas las denominemos por separado, lo interesante es la información que puede derivarse de la integración de varias (14). Esta es un área todavía en una etapa de investigación incipiente, pero en un futuro próximo podremos disponer de biomarcadores integrados.

Desde un punto de vista holístico, no podemos contemplar a la persona como un ser aislado de su entorno, por lo que en la nutrición de precisión también hemos considerado relevante destacar como punto importante los entornos social, cultural y tecnológico en los que se encuentra el individuo (representados por los cubiertos a cada lado del plato; en este caso, el cuchillo y la cuchara), ya que tendrá una gran influencia en la personalización de las dietas. En estos entornos será muy relevante la gastronomía, entendida como “el conjunto de conocimientos y actividades relacionadas con la comida concebida casi como un arte”.

De manera paralela, la nutrición de precisión tiene que tener en cuenta los recursos disponibles y la sostenibilidad (15,16), representados, en este caso, por el tenedor.

Tras esta presentación resumida de las distintas ómicas, pasamos a analizar con más detalle las más relevantes, indicando sus fortalezas y debilidades en la nutrición de precisión.

PRINCIPALES ÓMICAS EN NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

Las ómicas nos proporcionan la tecnología y la metodología para medir nuevos biomarcadores cuya información pueda incorporarse a la nutrición de precisión. Entendemos, pues, que la nutrición de precisión es la aplicación práctica de la investigación previamente realizada en el marco de la genómica nutricional (17), incluyendo tanto estudios de nutrigenética como de nutrigenómica (18,19).

Los estudios de nutrigenética se han entendido tradicionalmente como los que estudian la diferente respuesta a la dieta según el genotipo, mientras que los estudios de nutrigenómica implican una investigación más profunda de los mecanismos por los que pueden explicarse las observaciones nutrigenéticas (18). Sin embargo, y como todavía persiste algo de confusión en estas denominaciones, resulta más práctico referirnos a los estudios de genómica nutricional, que es el marco más grande que engloba tanto los estudios de nutrigenética como los de nutrigenómica.

Los estudios de genómica nutricional son los que proporcionan los conocimientos necesarios para incorporar a la denominada nutrición de precisión. Por lo tanto, tienen que sumar de manera prioritaria los diseños epidemiológicos que proporcionen un mayor nivel de evidencia científica, ya que, en la actualidad, la mayoría de la información generada en los estudios de genómica nutricional procede de estudios observacionales que hay que complementar con estudios de intervención dietética (19). Sin embargo, los estudios de intervención dietética controlados y aleatorios son caros de realizar y tienen muchas dificultades logísticas, sobre

todo si se trata de estudios de intervención a largo plazo. Una debilidad de los estudios de genómica nutricional es precisamente la escasez de estudios de intervención a largo plazo. Sin un buen diseño epidemiológico, por mucho que se incorporen y se integren las principales ómicas, los resultados no alcanzarán un alto nivel de evidencia, lo que supone actualmente la principal limitación para aplicar los resultados de la genómica nutricional a la nutrición de precisión.

Antes de comentar con detalle las principales ómicas en nutrición de precisión, en la tabla I se presenta una breve descripción.

GENÓMICA EN LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

La primera ómica que se incorporó a los estudios de genómica nutricional fue la genómica. Tras la finalización del Proyecto Genoma Humano, se disponía de la tecnología para aislar fácilmente el ADN de los participantes en los estudios epidemiológicos y para determinar algunas variantes en el ADN, fundamentalmente las denominadas polimorfismos de un solo nucleótido (más conocidas por sus siglas en inglés: SNP –*Single Nucleotide Polymorphisms*–). De esta manera, se iniciaron los primeros estudios de genómica nutricional dirigidos a identificar las denominadas interacciones gen-dieta (17). Mediante el estudio de estas interacciones, se obtenían datos estadísticos sobre si una misma dieta tenía efectos diferentes dependiendo del genotipo. Entre estos primeros estudios, podemos destacar el que llevó a cabo nuestro grupo entre los participantes del *Framingham Study* (20), en el que analizamos un polimorfismo en el promotor del gen de

la lipasa hepática (LIPC) y la ingesta de grasa de la dieta en las concentraciones de colesterol-HDL y del tamaño de las partículas HDL. Encontramos una alta interacción estadísticamente significativa ($p < 0,001$), de manera que los portadores de la variante alélica (T) del polimorfismo -514C>T en LIPC presentaban concentraciones significativamente mayores de c-HDL solo en personas que consumían menos del 30% de la energía de la dieta procedente de la grasa. Sin embargo, cuando la ingesta de grasa total fue superior al 30%, el alelo T no se asoció a mayores concentraciones de c-HDL. Efectos similares se observaron al analizar el diámetro de las HDL.

