

Revisión

Genética y nutrición

D. GONZÁLEZ-LAMUÑO, M. GARCÍA FUENTES

Hospital Valdecilla. Universidad de Cantabria

La nutrición representa un papel primordial en el desarrollo de los seres vivos, y su importancia ha adquirido una nueva dimensión como consecuencia de los recientes avances en el conocimiento de las bases moleculares de la fisiopatología humana. En este sentido, la identificación de genes sobre los que actúan determinados nutrientes permite una mejor comprensión del papel de la alimentación en el padecimiento de ciertas enfermedades, y aporta las bases moleculares que fundamentan la implementación de medidas que afecten al desarrollo y la adaptación al entorno del individuo sano y enfermo.

GENOTIPO Y FENOTIPO

Un organismo se desarrolla a partir de una célula primitiva con toda la dotación genética propia de su especie en interacción con el medio que le rodea. Los genes, sometidos a un delicado sistema de regulación, inciden en el organismo en desarrollo para dictarle unas normas generales, pero es el medio ambiente el que condiciona el curso real y definitivo de la acción. En este sentido, ya en las primeras fases del desarrollo, la polaridad a lo largo de los ejes principales del huevo se establece mediante gradientes de proteínas maternas que controlan la activación transcripcional local de genes, que a su vez codifican para proteínas reguladoras. Por lo tanto, los individuos heredan sólo las estructuras moleculares del huevo a partir del cual se formaron, pero no los resultados finales de su desarrollo ontogénico individual que es modificable en función de factores ambien-

tales. Muchos de los mecanismos reguladores afectados por esa interacción con el medio ambiente, pueden actuar sobre los gametos y ser transmitidos a generaciones posteriores⁽¹⁾.

En definitiva, a pesar del factor condicionante que constituye el genotipo, en cada etapa del desarrollo celular existe un espectro de posibilidades determinado por sistemas de retroalimentación que modulan, dentro de ciertos límites, posibles variaciones respecto del desarrollo ideal. Este proceso de regulación génica se realiza esencialmente mediante determinados factores que responden a señales ambientales que aumentan o disminuyen la tasa de transcripción de genes específicos. Este sistema, sobre el que actúa claramente la nutrición, limita las posibles desviaciones de la normalidad en cada una de las etapas del desarrollo, aunque mantiene un cierto grado de incertidumbre respecto al fenotipo exacto que acabará manifestándose. En cualquier caso, el conocimiento de la constitución genética heredada, y de la sucesión histórica de ambientes a los que el organismo se verá expuesto desde su concepción hasta su muerte, permitiría predecir en cierto grado de qué forma se desarrollará un determinado ser vivo.

NUTRICIÓN Y ENFERMEDAD

El estudio de las enfermedades metabólico-hereditarias y la disponibilidad de animales transgénicos, ha permitido conocer las modificaciones de determinados genes durante diferentes estadios de desarrollo del individuo y su interacción con el entorno. Se ha demostrado que existe una consi-

Correspondencia: D. González Lamuño. Hospital Valdecilla. Avda. Valdecilla s/n. 39008 Santander.

Recibido: Diciembre 1997. *Aceptado:* Febrero 1998.

derable variación y plasticidad de los sistemas metabólicos en función de los factores del entorno, lo cual hace posible una acomodación al medio mediante cambios que pueden ser temporales o permanentes⁽²⁾. La nutrición es un factor que puede influir sobre la función biológica de síntesis proteica determinada por los genes, suministrando además la materia prima por la que un organismo puede generar un proceso ordenado que transforma los alimentos en su propia materia viva. La comprensión de estos fenómenos y la caracterización de genes responsables de determinados procesos metabólicos, permite conocer la capacidad metabólica de un individuo determinado y posiblemente será de gran ayuda para indicar la alimentación más favorable en cada situación.

