

## GENÓMICA NUTRICIONAL Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

*Gabriela Arata; Silvia A.M. Bellabarba*

Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción; Dpto. de Fisiopatología; Facultad de Medicina; Universidad de Los Andes; Mérida; Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(1): 1-3

Los alimentos que a diario ingerimos tienen múltiples sustancias biológicamente activas, muchas de las cuales pueden tener un potencial benéfico para la salud o en otros casos, ser perjudicial. El estado de salud de un individuo es el producto de la compleja interacción entre el genoma y el medio ambiente con el que se relaciona. De los resultados epidemiológicos se evidencia que el genoma humano es sensible al entorno nutricional, por lo que su expresión variará en cuanto varíe ese entorno.

La existencia de un componente genético responsable de las diferencias en la respuesta dietética fue propuesta por primera vez hace ya varias décadas, y luego de la culminación del proyecto internacional del genoma humano, se han dado grandes avances hacia una mejor comprensión de cómo la nutrición influye en las vías metabólicas y en el control homeostático, de cómo esta regulación se ve alterada durante la fase temprana de una enfermedad relacionada con la dieta, y de hasta qué punto la carga genética individual contribuye a tal enfermedad. El estudio de esta compleja interacción se ha denominado **genómica nutricional** y su principal objetivo es estudiar las interacciones funcionales de los alimentos y sus componentes con el genoma a nivel molecular, celular y sistémico, a fin de prevenir o tratar enfermedades a través de la dieta. Esta interacción tiene un carácter bidireccional, por lo cual se generan dos sub-conceptos: 1. La **nutrigenética** o “*nutrición personalizada*”: que estudia el efecto de las variaciones genéticas en la interacción entre dieta y enfermedad, esto incluye la identificación y caracterización de las variantes génicas asociadas, o responsables de, las respuestas diferenciales a los nutrientes y 2. la **nutrigenómica**: La cual estudia los efectos que los nutrientes o componentes dietéticos

tienen sobre el genoma (los genes), el proteoma (todas las proteínas), y el metaboloma (todos los metabolitos)<sup>1-4</sup>. Es un área que se está investigando actualmente, y en este número de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo se presenta un artículo de revisión sobre los aportes de la nutrigenética y la nutrigenómica para el estudio de la obesidad.

El principal impacto práctico de la investigación nutricional radica en la formulación de unas recomendaciones dietéticas cuyo objeto es prevenir las enfermedades y promover una salud y un envejecimiento óptimo. La genética predispone a ciertas enfermedades y esta predisposición está determinada por la presencia de polimorfismos en determinados genes<sup>5</sup>. Por ahora, aún no se pueden cambiar nuestros genes, pero si se puede modificar la expresión y la repercusión de los mismos sobre nuestra salud, modificando nuestros hábitos alimentarios y nuestro estilo de vida<sup>1-4,6</sup>. El creciente interés en la aplicación de las recomendaciones dietéticas, antes de la aparición de los síntomas, en la enfermedad de Alzheimer (EA), ha estimulado un crecimiento importante en la investigación experimental y clínica. Estudios experimentales han demostrado que algunos nutrientes de la dieta inducen moléculas neuroprotectoras, reducen la reacción inflamatoria y aumentan la resistencia a la oxidación y apoptosis, asociados con mejora en el aprendizaje, la memoria, estímulo en la neurogénesis y disminución de la carga amiloide, sin embargo, aún no se ha logrado definir con precisión como el proceso de interacción entre genes y nutrientes puede permitir la indicación de una dieta específica y personalizada. La mayoría de las enfermedades crónicas son poligénicas, por lo que la interacción entre nutrientes y genoma es muy compleja y, en relación a los nutrientes,

**Artículo recibido en:** Diciembre 2014. **Aceptado para publicación en:** Enero 2015.

**Dirigir correspondencia a:** Gabriela Arata; **Email:** gabrielaarata60@gmail.com

no se puede pensar que ya se han caracterizado todos los “nutrientes” de los alimentos. Muy probablemente, en los alimentos están presentes miles de sustancias químicas, todavía clasificadas como no nutrientes, que pueden desempeñar un importante papel en la regulación génica y, así, tener un impacto significativo sobre la salud y la enfermedad<sup>3,4</sup>.

El Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente de la tercera edad, alrededor de 25 millones de personas la padecen y se calcula que en 50 años esta cifra se triplicará. Es una patología compleja, multifactorial, con un deterioro significativo en varios dominios cognitivos, incluyendo déficits en la memoria y de la función ejecutiva. El National Institute on Aging (NIA) and Alzheimer’s Association (AA) han reactualizado el concepto de la EA, definiéndola como una secuencia de eventos fisiopatológicos que se inicia con la acumulación del péptido beta amiloide en las estructuras oligoméricas y fibrillar, lo cual conllevaría a un proceso neuroinflamatorio, con disfunción y pérdida sináptica, acumulación y fosforilación de la proteína tau asociada a los microtúbulos y por último la degeneración neuronal. Estos cambios se inician entre 10 y 20 años antes de la manifestación de la alteración cognitiva. Aproximadamente 1/3 de las personas mayores de 70 años pueden tener, según el criterio de la NIA-AA, un estadio preclínico de la EA; de ellos, el 10% progresan en un año al diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve (MIC - Mild Cognitive Impairment) o demencia, y de aquellos en estadio preclínico 3, el 43% van a MIC o EA<sup>7-9</sup>.

