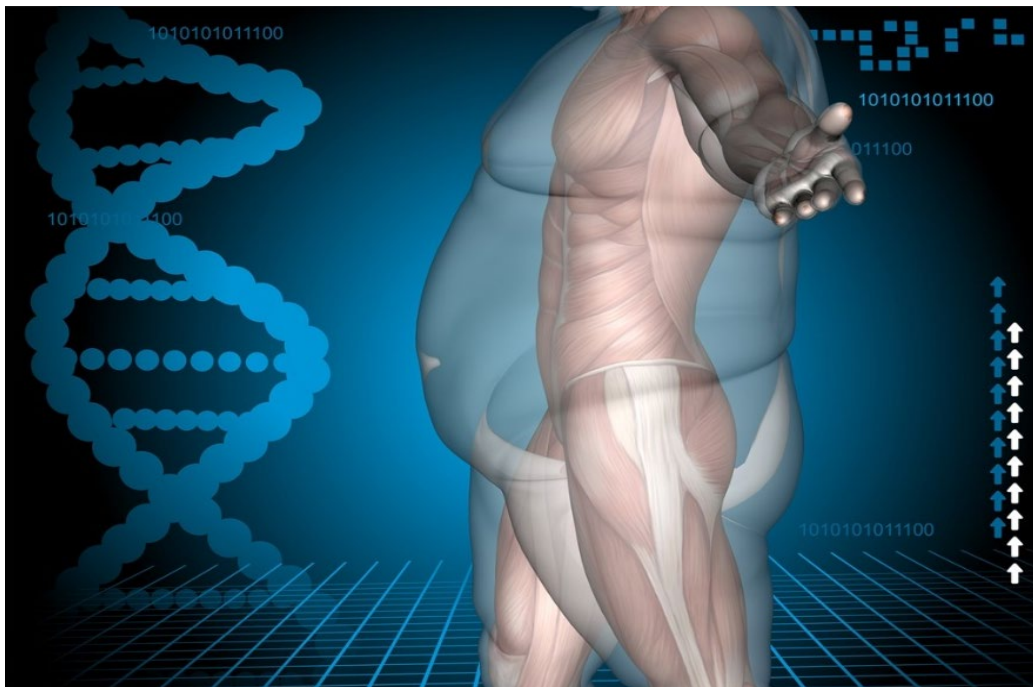


# TRABAJO FIN DE GRADO NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

## GENÓMICA Y SU IMPLICACIÓN EN LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA EN LA OBESIDAD



Alumna: Blanca Goicoechea Torres

Tutores: J. Antonio Garrote Agradados y

Manuela del Caño Espinel



---

**Universidad de Valladolid**

## DEDICATORIA

**E**n primer lugar me gustaría agradecer a mi tutor en este trabajo, J. Antonio Garrote, por su constante disponibilidad. Gracias por responder rápidamente a mis correos, por estar siempre dispuesto a contestar mis múltiples dudas, por sacar huecos para hacer tutorías presenciales y por guiarme a lo largo del proceso, permitiéndome en todo momento tener la libertad de hacer las cosas a mi gusto.

Como no puede ser de otra manera, un agradecimiento especial es para mi familia porque cada miembro constituye un pilar fundamental en mi vida, gracias por aguantar y calmar mis continuas dudas, además de animarme a lo largo de todo el proceso de creación del trabajo. Sobre todo, muchas gracias mamá por escuchar mi lectura del TFG completo a pesar de que te sonara a chino. Y gracias a mi hermano Alberto por sus consejos.

Así mismo, agradezco a todas mis amigas por su apoyo, en especial a mis amigas de la carrera (Isabel, Elsa, Cristina, Clara, Elizabeth, Teresa, Elisa, Paula y María) por haber vivido este proceso juntas y apoyarnos en todos los momentos.

## RESUMEN

**Introducción:** La obesidad es una enfermedad crónica de tan alta prevalencia que se considera una epidemia mundial, debido a sus crecientes y alarmantes cifras, dejando ver que las intervenciones generalistas están fallando. Se sabe que la genética tiene un papel importante en la susceptibilidad a la patología y por tanto una posible contribución fundamental en su intervención.

Actualmente, existe un constante crecimiento del campo de la genómica en el ámbito nutricional, junto a un aumento de la aparición de pruebas genéticas directas al consumidor y de anuncios de nutrición personalizada ofrecidos por empresas privadas. Contribuyendo a que las recomendaciones individualizadas basadas en este campo parezcan suponer una buena opción para prevenir y tratar la obesidad.

**Objetivos:** El objetivo principal de este trabajo es informar de manera actualizada sobre el empleo de la genómica en la intervención de la obesidad. Para ello, se han empleado como objetivos específicos, conocer de forma general la genómica nutricional, haciendo hincapié en la nutrigenómica y la nutrigenética para comprender las interacciones gen-dieta. Además de conocer las pruebas de asociación y las pruebas genéticas directas al consumidor, para entender su aplicación como base de la nutrición personalizada para la intervención de la patología. Determinando finalmente su utilidad en la actualidad y con vistas a futuro.

