Alumna: Júlia Montoliu Boneu
Tutor: Òscar Puigarnau

Nutrigenòmica: som el que mengem? – Afectació dels nutrients en la manifestació gènica

Presentació

La importància de la nutrició en la salut no és una idea nova. Fa més de dos mil anys, Hipòcrates, considerat el pare de la medicina, digué: «Deixeu als aliments ser la medicina, i la medicina ser aliments». A diferència dels temps hipocràtics ara ens trobem en una era on podem comprendre les interaccions entre els nutrients i la salut. Les investigacions són cada cop més profundes en el que fa referència a com el menjar o els components bioactius que es troben en aquest interactuen amb el nostre organisme promovent un estat de salut.

La descoberta del genoma humà per part del Projecte del Genoma Humà va ser la clau per permetre l'estudi de les interaccions a nivell genètic i molecular d'aquestes interaccions, així com també dels efectes variables dels components dietètics en cada individu. Els nutrients afecten l'expressió gènica i la formació de diverses proteïnes importants en la formació i el manteniment de teixits.

Així doncs, la nutrigenòmica es creà per entendre les funcions de tots els gens i les seves interaccions amb els aliments, amb l'objectiu de promoure la salut i reduir el risc de desenvolupar malalties, així com de crear dietes adaptades als diferents individus que puguin ser usades com a mesures de prevenció personalitzades.

Metodologia
El treball ha estat realitzat majoritàriament gràcies a assaigs científics i clínics disponibles a través d'enllaços web, però també gràcies a llibres especialitzats en el tema. A més a més, per a la realització de la part pràctica vaig comptar amb l'equip tant de personal com material de l'àrea de Fisiopatologia Metabòlica de l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, a través d'una beca gràcies a l'expedient acadèmic, on vaig rebre ajuda i consell del Dr. David de Lorenzo, del Dr. José Serrano i de la Dra. Anna Granados, que va ser la meva tutora durant la meva estada en els laboratoris.

El treball està estructurat en 5 blocs:

Bloc I
— Introducció als conceptes principals
Bloc II
— Nutrigenòmica i nutrigenètica. Afectacions nutricionals en la manifestació gènica
Bloc III
— Pràctiques
Bloc VI
— Referències de dades
Bloc V
— Annex

Cada bloc es divideix al seu torn en diversos continguts analitzats en profunditat.

Cos del treball
Els canvis en les causes de mortalitat de la nostra societat, així com l'augment de la proliferació de malalties no infeccioses com el càncer o la diabetis, duen al plantejament de la necessitat de comprendre la medicina d'una manera diferent. Aquí neix la nutrigenòmica. Atesa la progressiva rellevància que adquireix l'alimentació en els estudis mèdics i en la salut, així com la recent seqüenciació del genoma humà i la creixent rellevància dels gens, la medicina general es veu obsoleta i es planteja un model de medicina personalitzat, en el cas de la nutrigenòmica basat en la prevenció de malalties gràcies a dietes determinades basades en el genoma de l'individu. La nutrigenòmica es distingeix de la nutrigenètica en què la primera estudia els efectes dels nutrients sobre els gens, mentre que l'altra estudia l'efecte que un determinat genoma pot tenir sobre l'alimentació de la persona. Aquesta recerca

està dirigida bàsicament a la nutrigenòmica, que al seu torn està relacionada amb l'epigenètica, que estudia els efectes de factors ambientals sobre l'expressió gènica. L'epigenètica consta de diversos mecanismes d'acció:

· Metilació de l'ADN
· Modificacions en les histones
· Silenciament gènic mitjançant ARN no codificant
· Altres processos
— Remodelació de la cromatina per processos dependents d'ATP
— Complexos peptídics Polycomb/Trithorax