Es bien conocido que el factor genético es importante en el desarrollo y progresión de la EA; la presencia de un solo alelo epsilon 4 en el gen de la apolipoproteína E (APOE) confiere un riesgo a la EA de 2 a 3 veces superior y la presencia de 2 alelos epsilon 4 aumenta el riesgo en 11 veces. Además del riesgo, se ha demostrado en las estructuras cerebrales, específicamente susceptibles a la EA, una mayor atrofia, hipometabolismo y deposición de amiloide beta en los portadores APOE4 comparado con los no portadores. Los reportes recientes que

incluyen estudios de imágenes, resonancia magnética nuclear (MRI), como criterios de valoración indirectos del cambio clínico, permiten profundizar cómo la dieta promueve el envejecimiento saludable del cerebro, y por lo tanto, pueden tener un efecto protector en la EA. En numerosos estudios se ha reportado una fuerte asociación entre adherencia a la dieta mediterránea (MeDi) y disminución del riesgo de EA. Un estudio de Mosconi y cols, realizado en individuos jóvenes, con y sin factores de riesgo de EA, cognitivamente normales, con determinación del genotipo APOE, muestra que aquellos con baja adherencia a la MeDi presentan adelgazamiento cortical en regiones clave para la EA, similar al observado en los pacientes con síntomas clínicos de EA, comparado con los individuos con alta adherencia a la MeDi. Es interesante señalar que, aun cuando los individuos con el genotipo APOE4 negativo son los que presentan la menor atrofia cerebral y son los de mayor adherencia a la MeDi, los autores sugieren que el mecanismo patológico que conlleva a la pérdida neuronal en la EA puede ser influenciado con modificaciones del estilo de vida, tal como una dieta sana. Varios nutrientes, tales como vitaminas del complejo B, antioxidantes, vitamina D y ácidos grasos poliinsaturados, han sido asociados con el patrón de MeDi, y han demostrado tener efectos neuroprotectores; Bayer-Carter y cols, sugieren un enfoque más prometedor para el estudio de los factores de la dieta en la EA, haciendo uso de intervenciones integrales de la dieta<sup>10-14</sup>.

La eficacia con la cual las intervenciones dietéticas influyen sobre marcadores de riesgo de las enfermedades multifactoriales se obtiene de la adopción de estrategias basadas en la población, sin embargo la respuesta a la intervención dietética es diferente entre individuos o grupos. Los estudios nutrigenéticos han avanzado en la comprensión de la compleja interacción nutrientes-genotipo, en la capacidad de respuesta de un individuo a las dietas complejas basadas en las variaciones genéticas comunes, sin embargo, hasta que la evidencia entre la interacción nutrición y genes sea más robusta, hay que recomendar la prudencia en la elaboración de dietas relacionadas con el genotipo y al mismo tiempo, tomar medidas para

evitar falsas expectativas. Lo complejo del tema ha llevado a la Academia de Nutrición y Dietética, Americana, a fijar posición al respecto, indicando que “La aplicación práctica de la genómica nutricional en la práctica dietética requerirá una estrategia basada en la evidencia para que las recomendaciones personalizadas resulten en beneficios para la salud de las personas y no causen daño”<sup>3,6,15</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nutri-genomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition”. Mutch D, Wahli W, Williamson G. *FASEB J*. 2005;19:1602-1616.
- Van Ommen B. Nutri-genomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. *Nutrition* 2004;20:4-8.
- Sales, P. B. Pelegrini, M. C. Goersch. Nutri-genomics: Definitions and Advances of This New Science. *J Nutr Metab* 2014;20:27-59.
- Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, Ferguson L.R, French T, Tai E.S, Milner J, Koh W, Xie L, Zucker M, Buckley M, Cosgrove L, Lockett T, Fung K, Head R. Nutri-genetics and Nutri-genomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. *J Nutri-genet Nutri-genomics* 2011;4:69-89.
- Niu Y, Yiqiang B, Cui F. Generation of Gene-Modified *Cynomolgus* Monkey via Cas9/RNA-Mediated Gene Targeting in One-Cell Embryos. *Cell* 2014;156:836-843.
- Baukje de Roos: Personalised nutrition: ready for practice? *Proc Nutr Soc* 2013;72:48-52.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Jr., Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe Ch, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
- Jack CR, Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Rocca WA, Boeve BF, Petersen RC. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer’s Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2012;71:765-775.
- Langbaum JB, Fleisher AS, Chen K, Ayutyanont N, Lopera F, Quiroz YT, Caselli RJ, Tariot N, Reiman E. Ushering in the study and treatment of preclinical Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2013;9:371-381.
- Alagiakrishnan K, Gill SS, Fagarasanu A. Genetics and epigenetics of Alzheimer’s disease. *Postgrad Med J* 2012;88:522-529.
- Chételat G, Fouquet M. Neuroimaging biomarkers for Alzheimer’s disease in asymptomatic APOE4 carriers. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:729-736.
- Karch CM, Cruchaga C, Goate AM. Alzheimer’s disease genetics: from the bench to the clinic. *Neuron* 2014;83:11-26.
- Mosconi L, Murray J, Tsui WH, Li Y, Davies M, Williams S, Pirraglia E, Spector N, Osorio RS, Glodzik L, McHugh P, de Leon MJ. Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed brain atrophy in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer’s Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2014;1:23-32.
- Bayer-Carter J, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS, Bonner LM, Callaghan M, Leverenz JB, Walter BK, Tsai E, Plymate SR, Postupna N, Wilkinson CW, Zhang J, Lampe J, Kahn SE, Craft S. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in Amnesic Mild Cognitive Impairment. Neuroimaging biomarkers for Alzheimer’s disease in asymptomatic APOE4 carriers. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:729-736.
- Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:299-312.