**Material y métodos:** Se ha realizado la revisión bibliográfica empleando como base principal de búsqueda “Pubmed” complementando la información mediante artículos seleccionados con “Google Scholar”. Basándose los criterios de inclusión seguidos en palabras claves en español y en inglés, así como en términos MeSh, desde el 2016-2023.

**Conclusiones:** La genómica nutricional ha permitido identificar múltiples variantes genéticas asociadas a la obesidad, no obstante, aún no ha conseguido explicar completamente el fenotipo y la heredabilidad de la patología. En relación a las pruebas genéticas se ha visto que pueden ser claves para incorporar las recomendaciones personalizadas en la práctica clínica, sin embargo, la mayor parte son de carácter comercial cuya evidencia científica suele ser desconocida, requiriéndose de un marco legal y la inclusión de profesionales sanitarios para que sean óptimas. Además, a pesar de que la nutrición personalizada ha mostrado mejores resultados a largo plazo, sigue sustentándose sobre estudios observacionales, poco reproducibles. En resumidas cuentas, se ha visto que la genómica nutricional es un campo prometedor para el tratamiento personalizado de la obesidad, no obstante pese a su constante y rápida evolución, a día de hoy todavía se encuentra en su etapa inicial, necesitándose a nivel general mucha más investigación, unificando los diseños de los estudios para poder ser extrapolables, además de incorporar y considerar todos los factores como el sexo, la etnia,... Así mismo, pese a la importancia del enfoque individual, no se debe olvidar el poblacional en la lucha contra la obesidad. Finalmente, para que la nutrición personalizada en la obesidad sea mucho más efectiva y óptima no solo debe basarse en la genómica, sino también en otros factores ( la microbiota, la epigenética,.. ) para poder entender las interacciones entre los factores y la patología en su totalidad y poder combatirla.

**Palabras clave:** nutrigenómica, nutrigenética, genómica, nutrición personalizada, nutrición de

precisión, obesidad, polimorfismos de un solo nucleótido, interacción gen-dieta, pruebas genéticas directas al consumidor

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is a chronic disease of such high prevalence that it is considered a world-wide epidemic, due to its increasing and alarming numbers, letting us see that generalist interventions are failing. Genetics is known to play an important role in the susceptibility to the pathology and therefore a possible fundamental contribution in its intervention.

Nowadays, there is a steady growth in the field of genomics in the nutritional field, along with an increase in the emergence of direct-to-consumer genetic testing and personalized nutrition advertisements offered by private companies. Contributing to the fact that individualized recommendations based on this field appear to be a good option for preventing and treating obesity. Objectives: The main objective of this work is to provide updated information on the use of genomics in obesity intervention.

For this purpose, the specific objectives have been used as general knowledge of nutritional genomics, with emphasis on nutrigenomics and nutrigenetics to understand gene-diet interactions. In addition to know the association tests and direct-to-consumer genetic tests, to understand their application as the basis of personalized nutrition for pathology intervention. Finally determining their usefulness today and for the future.

**Material and methods:** The bibliographic review was carried out using "Pubmed" as the main search base, complementing the information by means of articles selected with "Google Scholar". The inclusion criteria followed were based on keywords in Spanish and English, as well as MeSh terms, from 2016-2023.

**Conclusions:** Nutritional genomics has made it possible to identify multiple genetic variants associated with obesity, however, it has not yet been able to fully explain the phenotype and heritability of the pathology. In relation to genetic tests, it has been seen that they can be key to incorporate personalized recommendations in clinical practice, however, most of them are of a commercial nature whose scientific evidence is usually unknown, requiring a legal framework and the inclusion of health professionals for them to be optimal. Furthermore, although personalized nutrition has shown better long-term results, it is still based on observational studies that are not very reproducible. In short, we have seen that nutritional genomics is a promising field for the personalized treatment of obesity, however, despite its constant and rapid evolution, it is still in its initial stage, and much more research is needed at a general level, unifying study designs to be extrapolated, as well as incorporating and considering all factors such as sex, ethnicity, etc. Likewise, despite the importance of the individual approach, the population approach should not be forgotten in the fight against obesity. Finally, for personalized nutrition in obesity to be much more effective and optimal, it should not only be based on genomics, but also on other factors (microbiota, epigenetics, etc.) in order to understand the interactions between the factors and the pathology as a whole and to be able to fight it.