En relación a las enfermedades crónicas y degenerativas, factores ambientales entre los que destaca la dieta se combinan con una determinada predisposición favoreciendo el desarrollo de las mismas. La identificación de marcadores genéticos asociados a dichas patologías permitirá realizar acciones terapéuticas y preventivas en función de la susceptibilidad individual a determinadas enfermedades. Esta aproximación individualizada a cada enfermo, probablemente sea más efectiva que la estrategia actual de realizar recomendaciones dietéticas generales para grandes grupos poblacionales en los que se encuentran tanto personas susceptibles como no susceptibles. Además, este tratamiento dietético, actualmente piedra angular en la terapéutica de múltiples enfermedades crónicas, podría combinarse con otros tratamientos basados en la terapia génica en aquellas patologías causadas por la ausencia del producto de un gen determinado o por la presencia de un producto defectuoso.

NUTRIENTES Y REGULACIÓN GENÉTICA

Aunque los mecanismos de regulación génica nutricional no son bien conocidos, se sabe que algunos principios inmediatos, vitaminas, minerales y oligoelementos son capaces de modificar la expresión de los genes directamente o a través de hormonas^(3,4). Dichos factores pueden afectar a la síntesis de proteínas específicas mediante la regulación a diferentes escalones, bien a nivel transcripcional, procesamiento post-transcripcional, traducción, o procesamiento post-traducción.

La mayoría de los factores nutricionales conocidos que son capaces de regular la expresión génica actúan a nivel transcripcional, y aunque pueden actuar como elementos reguladores por sí mismos, habitualmente modifican, bien directamente o a través de sus metabolitos, la estructura de otros elementos reguladores presentes en la célula. El DNA tiene regiones reguladoras que contienen secuencias específicas que controlan el nivel de síntesis de RNA mensajero, así como potenciadores (*enhancers*), que son secuencias de control que incrementan la tasa de transcripción. Los promotores y *enhancers* son regulados por un número importante de proteínas, nutrientes específicos, hormonas o incluso segundos mensajeros de hormonas como el AMP cíclico⁽⁵⁾. Cuando un gen es activado por un nutriente o una hormona y con ello estimulado para producir RNA, la producción de la proteína se dice que está bajo control o regulación transcripcional, asumiendo que su degradación es relativamente constante. También se asume que la tasa de formación de la proteína madura está limitada por la disponibilidad del RNA mensajero, y que las tasa de traducción y procesamiento post-traduccional son relativamente rápidos. Dos ejemplos típicos de este tipo de regulación lo constituirían la inhibición sobre la transcripción del gen de una sintetasa de ácidos grasos por parte de los ácidos grasos y el estímulo sobre la transcripción de genes para enzimas glucolíticos y lipogénicos por parte de la glucosa^(4,6).

Otro ejemplo de regulación génica, en este caso indirecta, es el que ejerce el colesterol de la dieta sobre los niveles de colesterol plasmático ligado a las lipopartículas de baja densidad (LDL). Dichos niveles están condicionados en gran medida por la tasa de captación de los receptores LDL⁽⁷⁾. Es importante tener en cuenta que la finalidad específica de los LDL receptores no sería propiamente la de reducir los niveles de LDL-colesterol (aunque este sea el resultado final), sino la de suplir a las células con el colesterol suficiente para las necesidades estructurales de las membranas celulares. No es pues sorprendente que la síntesis de los LDL receptores esté regulada por las concentraciones celulares de colesterol⁽⁸⁾. Así, cuando la concentración celular de colesterol es baja, la síntesis de LDL receptores aumenta, mientras que a niveles más elevados de colesterol, existe una menor producción de LDL receptores^(9,10). En el mecanismo por el cual la concentración de colesterol intracelular modula la expresión de los LDL receptores interviene

una proteína reguladora de unión específica a esteroides denominada SREBP (*sterol regulatory element binding protein*), con capacidad de ser transportada hasta el núcleo celular, y que es una de las muchas proteínas reguladoras con capacidad de regular la tasa de transcripción⁽⁹⁾. En las células en las que existe una deplección de esteroides, una porción de la proteína SREBP es transportada al núcleo donde estimula la transcripción del gen para el receptor LDL, lo que hace que aumente la concentración de RNA mensajero para el receptor proteico y con ello la concentración del receptor⁽¹⁰⁾. Mayor cantidad de LDL receptores significa más captación de partículas LDL, lo que conlleva un aumento en el colesterol celular.