Este artículo se considera relevante en genómica nutricional porque su publicación tuvo una gran repercusión a nivel científico en Estados Unidos y supuso un gran impulso para que se apoyara la investigación en genómica nutricional, al mismo tiempo que otros grupos de investigadores iniciaron líneas de investigación basadas en genómica nutricional.

A medida que fue avanzando la tecnología genómica, se consiguió reducir el coste de las determinaciones de SNP y pudo determinarse cada vez un mayor número de ellas a través de los denominados chips de genotipado denso, lo que permitió, en primer lugar, realizar los llamados estudios de asociación de genoma completo (21), más conocidos por sus siglas en inglés (GWAS, *Genome-Wide Association Study*), identificando las variantes genéticas más asociadas a cada fenotipo de enfermedad, y, en segundo lugar, realizar estudios de interacción gen-dieta con dichas variantes genéticas.

Básicamente, en un GWAS el objetivo es identificar nuevos genes asociados con el fenotipo de interés a través de un cribado

Tabla I. Definición de las principales ómicas en nutrición de precisión

<p>Genómica. Estudio de las variaciones en la secuencia de ADN. Fundamentalmente se ha centrado en el análisis de los polimorfismos de un solo nucleótido, más conocidos por sus siglas en inglés (SNP). Este análisis comenzó a realizarse a pequeña escala y, actualmente, gracias al desarrollo de la tecnología ómica, se utilizan chips de alta densidad para determinar millones de SNP, seguidos de la realización de estudios de asociación de genoma completo, denominados GWAS (también por sus siglas en inglés). Recientemente los estudios de secuenciación directa han disminuido su coste y están empezando a aplicarse en grandes cohortes, fundamentalmente a través del estudio del exoma</p> <p>Epigenómica. Estudia los elementos reguladores de la expresión génica que no implican cambio de base en el ADN. Fundamentalmente se centra en el estudio de la metilación/desmetilación del ADN (citosinas), tanto a nivel de genes candidatos como metilación de epigenoma completo a través de los estudios denominados de EWAS, en la regulación por ARN no codificante (fundamentalmente microARN y ARN largos no codificantes) y en la regulación por modificación de histonas, aunque este mecanismo es más complejo y menos conocido en genómica nutricional. Varía según el tejido que se analice</p> <p>Transcriptómica. Estudia la expresión de los genes en respuesta a determinadas condiciones, como los distintos componentes de la dieta. Esta expresión también puede analizarse con genes individuales o a nivel de transcriptoma completo. Es muy dependiente del tejido estudiado y existe dificultad en obtener ARN de calidad en los grandes estudios de genómica nutricional</p> <p>Proteómica. Se basa en el estudio del conjunto de todas las proteínas expresadas en un determinado momento bajo unas condiciones concretas de tiempo y ambiente, también conocido como proteoma. Tras algunas dificultades tecnológicas iniciales, en la actualidad está experimentando un crecimiento, fundamentalmente en los estudios de integración con otras ómicas</p> <p>Metabolómica. Se basa en el estudio de los metabolitos que son compuestos de diversa naturaleza y de tamaño más pequeño, resultantes de las distintas etapas del metabolismo. Puede comprender lípidos y denominarse lipidómica si los analiza de manera más específica, aminoácidos, etc. Existe dificultad en las determinaciones al tener que utilizar distintas plataformas y distintas aproximaciones orientadas o no orientadas, pero en los últimos años está experimentando un gran desarrollo y tiene muchas aplicaciones potenciales en nutrición de precisión</p> <p>Metagenómica/microbiómica. Estas ómicas se centran en los microorganismos que hospeda el individuo en sus distintos órganos y tejidos. Fundamentalmente se estudian en las heces, pero también existen importantes trabajos que ponen de manifiesto la relevancia de otros tejidos</p>

completo del genoma; es decir, analizar polimorfismos en todos los cromosomas, con una densidad que dependerá del tipo de chip. Inicialmente se consideró que un estudio podía denominarse de genoma completo cuando el chip incluía 10.000 SNP. Posteriormente, se utilizaron chips de 100.000 SNP y, actualmente, estamos utilizando ya chips que permiten analizar más de un millón de SNP. A medida que aumenta la densidad de genotipado, el análisis de asociación es más completo.