**Keywords:** nutrigenomics, nutrigenetics, genomics, personalized nutrition, precision nutrition, obesity, single nucleotide polymorphisms, gene-diet interaction, direct-to-consumer genetic testing

## ABREVIATURAS

- **VNC:** variantes en el número de copias de segmentos específicos de cada gen
- **INDEL:** inserciones y deleciones de fragmentos cortos de ADN
- **VNTR:** secuencias cortas repetidas en tándem
- **VS :** variantes estructurales
- **SNP :** polimorfismos de un solo nucleótido
- **GWAS:** estudios de asociación del genoma completo
- **WGS :** estudios de secuenciación de genomas completos
- **WES :** estudios de secuenciación del exoma completo
- **DCT :** pruebas genéticas directas al consumidor
- **PRS :** puntaje de riesgo poligénico
- **GRS :** puntuación de riesgo genético
- **PGO :** perfil genético de la obesidad
- **IMC :** índice de masa corporal
- **PUFAs :** ácidos grasos poliinsaturados

## ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN. . . . .	1
2. OBJETIVOS . . . . .	3
3. MATERIALES Y MÉTODOS . . . . .	3
4. RESULTADOS . . . . .	5
4.1. GENÓMICA: NUTRIGENÉTICA Y NUTRIGENÓMICA. VARIABILIDAD GENÉTICA. INTERACCIÓN GEN- ALIMENTO. . . . .	5
4.1.1. GENÓMICA . . . . .	5
4.1.2. EXPRESIÓN GÉNICA . . . . .	5
4.1.3. VARIABILIDAD GENÉTICA: POLIMORFISMOS. . . . .	6
4.1.4. DEL GENOTIPO AL FENOTIPO . . . . .	7
4.1.5. GENÓMICA NUTRICIONAL: NUTRIGENÓMICA Y NUTRIGENÉTICA. INTERACCIÓN GEN-DIETA. . . . .	8
4.2. PRUEBAS DE ASOCIACIÓN y PRUEBAS GENÉTICAS COMERCIALES. . . . .	13
4.2.1. PRUEBAS DE ASOCIACIÓN . . . . .	13
4.2.2. PRUEBAS GENÉTICAS COMERCIALES . . . . .	15
4.3. GENÓMICA Y OBESIDAD . . . . .	17
4.3.1. GENES Y VARIANTES ASOCIADAS A LA OBESIDAD. . . . .	18
4.3.2. NUTRIENTES ASOCIADOS A LA OBESIDAD AL ALTERAR LA EXPRESIÓN GÉNICA. . . . .	22
4.4. GENÓMICA EN LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA DE LA OBESIDAD . . . . .	22
4.4.1. NUTRICIÓN PERSONALIZADA Y NUTRICIÓN DE PRECISIÓN . . . . .	22
4.4.2. LA GENÓMICA DENTRO LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA EN LA OBESIDAD . . . . .	24
4.4.3. SNP-DIETA EN LAS INTERVENCIONES DE PÉRDIDA DE PESO. . . . .	24
4.4.4. A TENER EN CUENTA SOBRE LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA . . . . .	26
4.4.5. DIETA PERSONALIZADA VS DIETA CONVENCIONAL . . . . .	26
4.5. ACTUALIDAD Y VISTAS A FUTURO . . . . .	27
4.5.1. ACTUALIDAD . . . . .	27
4.5.2. PREOCUPACIONES . . . . .	28
4.5.3. LIMITACIONES. . . . .	29

4.5.4. VISTAS A FUTURO . . . . .	30
5. CONCLUSIONES . . . . .	30
BIBLIOGRAFÍA . . . . .	32

## ÍNDICE DE TABLAS

3.1	Criterios de búsqueda. . . . .	4
4.1	Ejemplos del impacto de nutrientes en la expresión genica de genes asociados a la obesidad [47]. . . . .	23



# 1. INTRODUCCIÓN

A principios del siglo XXI se publicó el Proyecto Genoma Humano con el que se consiguió realizar la primera secuenciación del ADN del genoma humano. Tras este gran avance, múltiples proyectos internacionales siguieron trabajando en su mapeo mediante la secuenciación del genoma de miles de individuos. [1].

Aunque cada persona presenta un genoma único, los humanos compartimos una gran cantidad de similitudes. A pesar de lo que pueda parecer debido a los diferentes fenotipos existentes, genéticamente hablando los humanos somos bastantes parecidos, a nivel general los genomas de las personas simplemente se diferencian en menos de un 1 %, siendo dada la variabilidad por la presencia de diferentes polimorfismos [1, 2]. Es por eso, que cuando se habla de la secuenciación del genoma no significa que se haya secuenciado el genoma de cada individuo del mundo, sino una versión representativa del humano, lo que ha contribuido y sigue contribuyendo a la comprensión de la salud y las distintas enfermedades.

No obstante, el hecho de conocer la secuencia completa de ADN del genoma no tiene ninguna relevancia clínica sobre la susceptibilidad genética a ciertas enfermedades, para ello es necesario realizar diferentes estudios genéticos que permitan afirmar la existencia de asociación entre la enfermedad y las variables del ADN [3]. De manera que lo complicado no reside en encontrar la presencia de polimorfismos, sino en ser capaces de demostrar su relación con las enfermedades [1].