Los elementos de la dieta participan también en mecanismos de regulación genética basados en cambios en la tasa de traducción sin modificar la tasa de transcripción o síntesis de RNA mensajero. Un ejemplo notable de este tipo de sistema regulador es la traducción del enzima acetil-CoA carboxilasa, un enzima limitante de la tasa de síntesis de ácidos grasos⁽¹¹⁾. Se han identificado diferentes formas de RNA mensajero para este enzima, que difieren en su región 5' no traducida, pero no en la secuencia codificante, lo que indica que cada una de las formas de RNA codifica para la misma proteína. Las múltiples formas de RNA mensajero se originan de diferentes apareamientos entre los exones de las regiones no codificantes del RNA mensajero, determinando diferencias en la eficacia de la unión del RNA al ribosoma y por tanto, en la tasa de producción de la proteína naciente⁽¹²⁾. Los diferentes transcritos son además activados de modo diferente por hormonas como la insulina o nutrientes como la fructosa⁽¹³⁾.

Determinados oligoelementos o nutrientes pueden tener un efecto más directo sobre la tasa de traducción y degradación a nivel del RNA mensajero que los descritos previamente. Un ejemplo de este tipo de regulación genética lo constituye el control de la concentración intracelular de hierro, que entra en la célula unido a la transferrina por endocitosis vía un receptor proteico para la transferrina. Dentro de la célula, gran cantidad de hierro se une a la ferritina, que es la proteína de almacenamiento de hierro. Cuando la cantidad de hierro libre en la célula disminuye, se produce un incremento en la síntesis del receptor para la transferrina, lo que condiciona un aumento en la captación y un descenso en la síntesis de ferritina, con el consecuente aumento de hie-

rrro disponible. El modo en que los alimentos ricos en hierro pueden modificar al mismo tiempo la tasa de síntesis de la ferritina y transferrina, se lleva a cabo mediante la acción de una proteína de unión que contiene un elemento de respuesta al elemento hierro (*iron responsive element-binding protein*). Cuando esta proteína de unión no contiene hierro, se une al extremo 3' del RNA mensajero para el receptor de la transferrina, lo cual previene la degradación de dicho RNA, y al mismo tiempo se une al extremo 5' del RNA mensajero para la ferritina, evitando su traducción⁽¹⁴⁾.

Algunos tipos de regulación complejos mediados por hormonas como la insulina, no dependen de la tasa de transcripción ni de traducción, sino de procesos que ocurren tras esta última, y que se denominan modificaciones postraduccionales. Un ejemplo de este tipo de regulación condiciona la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) del tejido adiposo, enzima que cataliza la hidrólisis de triglicéridos presentes en los quilomicrones y en las lipopartículas de muy baja densidad (VLDL). Tras la síntesis proteica que ocurre en los adipocitos, la LPL se completa con la adición de un fosfolípido que le confiere una particular movilidad transmembrana, permitiendo su transporte al lecho capilar donde actúa⁽¹⁵⁾. La acción de la ingesta sobre los niveles de insulina se traduce en cambios en la tasa del procesamiento postraduccionales de la LPL a través de la activación de la fosfolipasa C inositol específica, lo que modifica en último término la movilidad de la LPL al lecho capilar⁽¹⁶⁾.

PERSPECTIVAS FUTURAS Y APLICACIONES PRÁCTICAS

La comprensión de los mecanismos moleculares sobre los que pueden actuar directa o indirectamente los diferentes nutrientes, y las posibilidades que ofrece la tecnología de DNA recombinante, van a permitir conocer las consecuencias para el individuo de los cambios dietéticos ocurridos en nuestra sociedad. Es evidente que cambios sustanciales en la nutrición, especialmente durante las fases más críticas del desarrollo de cada individuo como son los periodos embrionario, fetal y de la primera lactancia, conllevan modificaciones inherentes en la respuesta de genes implicados en el desarrollo y en los futuros patrones de padecimiento de enfermedades. Además, en las poblaciones indus-

trializadas los cambios en la alimentación son responsables de enfermedades crónicas que de modo directo o indirecto constituyen la principal causa de mortalidad, sobre los que es necesario actuar. Es para ello necesario que al pensamiento pediátrico relacionado con el desarrollo del individuo sano y enfermo, se incorporen los conceptos moleculares que explican las interacciones entre la nutrición y la expresión fenotípica de un gen determinado.