En los análisis estadísticos de asociación entre el genotipado de genoma completo y el fenotipo de interés se utilizan frecuentemente los gráficos denominados Manhattan Plot, por analogía a los rascacielos de la isla de Manhattan, en Nueva York. En estos gráficos, se representa el valor del menos logaritmo en base 10 de la P de asociación entre cada SNP y el fenotipo de interés (en el eje vertical), y en el eje horizontal se representa la posición que ocupa cada SNP en el cromosoma. Cada punto de la gráfica es un SNP. Cuanto más alto queda un SNP, más asociado se encuentra al fenotipo de interés. Para considerar una asociación como estadísticamente significativa a nivel de GWA, no se utiliza el valor nominal de $p < 0,05$, sino que se corrige dicho valor por el gran número de comparaciones realizadas para minimizar los falsos positivos. El valor comúnmente aceptado como umbral para considerar una asociación como estadísticamente significativa a nivel de GWA es $p < 5 \times 10^{-8}$. Un mayor detalle sobre este tipo de estudios puede encontrarse en una revisión previa de nuestro grupo (22).

Recientemente ha disminuido mucho el coste y el tiempo de ejecución de la secuenciación directa del genoma, denominada *Next Generation Sequencing* (NGS) (23), debido a la utilización de

mejores métodos que los inicialmente utilizados en el Proyecto Genoma Humano. Estas tecnologías permitirán secuenciar completamente un genoma humano por unos 1.000 dólares, o incluso menos, con las denominadas tecnologías de tercera generación (24). Actualmente, la secuenciación de exomas (25) como alternativa a la secuenciación del genoma completo, incluyendo intrones y exones, ya está bastante extendida en algunos consorcios de enfermedad cardiovascular, obesidad y diabetes (26,27), y, paulatinamente, lo hará la NGS.

Tras los resultados de estos estudios, que proporcionan los marcadores genéticos de riesgo de enfermedad, tanto de alta densidad de SNP como de secuenciación directa, tienen que realizarse investigaciones sobre las interacciones gen-dieta para investigar qué tipo de dieta puede modular el mayor riesgo conferido por la susceptibilidad genética en los distintos fenotipos analizados. Estos estudios de interacciones gen-dieta tienen que tener en cuenta también el carácter holístico de la genómica nutricional y proporcionar información adicional de la homogeneidad o heterogeneidad por sexo, edad, actividad física y otras variables del estilo de vida para que posteriormente estos resultados tengan mayor utilidad en nutrición de precisión.

Tanto los GWA como la secuenciación directa nos permiten conocer los principales SNP asociados con el fenotipo de interés de manera separada. Sin embargo, sabemos que en las enfermedades poligénicas una persona puede poseer variantes de riesgo en muchos SNP en genes relevantes. Para conocer su contribución conjunta, utilizamos las denominadas puntuaciones de riesgo genético, más conocidas por sus siglas en inglés (GRS –*Genetic Risk Scores*–). En la figura 2 se presenta el cálculo de las GRS en