La genómica es la disciplina que abarca las diferentes técnicas empleadas para el estudio del genoma completo, las variantes genéticas y la utilidad de dicha información. Lo que unido a la relación existente entre diferentes variables genéticas y su influencia en diversos aspectos de la nutrición como la absorción, el metabolismo de nutrientes, la adipogénesis y algunas patologías crónicas; hace que surja la genómica nutricional [1], con el objetivo de poder aplicar dicha información para la prevención, tratamiento e intervención de patologías de carácter nutricional [3]. Convirtiendo a la genómica en una disciplina de gran interés debido a su posible utilidad a la hora de aplicar sus conocimientos en las pautas dietéticas, pudiendo guiar las intervenciones a seguir en diferentes patologías.

“Más de mil millones de personas en todo el mundo son obesas: 650 millones de adultos, 340 millones de adolescentes y 39 millones de niños [4]. Abarcando un 13 % de la población mundial.

Debido a las alarmantes cifras que no paran de crecer tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo, en el mundo ya hay más personas obesas que con bajo peso [5]. Lo que hace que nos encontremos ante una epidemia mundial, un problema de salud pública para todos los países, que requiere de un gran gasto de recursos para poder hacerle frente [6].

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por la acumulación excesiva de tejido adiposo debido al desequilibrio entre el gasto energético y la ingesta. Constituyendo un factor de riesgo presente y futuro para el desarrollo de otras patologías asociadas, como son otras enfermedades crónicas, cardiovasculares y cerebrovasculares, encontradas entre las principales causas de muerte en todo el mundo. [4]

Si bien es conocido la gran influencia del ambiente (dieta, entorno socioeconómico y sociocultural) en

lo que a la enfermedad se refiere, no debemos desprestigiar el papel de la genética individual, ya que, no todos los factores ambientales van a afectar de la misma forma a todos los individuos, de manera que la genética va a ser determinante para la susceptibilidad individual a desarrollar la patología. [7].

Es más, diferentes estudios evolutivos han mostrado diferente variabilidad genética específica a cada población o área geográfica según los alimentos a los que han tenido acceso, el clima y otras variables [1]. Por otro lado, en la prehistoria los humanos pasaban por momentos de disponibilidad de alimentos intercalados de grandes periodos de hambrunas, por lo que según las teorías evolutivas basadas en la selección natural, los humanos que consiguieron sobrevivir fueron los que eran más capaces de almacenar reservas. Lo que indicaría que en la actualidad tenemos más predisposición a eso y mayor dificultad para la pérdida de peso. Lo que podría explicar en parte, cifras tan altas de obesidad ante la gran abundancia de comida, entre otros factores ambientales [8].

A pesar de la existencia de obesidades monogénicas, en la que la simple alteración de un único gen ya supone el fenotipo obeso, la baja proporción de esos casos, en torno al 5% hace que en este trabajo nos vayamos a centrar sobre todo en las más comunes, las obesidades poligénicas o multifactoriales [9]. Las que se generan debido a la interacción de factores genéticos y ambientales (entre los que se encuentra la dieta y la actividad física) [10]. Siendo estos últimos responsables a su vez de las modificaciones o firmas epigenéticas capaces de afectar al genoma de un individuo mediante la modulación de la actividad de ciertos genes [7]. Por lo que, los factores ambientales también pueden interactuar con la predisposición genética a través de la epigenética [10].

Teniendo en cuenta que, en relación a la propensión genética, los genes que intervienen no van a presentar mutaciones o errores que por si solos causen la obesidad. Sino que tendrán variaciones relativamente benignas como son los polimorfismos de un solo nucleótido, entre otros, cuya suma o combinación dará lugar a la susceptibilidad genética, cuya interacción con los factores ambientales determinará el fenotipo obeso [11]. De manera que, la genética va a componer la base al darnos la susceptibilidad que tendremos a desarrollar la patología, no obstante, serán los malos hábitos los que finalmente generarán un ambiente promotor para la obesidad. Siendo esa complejidad genética la que permite explicar las diferencias fenotípicas entre los distintos pacientes obesos [10].

Pese a las distintas recomendaciones y pautas dietéticas generales que se dan para tratar la obesidad, como no todos los individuos responden de la misma manera, somos incapaces de llegar a todos, como reflejan los datos [6]. La nutrición personalizada constituye una nueva rama en la que los conocimientos en materia de nutrición se incorporan a los distintos factores, tanto genéticos como ambientales.

Conviene recalcar que este método es el empleado para las diferentes patologías monogénicas específicas, no obstante, el reto es incorporarlo con las multifactoriales [2]. De ahí que cada vez haya más estudios y pruebas para detectar asociaciones, lo que unido a la gran presión ejercida, hace que en la actualidad no sea difícil encontrar pruebas genéticas comerciales ofertando asesoramiento dietético personalizado [1]. ¿Pero realmente a día de hoy contamos con los conocimientos necesarios para poder implementar una buena nutrición personalizada?.