Els més estretament lligats a la interacció nutricional són la metilació d'ADN i les modificacions en les histones.
Hi ha múltiples compostos bioactius que alteren de forma directa (com la curcumina, que s'adhereix a les hèlixs de l'ADN) o bé de forma indirecta l'expressió dels gens. Existeixen diverses formes d'alteració indirecta, com per exemple, intervenció en rutes metabòliques antioxidants, augmentant o reduint els nivells de ROS o altres molècules. En la majoria de casos en què els nutrients funcionen com a inhibidors tumorals és gràcies a la seva capacitat inhibidora en les rutes que activen marcadors tumorals com l'homocisteïna, o bé afectant la metilació i altres rutes epigenètiques. En el treball s'analitzen en profunditat els efectes que tenen la genisteïna, el folat, el zinc, els polifenols, el sulforafà, la curcumina i els carotenoides.
Els beneficis de la nutrigenòmica són múltiples sobretot a nivell de prevenció de malalties i de defectes de naixement, a través de la ingesta de folat durant l'embaràs. El paper que té el folat en la síntesi dels nucleòtids i en la metilació explica el paper vital que té aquesta vitamina en el desenvolupament uterí de qualsevol fetus o embrió. Un suplement de folat en els inicis de l'embaràs pot reduir el risc de patir espina bífida així com altres defectes de naixement. Els patrons de metilació defectuosos han demostrat que són importants components de les malalties cardiovasculars, tumorals i neurològiques.
L'efectivitat de tractaments nutrigenètics contra l'envelliment ha provocat que sigui una àrea de gran interès, on es duen a terme estudis basats en la metionina i en la restricció calòrica amb resultats molt satisfactoris vers les dietes amb restriccions calòriques, ja que d'aquesta manera es redueix el dany oxidatiu realitzat sobre les cèl·lules.
En el treball es parla també de productes usats en tractaments nutricionals, on trobem aliments nutricionals, nutracèutics, que es distingeixen entre ells perquè els aliments funcionals solen presentar-se en forma d'aliments per a ús diari enriquits en determinats nutrients o substàncies beneficioses per a la salut, però aquest passa a ser un nutracèutic quan ajuda a la qualitat de vida, salut o prevenció de malalties.

Cal distingir en tot moment, però, que la nutrigenòmica està basada en raonaments de probabilitat, ja que les bases de coneixement són encara inexactes, així que en cap cas pot suplir la medicina a través de suplements dietètics o nutricèutics.
Malgrat tot, la nutrigenòmica és una ciència en desenvolupament, molt primerenca, i hi ha força incerteses sobre el seu futur, tant des del punt de vista tecnològic com d'acceptació social.
La pràctica de la salut i el desenvolupament de productes alimentaris avancen de forma independent i és la ciència la que permet que ambdós es fusionin, així com la traducció de nous coneixements en el camp a mesura que emergeix. De totes formes, s'ha de prendre amb cautela i gran cura. Hi ha qüestions ètiques a considerar, en termes de confidencialitat, i que els drets dels consumidors siguin plenament confiables. Això serà cada vegada més necessari per comunicar l'abast de la manca de coneixement, ja que s'ha de vetllar per construir aliances eficaces entre els clients i els professionals i, el més important, no fer mal.
El potencial, però, és gairebé utòpic, a mesura que avancem cap a la comprensió dels detalls genètics darrere de la biologia humana i de la forma en què consumim aliments, un dels plaers més simples de la vida, que pot tenir un impacte tan gran en la vida mateixa.

El treball consta de dues pràctiques:

· *PRÀCTICA I*
Prevenció de l'estrès oxidatiu de les cèl·lules N2A mitjançant la modulació de la via de l'NRF2 amb l'administració de EGCG.
L'ECGC és un polifenol d'acció antioxidant que en teoria estimula la producció de NRF2, una proteïna que se sintetitza davant d'agressions ROS. L'objectiu era comprovar si realment l'ECGC afavoria la producció de la proteïna, i per comprovar-ho es va realitzar l'estudi sobre un cultiu cel·lular N2A, que es va dividir en 4 grups, 1 de control i en els altres 3 es va administrar ECGC, ECGC + H_2O_2 i H_2O_2.[1] Passat el temps indicat, vam passar a mesurar les concentracions de NRF2 en cada cultiu, a través de tècniques com un Western Blot i el posterior tractament de membranes per a l'anàlisi dels resultats. S'esperava que la concentració de NRF2 fos més elevada en les cèl·lules on s'havia administrat ECGC, però no va ser així, el major nivell d'NRF2 corresponia al control i en ordre descendent, la solució de ECGC, ECGC + H_2O_2 i H_2O_2.

1 **NOTA:** ECGC – Galat d'epigalocatequina. H202 – Peròxid d'hidrogen o aigua oxigenada.

Com a conclusió, es pot pensar que la concentració de EGCG emprada no va ser suficient per prevenir l'efecte oxidatiu de l'H_2O_2, o que, per contra, la concentració de H_2O_2 utilitzada va resultar tan agressiva que ens va impedir veure el possible efecte antioxidant preventiu del polifenol, per la seva inducció a la mort cel·lular.