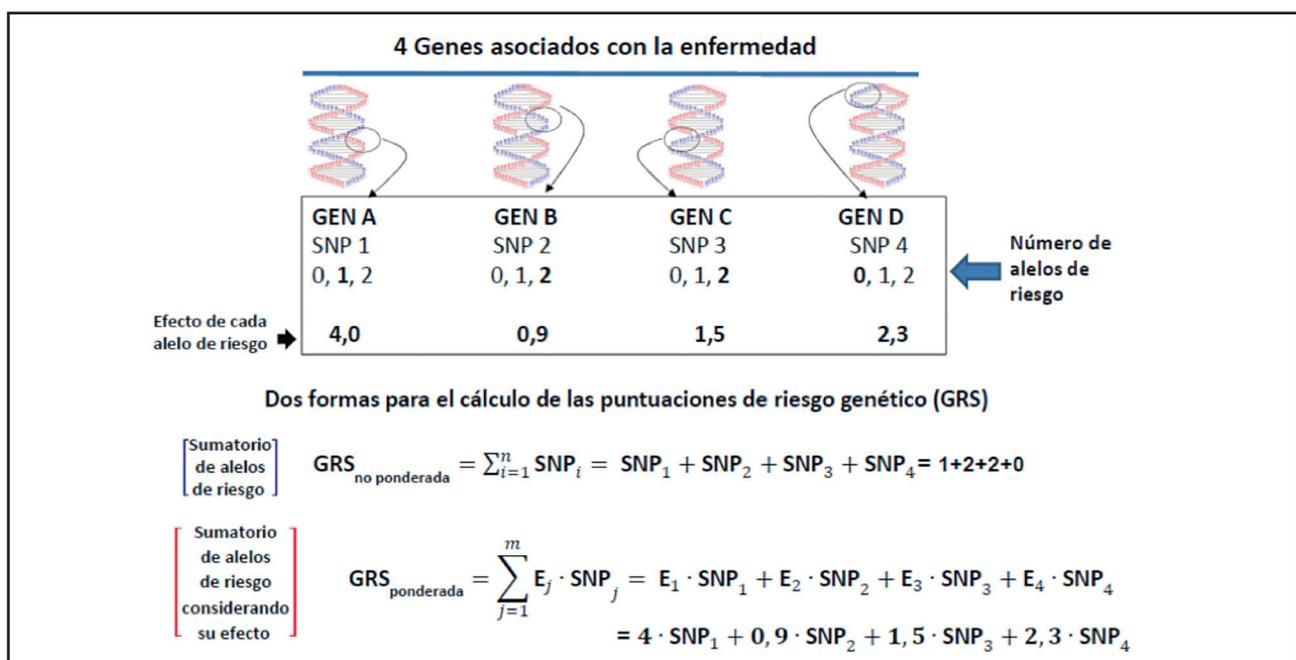


Figura 2.

Cálculo de las puntuaciones de riesgo genético ponderadas y no ponderadas.

sus dos principales modalidades: a) no ponderadas y b) ponderadas. En el primer caso, para el cálculo solo se tiene en cuenta el número de alelos de riesgo que posee una persona para cada SNP. Si, por ejemplo, tenemos 4 SNP en 4 genes que entran a formar parte de una GRS, si la persona es heterocigota en el primer SNP, homocigota mutada en el segundo y tercer SNP y sin ninguna variante de riesgo en el cuarto SNP, su GRS no ponderada será de $1 + 2 + 2 + 0 = 5$. Sin embargo, cada SNP puede tener una magnitud de asociación distinta con la enfermedad, y unos SNP pueden estar más asociados que otros. Este efecto también puede incluirse en las puntuaciones de riesgo genético multiplicando el número de alelos de cada SNP por el efecto de cada SNP (información que puede obtenerse de estudios previos o de la misma población) y realizando el sumatorio. Actualmente se utilizan mucho las GRS (ponderadas o no ponderadas) para la evaluación del riesgo poligénico, y se han descrito GRS para varios fenotipos. Las ventajas y las limitaciones del cálculo de GRS pueden consultarse con más detalle en esta revisión (28). Estas GRS se incorporan a los estudios de genómica nutricional y, a partir de ellas, se analiza su interacción con los componentes de la dieta para ver si esta es capaz de modificar el riesgo genético de enfermedad.

Seguidamente, presentamos dos ejemplos seleccionados de aplicación de las GRS al estudio de las interacciones gen-dieta en el genotipo de obesidad. Uno de ellos es un estudio transversal realizado por el grupo del Dr. Ordovás utilizando una puntuación de riesgo genético ponderada incluyendo 64 SNP relacionados con la obesidad (29). Esta GRS se asoció significativamente con un mayor riesgo de obesidad a mayor puntuación en las dos poblaciones independientes analizadas (los participantes en el estudio GODLN y los participantes en el estudio MESA). Además, se encontró una interacción gen-dieta estadísticamente significativa entre el riesgo genético y la ingesta de ácidos grasos saturados determinando el riesgo de obesidad, de manera que las personas con GRS elevados, pero con ingesta de grasa saturada baja, disminuían su riesgo de obesidad, que se incrementaba en personas con riesgo genético alto e ingesta de grasa saturada elevada. El segundo de ellos es un estudio reciente utilizando una GRS de 77 SNP de obesidad que ha añadido un componente longitudinal en el estudio de la interacción gen-dieta (30). Este estudio, realizado también en dos poblaciones americanas (la cohorte de las enfermeras y la de los médicos), ha demostrado que la adherencia a una dieta saludable es capaz de modificar el incremento de peso en el tiempo que confiere un mayor riesgo genético (30). Estas dos publicaciones son solo dos ejemplos de los muchos estudios sobre interacciones gen-dieta que están publicándose en la actualidad. En ambos estudios se utiliza una cohorte de replicación, contribuyendo a añadir más evidencia a los resultados obtenidos, ya que actualmente uno de los mayores problemas en la aplicación de los resultados de los estudios de genómica nutricional a la nutrición de precisión es la baja replicación. Además del problema de replicación de muchos de los estudios publicados, y de la necesidad de realizar más estudios experimentales, la utilización de las GRS para el análisis de las interacciones gen-dieta no está exenta de otras limitaciones, ya que frecuentemente se indica que la utilización de una GRS resta

precisión a la nutrición de precisión, pues no se sabe qué SNP son los que verdaderamente están interaccionando y cuáles son sus mecanismos. Una discusión más detallada sobre las limitaciones de las GRS en las interacciones gen-dieta, así como las propuestas de alternativa de mejora, puede encontrarse en una reciente revisión del problema (19).