Ante el contexto de la obesidad como epidemia mundial, el aumento del estudio de la genómica y la aparición de las pruebas genéticas comerciales, surge esta revisión bibliográfica con el fin de acercar la información más actual acerca de la posible relación y empleo de las ramas de la genómica para tratar y prevenir la obesidad desde el enfoque de la nutrición personalizada.

## 2. OBJETIVOS

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo principal informar de manera actualizada acerca del empleo de la genómica en la patología de la obesidad, con el fin de contribuir a su tratamiento y prevención. Por lo que se pretende poner de relieve los posibles usos y beneficios que una nutrición personalizada basada en la genómica puede tener, según la actualidad más reciente, en una enfermedad de tan alta prevalencia como es la obesidad. Por ello, entre los objetivos específicos se encuentra:

- Conocer qué es la genómica, describiendo los diferentes conceptos que engloba, es decir, la nutrigenómica y nutrigenética.
- Estudiar más en detalle la interacción existente entre la genómica y los alimentos.
- Conocer de forma general las pruebas de asociación.
- Estudiar las pruebas genéticas directas al consumidor y su uso en las recomendaciones dietéticas individualizadas.
- Estudiar la asociación entre la obesidad y la genómica, adentrándonos en el papel de la nutrición personalizada.
- Acercar la información más actual sobre la aplicación de la genómica en el tratamiento y prevención de la obesidad.
- Reflexionar sobre los beneficios y las limitaciones que la genómica presenta en la actualidad. Así como sus posibles contribuciones en el futuro.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo entre los meses de marzo y junio del año 2023. Empleándose distintas fuentes a través de internet y estrategias de búsqueda para su elaboración, además del gestor bibliográfico “Zotero” para organizar los artículos.

Para las definiciones, datos de prevalencia y diferentes estadísticas se han utilizado fuentes externas como páginas webs oficiales, libros y ciertos apartados de volúmenes de manuales relacionados con el tema de estudio.

La búsqueda de artículos científicos se ha basado principalmente en el buscador “Pubmed”, empleándose “Google Scholar” para complementar la investigación. La mayor parte de la estrategia utilizada ha consistido en palabras claves mediante el operador booleano AND y los operadores posicionales (paréntesis y comillas). No obstante, también se ha recurrido a descriptores o términos MeSH.

Términos MeSH utilizados: "Nutrigenomics"[MeSH]; genomics [MeSH Terms]; genetic polymorphisms [MeSH Terms]; personalized nutrition [MeSH Terms]; "Nutrigenomics"[MAJR] (búsqueda jerarquizada asociada a MeSH en pubmed).

Palabras clave de búsqueda; utilizadas en español y en inglés: Nutrigenómica, nutrigenética, genómica, nutrición personalizada, nutrición de precisión, interacción gen-dieta; polimorfismo; obesidad; pruebas genéticas directas al consumidor; nutricionistas.

Entre algunas de las búsquedas realizadas:

**Tabla 3.1**

*Criterios de búsqueda.*

GOOGLE SCHOLAR	-Obesidad y genética -Polimorfismos y obesidad -Nutrición personalizada, nutrigenómica y nutrigenética -Nutrición personalizada y obesidad
PUBMED	-Obesity AND "Nutrigenomics"[MAJR] -(((Genomics) AND (nutrigenomics)) AND (personalized nutrition)) AND (nutrition) - (Genomics and personalized nutrition [MeSH Terms]) AND (genomics in obesity treatment [MeSH Terms]) -Personalized nutrition in obesity AND precision nutrition -Gene - diet interactions and nutrigenomics AND nutrigenetics -(((Genomics [MeSH Terms]) AND (gene-diet interaction)) AND (genetic polymorphisms [MeSH Terms]))

Criterios de inclusión:

- Estudios publicados entre el 2018-2023, excepto en la búsqueda específica de ECAs que para poder hallar un mayor número de resultados relevantes se amplió hasta el 2016, incluyéndolo.
- Estudios realizados en humanos.
- Artículos cuya temática general se encuentre dentro del área de interés, revisando para su selección los títulos y los resúmenes.
- Se seleccionaron tanto revisiones sistemáticas como no sistemáticas y metaanálisis. Incluyéndose y/o filtrando específicamente por ECAs para hablar expresamente de algunos polimorfismos concretos.

Criterios de exclusión:

- Artículos que no siguen los criterios de inclusión descritos o que los siguen, pero cuya área de interés no se relaciona con los objetivos del trabajo.

## 4. RESULTADOS

De todos los artículos encontrados, finalmente se incluyeron en el trabajo 39 por ser relevantes y cumplir los criterios de inclusión. A continuación, se procede a comentar la información hallada relacionada con el tema del trabajo.