Por otro lado, la biotecnología permite sumar a la producción biológica de importantes cantidades de proteínas, cambios en las cualidades de determinados alimentos, lo que obligará a realizar una adecuada investigación para valorar su impacto en cada individuo. En ocasiones algunos de estos avances se han acompañado de unos escasos conocimientos relativos a las necesidades básicas nutricionales (particularmente durante los periodos dinámicos de crecimiento y desarrollo), y no han tenido en cuenta las posibles interacciones entre los diferentes nutrientes entre si y entre genes y nutrientes. Estos cambios en la composición de los alimentos, desarrollados paralelamente a los conocimientos en el genoma humano permitirán iniciar nuevas estrategias de actuación en el tratamiento de pacientes con enfermedades genéticas o metabólico-hereditarias. La posibilidad de realizar manipulaciones genéticas para determinadas enfermedades metabólicas en el organismo en desarrollo, precisará del diseño de tratamientos dietéticos específicos, lo que condiciona que la pediatría sea una de las especialidades médicas que más se va a beneficiar de los conocimientos del genoma humano y del desarrollo biotecnológico. En este sentido, las posibilidades de realizar acciones preventivas por parte del Pediatra se van a ver incrementadas, ya que, si bien el material genético aporta el potencial individual, dicho potencial puede modificarse por el entorno y especialmente a través de la dieta⁽¹⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahn AJ. Alterability of development of haemoglobin concentration in mice: transmission of changes to the next generation. *Growth* 1982; **46**: 247-58.
2. Wharton BA, Scott PH. Distinctive aspects of metabolism and nutrition in infancy. *Clin Biochem* 1996; **29**: 419-28.
3. Baldellou A. Regulación nutricional de la expresión génica. *Act Nutr* 1998; **24**: 47-53.
4. Clarke SD, Abraham S. Gene expression: nutrient control of pre- and posttranscriptional events. *FASEB J* 1992; **6**:3146-52.
5. Tijan R, Maniatis T. Transcriptional activation: a complex puzzle with few easy pieces. *Cell* 1994; **77**: 5-8.
6. Girard J, Perdereau D, Foufelle F, Prip-Buus K, Ferré P. Regulation of lipogenic enzyme gene expression by nutrients and hormones. *FASEB J* 1994; **8**: 36-42.
7. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway in cholesterol homeostasis. *Science* 1986; **232**: 34-47.
8. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; **343**: 425-30.
9. Gasci GP. Basic-helix-loop-helix transcription factor and sterol sensor in a single membrane-bound molecule. *Cell* 1994; **77**: 17-9.
10. Wang X, sato R, Brown MS, Hua X, Goldstein JL. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell* 1994; **77**: 53-62.
11. Bowers D, Allred J. Advances in molecular biology: applications for the future of clinical nutrition practice. *J Am Diet Assoc* 1995; **95**: 53-9.
12. Luo XC, Park K, Lopez-Casillas F, Kim K-H. Structural features of the acetyl CoA carboxylase gene: mechanism for generation of mRNAs with 5' heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**: 4042-6.
13. Lopez-Casillas F, Ponce-Castaneda MV, Kim K.H. In vivo regulation of the activity of two promoters of the rat acetyl CoA carboxylase gene. *Endocrinology* 1991; **129**: 1049-58.
14. Klausner RD, Rouault TA, Harford JB. Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. *Cell* 1993; **72**:19-28.
15. Semenkovitch CF, Wims M, Noe L, Etienne J, Chan L. Insulin regulation of lipoprotein lipase in 3T3-L1 adipocytes is mediated at the post-transcriptional and post-translational levels. *J Biol Chem* 1989; **264**: 9030-8.
16. Chan BL, Lisanti MP, Rodriguez-Boulan E, Saltiel AR. Insulin-stimulated release of lipoprotein lipase by metabolism of its phosphatidylinositol anchor. *Science* 1988; **241**: 1670-5.
17. Young AL, Lewis CG. Biotechnology and potential nutritional implications for children. *Pediatr Clin North Am* 1995; **42**: 917-30.