EPIGENÓMICA Y NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

Aunque la genómica puede proporcionar información muy relevante para guiar la nutrición de precisión, no solamente son relevantes los cambios de base en el genoma como reguladores de la expresión de genes. Existen otros elementos reguladores de la expresión, y, por tanto, susceptibles de estar relacionados con los estados de salud-enfermedad, que no implican un cambio de base en la secuencia del ADN. Así, la epigenómica estudia los elementos funcionales claves que regulan la expresión génica en una célula que no implican cambio de base en la secuencia (31). Una limitación de la epigenómica en comparación con la genómica es que el genoma es el mismo en todas las células somáticas; sin embargo, el epigenoma es específico de cada tipo celular, lo que añade más complejidad al estudio y hace muy relevante el origen de la muestra que se ha tomado para su análisis (32).

Existen varios tipos de modificaciones epigenéticas. Las más estudiadas son las metilaciones y las regulaciones por ARN no codificantes (que incluyen microARN, ARN no codificantes largos, etc.). También las modificaciones de histonas son otro tipo de regulación epigenética, pero han sido menos estudiadas en genómica nutricional porque tienen un mayor nivel de complejidad. A diferencia de las variaciones en el genoma que implican un cambio de bases (los anteriormente mencionados SNP), las regulaciones epigenéticas son dinámicas y pueden cambiar con el tiempo. Por lo tanto, el conocimiento de los factores que influyen en una modificación favorable de las marcas epigenéticas resulta de especial interés en la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Además, varios autores indican que la dieta puede ser un regulador epigenómico muy relevante (33,34).

Debido a la complejidad del estudio conjunto de las modificaciones epigenómicas, estas están estudiándose de manera separada, aunque en un futuro próximo lo ideal sería poder analizarlas conjuntamente, así como también su integración con otras ómicas, pero de momento nos encontramos con limitaciones tanto de coste y tamaño de muestra de los estudios como computacionales y de bioinformática que no permiten este grado avanzado de modelización. Por ello, pasaremos a describir de una manera breve las principales modificaciones epigenómicas de interés actual en nutrición.

MODIFICACIÓN EPIGENÓMICA POR METILACIÓN/DESMETILACIÓN DEL ADN

Mediante la adición enzimática de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina se produce la metilación por acción de las metil-

transferasas. La mayoría de las 5-metilcitosinas (5 mC) están presentes en los dinucleótidos (CpG), que no están distribuidos de manera uniforme a lo largo del genoma, sino concentrados en las denominadas islas CpG. De manera similar a las metilasas, también existen desmetilasas que se encargarían del proceso inverso de eliminación de los grupos metilo, aunque este proceso es más complejo (35). La regulación por metilación/desmetilación no es sencilla, ya que hay implicados múltiples elementos reguladores, como promotores, represores, potenciadores, etc. (35).

En los estudios epidemiológicos en humanos, ha comenzado a caracterizarse el perfil de metilación de genes específicos o de metilación masiva mediante técnicas similares a los GWA, pero denominadas ahora EWAS (siglas en inglés correspondientes a *Epigenome-Wide Association Study*). Entre los chips más utilizados para medir la metilación de epigenoma completa, se encuentra el denominado 450 K de Illumina (K = 1000 lugares de metilación), que recientemente se ha sustituido por otro de la misma casa comercial, pero que ofrece una mayor cobertura: 850 K (36).

Se han realizado varios estudios de metilación de epigenoma completo identificando genes diferencialmente metilados asociados a distintos fenotipos, como IMC, diabetes, enfermedad cardiovascular o concentraciones plasmáticas de lípidos, en los que el grupo del Dr. Ordovás ha participado en varios de ellos (37-39). Sin embargo, a pesar de que cada estudio propone unos genes candidatos cuyas regiones diferencialmente metiladas se asocian a un mayor o menor riesgo de enfermedad, la consistencia de los resultados en los distintos estudios todavía es baja. Así, en una revisión sistemática examinando estudios que habían analizado cambios de metilación en investigaciones de intervención para pérdida de peso (40), tanto basados en aproximación de genes candidatos como de EWAS, encontraron muy poca replicación de resultados. Así, por ejemplo, de los 6.091 genes analizados como significativos o potencialmente significativos en 9 EWAS, solo 6 genes coincidieron en 4 EWAS (GATA2, TCF7L2, SDK1, PIP4K2A, RREB1, HDAC4) y 57 genes en 3 estudios. Esta heterogeneidad puede ser debida a los distintos diseños de los estudios y a las diferentes características de los participantes, lo que indica que todavía queda mucho trabajo de estandarización por hacer antes de poder aplicar los resultados de la epigenómica a la nutrición de precisión. Además, el interés radica también en conocer puntuaciones de riesgo epigenético (ERS) similares a las GRS que nos informen de perfiles epigenómicos de riesgo y cómo la dieta puede modificarlos. Todo ello sin olvidar que, a su vez, determinados SNP influyen en la metilación y es necesario tener en cuenta la relación genoma-epigenoma.