### 4.1. GENÓMICA: NUTRIGENÉTICA Y NUTRIGENÓMICA. VARIABILIDAD GENÉTICA. INTERACCIÓN GEN- ALIMENTO.

#### 4.1.1. GENÓMICA

La genómica es la ciencia que lleva a cabo el estudio del análisis completo de la estructura y de la función del ADN, más exactamente del genoma. Definido como el conjunto completo de instrucciones del ADN que están en las células y contiene toda la información requerida para que un individuo pueda desarrollarse y funcionar [12].

El genoma está formado por 3.000 millones de pares de bases, organizadas en los 23 pares de cromosomas. Entre sus componentes destacan sobre todo los genes, secuencias de ADN de longitud variable, pudiendo estar compuestas por escasas o por miles de unidades de bases. Son paquetes que son transmitidos a la descendencia por los progenitores y contienen la información requerida para determinar rasgos físicos y biológicos, de ahí las diferencias existentes entre los fenotipos de los individuos [12].

En el ser humano, el genoma contiene alrededor de 20.000 – 25.000 genes, encargados de codificar proteínas o segmentos de ellas que son las encargadas de desempeñar las actividades que vienen recogidas en la información de los genes. Lejos de lo que pueda parecer, los genes simplemente ocupan una pequeña fracción del genoma, entorno a un 1 %; siendo el resto la “maquinaria reguladora”: regiones encargadas de controlar la transcripción de genes, regiones repetidas y otras cuyas funciones aún se desconocen [13].

#### 4.1.2. EXPRESIÓN GÉNICA

Es el proceso mediante el cual los genes se ponen de manifiesto de forma física para poder llevar a cabo la actividad que poseen. De forma que, la maquinaria transcripcional se encarga de pasar el ADN a ARN mensajero, eliminándose a lo largo de ese paso las regiones intrónicas mediante los espliceosomas, quedando únicamente los exones. Para posteriormente ser trasladado a los ribosomas donde a través de la maquinaria de traducción se enlazarán los aminoácidos correspondientes para codificar las proteínas concretas. Teniendo en cuenta que un único gen puede dar lugar a varios transcritos, y en consecuencia, a múltiples isoformas de proteínas [14].

Por otro lado, cabe destacar que los productos generados durante la expresión génica de algunos genes sirven para regular la expresión de otros. Por lo que, este proceso constituye una compleja red de interacciones entre genes, sensible a diferentes situaciones o variaciones [15].

### 4.1.3. VARIABILIDAD GENÉTICA: POLIMORFISMOS

Como se ha comentado previamente, los seres humanos somos prácticamente iguales en cuanto a genética se refiere, puesto que la variación existente entre dos individuos suele encontrarse en un porcentaje inferior a un 1 %. Debiéndose gran parte de dicha variabilidad a la presencia de polimorfismos, entre los que se encuentran las variantes en el número de copias de segmentos específicos de cada gen (VNC), inserciones y deleciones de fragmentos cortos de ADN (INDEL), secuencias cortas repetidas en tándem (VNTR), inserciones de retroelementos, variantes estructurales (VS) y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), entre otros [2, 16].

En genómica, el término polimorfismo se emplea para referirse a las diferentes formas o alelos en una secuencia concreta de ADN que contribuyen a la diversidad genética dentro de una especie. Con la característica de que la frecuencia de la variante menos común se encuentre al menos en un 1 % de la población, lo que indica, que son comunes con una frecuencia mayor a un cierto umbral. Por lo tanto, para hablar de polimorfismo y no de variante rara o poco común, debe ocurrir en como mínimo una de cada 100 personas [17, 18].

En esta revisión nos centraremos en los polimorfismos de un único nucleótido (SNP), ya que constituyen las variaciones genéticas más estudiadas en el ámbito de la genómica y las más simples [16]. Debido a que se producen en el ADN como resultado de la sustitución de un único nucleótido por otro distinto. De manera que, según la base por la que se sustituya se hablará de una u otra variante de un polimorfismo. Representando cada alelo una forma u opción diferente del nucleótido dentro del polimorfismo, por lo que las distintas variantes polimórficas serán denominadas alelos. Siendo la combinación específica de alelos que presenta un individuo el genotipo para un SNP específico [1].

Por ejemplo, si un SNP simplemente tiene a la A y T como alelos posibles, un individuo podrá presentar un genotipo de AA o TT o AT . Se debe tener en cuenta que los alelos que va a presentar una persona, y en consecuencia el genotipo, vienen derivados de los progenitores a través de la herencia.

Por otro lado, es importante destacar que cuando se habla de polimorfismos se habla de posiciones genómicas específicas, debido a que cada uno es único, y por tanto presenta una ubicación genética o locus determinado. Es decir, por mucho que un gen pueda presentar diferentes polimorfismos, dependiendo de la posición del polimorfismo o variante se hablará de uno u otro en concreto. Además, la distribución de los polimorfismos en el genoma es heterogénea, lo que significa que algunos genes o regiones pueden tener una mayor densidad de polimorfismos que otros.

Así mismo, excepcionalmente puede ocurrir que los genes se encuentren solapados, siendo posible hallar SNP que tengan efectos sobre más de un gen [14].