· PRÀCTICA II
Recomanacions dietètiques i nutricionals basades en l'estudi genètic.
En aquesta pràctica s'explica de quina manera s'arriba a elaborar un estudi genètic i nutricional així com també una anàlisi bioquímica sanguínia. La finalitat és determinar quines variacions en la meva dieta personal podrien ser beneficioses per al meu organisme un cop establerta la correcta relació entre les meves variants gèniques i la meva alimentació. Per dur-la a terme vaig realitzar un estudi genètic propi a través dels serveis de l'empresa 23&Me i durant una setmana vaig anotar la meva dieta, al més detalladament possible. Quan vaig tenir els resultats, juntament amb el Drs. José Serrano i David de Lorenzo vam comparar les dades i vam establir certs criteris que podia millorar sobre la base de la meva dieta, la meva anàlisi sanguínia i l'estudi genètic. Entre aquests criteris es troba una major sensibilitat als sabors amargs dels aliments o bé augmentar la ingesta d'àcid fòlic amb l'objectiu d'estimular el rendiment de la metabolització d'homocisteïna, actualment només d'un 60% gràcies a una irregularitat genètica.
NOTA: En aquesta pràctica només van ser inclosos una part dels resultats, per motius de protecció de dades personals.

Conclusions
L'objectiu d'aquest treball era augmentar els meus coneixements sobre el camp nutricional, però sense caure en tòpics dietètics, sinó des de l'efecte real que tenen els aliments en allò que més ens defineix, que són els gens. La realització no va ser gens senzilla ja que, desgraciadament, és una ciència molt nova i en la qual falta encara molta organització i recerca. A més a més, pel que he pogut observar en els meus experiments i en les lectures d'assaigs, els resultats són molt variables ja que queden sotmesos a múltiples variables. Els gens són personals i les relacions entre tots ells són nombroses i alhora molt complexes; en conseqüència, l'efecte d'un mateix nutrient canvia sobre diversos individus i això causa moltes dificultats a l'hora d'analitzar els resultats i arribar a alguna conclusió. A més, cal sumar-hi els possibles canvis epigenètics que pot patir l'individu.
En general, la realització d'aquest treball ha estat laboriosa però satisfactòria ja que les meves preguntes sobre la importància real de l'alimentació han estat resoltes i he comptat amb l'ajuda de grans professionals, que han enriquit tot el treball.

Bibliografia

(Per causes d'espai només es troben recollits alguns dels links i publicacions usades, però no la seva totalitat.) — REUTER, S.; GUPTA, S. C.; PARK, B.; GOEL, A.; AGGARWAL, B. B. «Epigenetic changes induced by curcumin and other natural compounds». Genes & Nutrition, 6 (2) (2011), p. 93-108. doi: 10.1007/s12263-011-0222-1 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092901/> — 23AndMe. What is a gene? (en línia) Disponible en: <https://customercare.23andme.com/hc/en-us/articles/202904980-What-is-a-gene-> — LACLAUSTRA GIMENO, H. G. M.; BERGUA MARTÍNEZ, C.; PASCUAL CALLEJA, I.; CASASNOVAS LENGUAS, J. A. «Síndrome Metabólico. Concepto y fisiopatología». Rev Esp Cardiol Supl., 5(D) (2005), p. 3-10. Vol. 5 Núm. Supl. D DOI: 10.1157/13083442 <www.revespcardiol.org/es/sindrome-metabolico-concepto-fisiopatologia/articulo/13083442/> — LORENZO, D. de. «Perspectivas presentes y futures de la Nutrigenómica y la Nutrigenética en la medicina preventiva». Nutr. clín. diet. hosp., 32(2) (2012), p. 92-105 <www.delorenzo.es/articulos/cientificos/nutricion-clinica-y-dieteti.pdf> — MATHERS, J. C. «Nutrition and cancer prevention: diet-gene interactions». Proceedings of the Nutrition Society, 62 (2003), p. 605-610 doi: 10.1079/PNS2003274 <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=816476&fileId=S0029665103000831> — ROBINSON, M. D. Institute of Molecular Life Sciences. Epigenomics, DNA methylation methods. University of Zurich <http://www.fgcz.ch/education/StatMethodsExpression/05_epigenome_ChIP_DNAme.pdf> — Epigenie. Informally Informative. A crash course in folate, nutrition, and dna methylation regulation with Dr. Patrick Stover. October 10, 2013 <http://epigenie.com/a-crash-course-in-folate-nutrition-and-dna-methylation-regulation-with-dr-patrick-stover/> — LORENZO, D. DE; SERRANO, J.; PORTERO-OTIN, M.; PAMPLONA, R. Nutrigenómica y Nutrigenética. Hacia la nutrición personalizada. Librooks, 2011. — ROBERT, J. «Cousins Food Science and Human Nutrition Department, University of Florida». A role of zinc in the regulation of gene expression Proceedings of the Nutrition Society, 57 (1998), p. 307-311.