MODIFICACIÓN EPIGENÓMICA POR ARN NO CODIFICANTES: MICROARN Y OTROS

Estos ARN no codifican proteínas y tienen una importante función reguladora de múltiples procesos. Según su tamaño, se clasifican en microARN (unas 20-25 pb), cortos (menos de 200 pb) y largos (más de 200 pb). Los microARN están siendo muy

estudiados y se les atribuye una importantísima función reguladora en múltiples procesos (42). Los microARN son capaces de unirse a la región 3'-UTR de los ARN mensajeros objetivo y causar un bloqueo de la traducción (42).

Existen múltiples microARN implicados en la regulación de los distintos fenotipos de interés relacionados con la nutrición. Los microARN pueden analizarse en tejidos específicos y relacionar su expresión con ciertas características fenotípicas, como, por ejemplo, la relación entre la expresión de los microARN: miR-1, miR-133, miR-208a/b y miR-499a en cardiomiocitos y fenotipos cardiovasculares (42).

Otras veces, los microARN pueden encontrarse y analizarse en el plasma circulante y relacionar sus concentraciones por distintos fenotipos de interés. Así, por ejemplo, en niños recién nacidos se midió la cantidad de microARN circulantes y se relacionó con el peso de la madre en la gestación. Concretamente, se encontró que los miR-155, miR-181a y miR-221 difieren en los bebés nacidos de mujeres obesas en comparación con los bebés nacidos de mujeres con peso normal (43).

A pesar de estos importantes avances, podemos identificar similares limitaciones a las expuestas anteriormente para los marcadores de metilación. En general, todavía existe poca reproducibilidad y es necesario una mejor estandarización de técnicas y de diseños de los estudios a través de una mejor estandarización de las características de los participantes y de las intervenciones dietéticas para que se disponga de una suficiente evidencia en este ámbito para poder aplicarla a la nutrición de precisión.

REGULACIÓN EPIGENÓMICA POR MODIFICACIÓN DE HISTONAS

Las histonas son una familia de proteínas con carga positiva que se encargan de compactar el ADN y permitir que quepa en el núcleo celular. Se denominan H1, H2A, H2B, H3 y H4. La acetilación, metilación y fosforilación, entre otras, son las principales modificaciones que pueden tener lugar en las histonas e incluyen en el estado de compactación de la cromatina. Este tipo de regulación epigenética es mucho más compleja que las anteriormente descritas y no existen muchos estudios epidemiológicos en humanos que se hayan centrado en esta regulación. Sin embargo, sí existen estudios en animales que han analizado la relación entre la dieta y la modificación de histonas en varias situaciones (44,45), poniendo énfasis en su relevancia. A pesar de su interés, otra dificultad añadida en los estudios de genómica nutricional, y para su posterior traslación a la nutrición de precisión, es la gran especificidad de tejido que tiene esta regulación.

TRANSCRIPTÓMICA, PROTEÓMICA Y METABOLÓMICA EN LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

La transcriptómica ha sido crucial en el inicio de la genómica nutricional, ya que los primeros estudios en esta disciplina se

centraron también en cómo los alimentos y nutrientes afectaban a la expresión de los genes (46). También en transcriptómica se ha avanzado desde el estudio de la expresión de genes concretos a la realización de estudios de transcriptoma completo mediante arrays que contienen todos los genes.

Al igual que sucede con la epigenómica, una limitación de la transcriptómica es que es tejido dependiente y, además, la obtención del ARN de buena calidad no siempre es posible, ni siquiera en los casos en que se estudien células de la sangre que son las más fáciles de conseguir (además de la saliva) en los estudios epidemiológicos.

En la actualidad, la transcriptómica se utiliza integrada con otras tecnologías ómicas (47) y está aportando información importante para la nutrición de precisión. La proteómica también está experimentando un importante desarrollo, superadas las limitaciones tecnológicas iniciales, y la metabolómica es una de las ómicas con más futuro y aplicaciones en nutrición de precisión (48).