A pesar de que un polimorfismo de un solo nucleótido no deja de ser un tipo de polimorfismo genético más, su implicación en las diferencias individuales en relación a la salud, la susceptibilidad a enfermedades, la respuesta a fármacos y otros rasgos, junto a su gran frecuencia en el genoma humano los hacen de gran relevancia [19].

Además de representar aproximadamente el 90 % de todas las variaciones que se dan, en la actualidad se han identificado más de 3 millones de este tipo de variaciones en humanos [2].

#### 4.1.4. DEL GENOTIPO AL FENOTIPO

Siguiendo el dogma de la biología molecular la información almacenada en los genes se expresa a partir de las proteínas específicas dando lugar a un fenotipo concreto. No obstante, aunque los rasgos fenotípicos están basados en la genética, no toda la información genética de un individuo se refleja en su fenotipo. No es un proceso tan fijo ni tan sencillo, ya que, pueden darse diferentes cambios que modifiquen la expresión génica [1]. De ahí, la importancia de los factores ambientales y más concretamente de la epigenética.

Así mismo, hay ciertos conceptos que se deben conocer y tener en cuenta en relación a las variantes genéticas presentes en el genoma de una persona, puesto que pueden explicar parte de la correlación genotipo-fenotipo [14]. Entre ellos se encuentra:

- **Heredabilidad:** es la proporción de variabilidad de un rasgo existente en una población debido a la genética. Dándonos la importancia relativa de los factores genéticos sobre los factores ambientales en relación con un rasgo determinado. De manera que, algunos rasgos tienen una heredabilidad tan baja, que su aparición está fuertemente determinada por componentes ambientales [1].
- **Desequilibrio de ligamiento:** es la presencia de asociaciones no aleatorias entre diferentes loci o genes dentro de un cromosoma. Lo que implica que los alelos de los loci están ligados genéticamente entre ellos y por tanto no se distribuyen independientemente en la recombinación genética, haciendo que se hereden de forma conjunta (en bloque) con una frecuencia mayor a lo que se produciría por azar.
- **Penetrancia:** es la probabilidad de encontrar un rasgo determinado cuando se presenta la variante genética asociada a ese rasgo. Por lo que, una variable altamente penetrante es aquella que cuando se posee siempre se acompaña del fenotipo asociado [14].

Existen diferentes niveles de penetrancia en los genes que permiten explicar la variabilidad en la expresión génica de un gen asociado a un rasgo. La obesidad común se considera una enfermedad con penetrancia reducida, puesto que existen muchos factores que contribuyen a su desarrollo y presentar SNP asociados no garantiza padecerla. [20].

- **Pleiotropía:** es la capacidad que presenta un solo gen para influir en múltiples características fenotípicas diferentes. Por eso, muchos genes tienen funciones múltiples y pueden influir en diversas vías metabólicas o procesos biológicos [14].
- **Poligénia:** se refiere a cuando el fenotipo observado se debe a los efectos acumulativos originados por la presencia de múltiples genes o variantes genéticas, y no únicamente a la acción de un solo gen. Como ocurre en la mayor parte de las enfermedades crónicas, como la obesidad [14].
- **Epistasis:** es la interacción entre variantes genéticas, de forma que una variante actúa enmascarando o modificando los efectos de otra en el desarrollo de un rasgo determinado. Pudiendo producirse que el efecto de una se deba a la presencia de otra [14].
- **Heterogeneidad genética:** hace referencia a cuando la presencia de diferentes variantes en distintos genes genera el mismo rasgo o fenotipo.



A la hora de determinar asociaciones se deben tener en cuenta dichos conceptos, puesto que, las variantes genéticas que están relacionadas con ciertos rasgos fenotípicos a menudo están vinculadas con otras variantes debido a procesos de recombinación genética.

De manera que, ante dicha situación se debe establecer si la variante específica ejerce un efecto directo o no sobre el rasgo. Denominándose variable causal a la verdadera responsable del efecto fenotípico observado, y variable funcional a la relacionada con el efecto pero sin la capacidad de producirlo de manera independiente, pudiendo tener únicamente un efecto modulador o amplificador del rasgo [1]. Aunque, algunos polimorfismos pueden ser neutrales en términos de su influencia en los rasgos fenotípicos.

Generalmente, los rasgos fenotípicos están asociados a múltiples variables tanto causales como funcionales, que pueden estar vinculadas a las causales debido al desequilibrio de ligamiento, como es el caso de la mayor parte de los SNP que se han asociado a patologías nutricionales [1]. Es por eso que no siempre se pueden extrapolar a otras poblaciones, ya que ese vínculo entre variantes puede haberse interrumpido por algún evento de recombinación dentro de la rama responsable de una población determinada [1]. De ahí la importancia de hacer estudios que lo verifiquen.