Por limitaciones de espacio no podemos comentar con detalle los recientes avances en estas ómicas, pero todas ellas están contribuyendo a generar un conocimiento sin precedentes, que está siendo muy valioso para sus futuras aplicaciones en nutrición de precisión. Hemos comentado anteriormente que la integración de las ómicas, denominada por algunos como panómica en sentido amplio (49), contribuirá de manera exponencial al incremento del conocimiento. Un documento de consenso de expertos internacionales sobre el tema de la integración de ómicas en nutrición de precisión (50) puede servir de guía para conocer con más detalle las fortalezas y debilidades de las distintas ómicas, así como las expectativas de futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Marcon AR, Bieber M, Caulfield T. Representing a "revolution": how the popular press has portrayed personalized medicine. *Genet Med* 2018. DOI: 10.1038/gim.2017.217 [Epub ahead of print].
- Ramaswami R, Bayer R, Galea S. Precision Medicine from a Public Health Perspective. *Annu Rev Public Health* 2017. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-040617-014158 [Epub ahead of print].
- Caskey T. Precision Medicine: Functional Advancements. *Annu Rev Med* 2018;69:1-18. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-090905
- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372(9):793-5.
- De Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, Vohl MC. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2017;9. pii: E913.
- Özdemir V, Kolker E. Precision Nutrition 4.0: A Big Data and Ethics Foresight Analysis--Convergence of Agrigenomics, Nutrigenomics, Nutriproteomics, and Nutrimetabolomics. *OMICS* 2016;20:69-75.
- O'Sullivan A, Henrick B, Dixon B, Barile D, Zivkovic A, Smilowitz J, Lemay D, Martin W, German JB, Schaefer SE. 21st century toolkit for optimizing population health through precision nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;1-12.
- De Roos B, Brennan L. Personalised Interventions-A Precision Approach for the Next Generation of Dietary Intervention Studies. *Nutrients* 2017;9(8). pii: E847.
- Timpson NJ, Greenwood CMT, Soranzo N, Lawson DJ, Richards JB. Genetic architecture: the shape of the genetic contribution to human traits and disease. *Nat Rev Genet* 2018;19:110-24.
- Han Y, He X. Integrating Epigenomics into the Understanding of Biomedical Insight. *Bioinform Biol Insights* 2016;10:267-89.
- Jones DP, Park Y, Ziegler TR. Nutritional metabolomics: progress in addressing complexity in diet and health. *Annu Rev Nutr* 2012;32:183-202.
- Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol* 2017. pii: S0966-842X(17)30251-2. DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.002 [Epub ahead of print].
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(3):143-55. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157 [Epub 2018 Jan 15].
- Huang S, Chaudhary K, Garmire LX. More Is Better: Recent Progress in Multi-Omics Data Integration Methods. *Front Genet* 2017;8:84.
- Finley JW, Dimick D, Marshall E, Nelson GC, Mein JR, Gustafson DI. Nutritional Sustainability: Aligning Priorities in Nutrition and Public Health with Agricultural Production. *Adv Nutr* 2017;8:780-88.
- Perignon M, Vieux F, Soler LG, Masset G, Darmon N. Improving diet sustainability through evolution of food choices: review of epidemiological studies on the environmental impact of diets. *Nutr Rev* 2017;75:2-17.
- Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:71-118.
- Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:637-51.
- Corella D, Coltell O, Mattingley G, Sorlí JV, Ordovas JM. Utilizing nutritional genomics to tailor diets for the prevention of cardiovascular disease: a guide for upcoming studies and implementations. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:495-513.
- Ordovas JM, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Couture P, Coltell O, et al. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation* 2002;106:2315-21.
- Wang QL, Tan WL, Zhao YJ, Shao MM, Chu JH, Huang XD, et al. Data analysis in the post-genome-wide association study era. *Chronic Dis Transl Med* 2016;2:231-34.
- Corella D, Ordovas JM. Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:744-53.
- Park ST, Kim J. Trends in Next-Generation Sequencing and a New Era for Whole Genome Sequencing. *Int Neurol J* 2016;20:S76-83.
- Jenjaroenpun P, Wongsurawat T, Pereira R, Patumcharoenpol P, Ussery DW, Nielsen J, et al. Complete genomic and transcriptional landscape analysis using third-generation sequencing: a case study of *Saccharomyces cerevisiae* CEN.PK113-7D. *Nucleic Acids Res* 2018. DOI: 10.1093/nar/gky014
- Brown TL, Meloche TM. Exome sequencing a review of new strategies for rare genetic disease research. *Genomics* 2016;108(3-4):109-14.
- Liu DJ, Peloso GM, Yu H, Butterworth AS, Wang X, Mahajan A, et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nat Genet* 2017;49:1758-66.
- Turcot V, Lu Y, Highland HM, Schurmann C, Justice AE, Fine RS, et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nat Genet* 2018;50:26-41.
- Malovini A, Bellazzi R, Napolitano C, Guffanti G. Multivariate Methods for Genetic Variants Selection and Risk Prediction in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:17.
- Casas-Agustench P, Arnett DK, Smith CE, Lai CQ, Parnell LD, Borecki IB, et al. Saturated fat intake modulates the association between an obesity genetic risk score and body mass index in two US populations. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:1954-66.
- Wang T, Heianza Y, Sun D, Huang T, Ma W, Rimm EB, et al. Improving adherence to healthy dietary patterns, genetic risk, and long term weight gain: gene-diet interaction analysis in two prospective cohort studies. *BMJ* 2018;360:j5644.
- Janssen KA, Sidoli S, Garcia BA. Recent Achievements in Characterizing the Histone Code and Approaches to Integrating Epigenomics and Systems Biology. *Methods Enzymol* 2017;586:359-78.
- Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje A, Meuleman W, Ernst J, Bilenky M, Yen A, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature*. 2015;518:317-30.
- De Luca A, Hankard R, Borys JM, Sinnott D, Marcil V, Levy E. Nutriepigenomics and malnutrition. *Epigenomics* 2017;9:893-917.
- Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. *J Nutr Biochem* 2017;54:1-10.
- Mazzio EA, Soliman KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics* 2012;7:119-30.
- Moran S, Arribas C, Esteller M. Validation of a DNA methylation microarray for 850,000 CpG sites of the human genome enriched in enhancer sequences. *Epigenomics* 2016;8:389-99.

37. Aslibekyan S, Demerath EW, Mendelson M, Zhi D, Guan W, Liang L, et al. Epigenome-wide study identifies novel methylation loci associated with body mass index and waist circumference. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1493-501.
38. Irvin MR, Zhi D, Joehanes R, Mendelson M, Aslibekyan S, Claas SA, et al. Epigenome-wide association study of fasting blood lipids in the Genetics of Lipid-lowering Drugs and Diet Network study. *Circulation* 2014;130:565-72.
39. Parnell LD, Ordovás JM, Lai CQ. Environmental and epigenetic regulation of postprandial lipemia. *Curr Opin Lipidol* 2018;29:30-5.
40. Aronica L, Levine AJ, Brennan K, Mi J, Gardner C, Haile RW, et al. A systematic review of studies of DNA methylation in the context of a weight loss intervention. *Epigenomics* 2017;9:769-87.
41. Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, Langthasa M, Rahman M, Bari M, et al. Interplay between miRNAs and Human Diseases: A Review. *J Cell Physiol* 2018;233:2007-18.
42. Paiva S, Agbulut O. MiRroring the Multiple Potentials of MicroRNAs in Acute Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med* 2017;4:73.
43. Méndez-Mancilla A, Lima-Rogel V, Toro-Ortiz JC, Escalante-Padrón F, Monsiváis-Urendá AE, Noyola DE, et al. Differential expression profiles of circulating microRNAs in newborns associated to maternal pregestational overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2017 [in press]. DOI: 10.1111/jpo.12247
44. Upadhyaya B, Larsen T, Barwari S, Louwagie EJ, Baack ML, Dey M. Prenatal Exposure to a Maternal High-Fat Diet Affects Histone Modification of Cardio-metabolic Genes in Newborn Rats. *Nutrients* 2017;9. pii: E407.
45. Zhao M, Huang X, Cheng X, Lin X, Zhao T, Wu L, et al. Ketogenic diet improves the spatial memory impairment caused by exposure to hypobaric hypoxia through increased acetylation of histones in rats. *PLoS One* 2017;12:e0174477.
46. Viguerie N, Poitou C, Cancellu R, Stich V, Clément K, Langin D. Transcriptomics applied to obesity and caloric restriction. *Biochimie* 2005;87:117-23.
47. Abdul QA, Yu BP, Chung HY, Jung HA, Choi JS. Epigenetic modifications of gene expression by lifestyle and environment. *Arch Pharm Res* 2017;40:1219-37.
48. Beger RD, Dunn W, Schmidt MA, Gross SS, Kirwan JA, Cascante M, et al; for "Precision Medicine and Pharmacometabolomics Task Group"-Metabolomics Society Initiative. Metabolomics enables precision medicine: "A White Paper, Community Perspective". *Metabolomics* 2016;12:149.
49. Sandhu C, Qureshi A, Emili A. Panomics for Precision Medicine. *Trends Mol Med* 2018;24:85-101.
50. Ferguson JF, Allayee H, Gerszten RE, Ideraabdullah F, Kris-Etherton PM, Ordovás JM, et al; American Heart Association Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Nutrigenomics, the Microbiome, and Gene-Environment Interactions: New Directions in Cardiovascular Disease Research, Prevention, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:291-313.