Todo lo que se acaba de explicar unido a la influencia de los distintos factores ambientales hace que las variantes individuales puedan no expresarse de la misma manera en distintas personas, y por tanto que las interacciones entre el genotipo y el fenotipo no sean siempre predecibles, complicando aún más la traducción a recomendaciones dietéticas [14].

#### **4.1.5. GENÓMICA NUTRICIONAL: NUTRIGENÓMICA Y NUTRIGENÉTICA. INTERACCIÓN GEN-DIETA.**

Es un campo que surge sobre todo debido a la gran variabilidad de resultados obtenidos en los diferentes individuos al aplicarles las mismas intervenciones dietéticas, hecho que se solía atribuir al grado de cumplimiento de los pacientes [16]. No obstante, los descubrimientos en genómica han ido mostrando que no siempre se debe a eso, ya que los polimorfismos y la expresión génica también juegan un papel clave.

La genómica nutricional se basa en el hecho de que los nutrientes que componen una dieta pueden interactuar con el genoma de forma directa o indirecta cambiando la estructura o función de los genes. Al mismo tiempo que tiene en cuenta que la dieta constituye un factor de riesgo para el desarrollo de determinadas enfermedades, siendo mayor el riesgo en los individuos con genética predisponente. Por lo que, supone la expansión de la investigación nutricional hacia el ámbito de la genética. Considerando a la nutrición como protagonista a la hora de hacer frente y prevenir las enfermedades crónicas [21], puesto que aunque no se puede cambiar la genética, se pueden comer los alimentos adecuados para favorecer las predisposiciones genéticas [22].

Los nutrientes que consumimos pueden afectar a nuestra expresión génica, al mismo tiempo que la presencia de polimorfismos en nuestro genoma va a influir en nuestra respuesta a los nutrientes [2].

Esta bidireccionalidad de las interacciones gen – dieta junto a su relación con la salud ha establecido las bases de las dos ramas de la genómica nutricional, la nutrigenómica y la nutrigenética [16].



## NUTRIGENÉTICA

Denominándose nutrigenética a la disciplina que lleva a cabo el estudio de las distintas respuestas fenotípicas a la dieta en base al genotipo de cada persona [16]. Para ello se centra en el estudio de los polimorfismos, sobre todo los SNP, debido a su influencia en el alcance de la dieta en el equilibrio entre estar sano o padecer alguna patología [2].

Dicho de otra manera, la diversidad genética dada por la presencia de diferentes variaciones genéticas genera ciertos efectos en la absorción, el metabolismo, el consumo, la utilización y la eliminación de nutrientes y alimentos bioactivos. Las ligeras variaciones pueden generar modificaciones en diferentes vías metabólicas, haciendo que se generen distintas respuestas a nutrientes concretos en los individuos [21].

Por eso, es posible encontrar en ciertos estudios individuos catalogados como normorrespondedores, hiporrespondedores o hiperrespondedores basándose en si su respuesta fenotípica a una dieta determinada es igual, menor o mayor a la esperada [16].

No obstante, para complicarlo un poco más, incluso individuos con SNP distintos pueden responder de manera similar a una dieta, demostrando una vez más la multifactorialidad en la que se basa la respuesta a la dieta [2].

La nutrigenética considera a las personas como variantes genéticas, puesto que no solo son responsables del efecto de los nutrientes en nuestro cuerpo y la manera en la que metabolizamos los alimentos, sino que incluso pueden repercutir en los requerimientos nutricionales de cada persona [2].

Por ejemplo, el gen BCO1 se encarga de codificar Beta -caroteno 15,15'-dioxigenasa (EC 1.13.11.63), una enzima necesaria para poder descomponer el betacaroteno y obtener la vitamina A. En los individuos con los polimorfismos rs7501331, rs12934922 y rs119478057 la tasa de síntesis de dicha enzima se encuentra disminuida, lo que conduce a una disminución de la digestibilidad de la vitamina A, es decir, la capacidad del organismo para digerirla y absorberla de los alimentos consumidos va a estar reducida. Por lo tanto, como el retinol está involucrado en la regulación del metabolismo de los lípidos y en el control del intercambio tisular lipídico y la diferenciación de adipocitos, estas vías metabólicas se verán alteradas [23].

Los cambios estructurales están estrechamente relacionados con los cambios funcionales y por tanto con los polimorfismos proteicos o con la expresión génica. Las proteínas desempeñan roles importantes, son parte de receptores, hormonas, apoproteínas y enzimas, por lo que sus modificaciones afectan a los procesos bioquímicos [13]. Pudiendo generar una patología monogénica concreta como son los errores innatos del metabolismo o aumentar la susceptibilidad a enfermedades poligénicas como es el caso de la obesidad común. No obstante, el número de variantes que causan enfermedades monogénicas es inferior al de las poligénicas [23].

La presencia de SNP no siempre acarrea efectos negativos o positivos en las personas que los portan, hay muchos que tienen efectos neutrales [22]. Teniendo en cuenta que el tipo de efecto también puede estar influido por los factores ambientales a los que se está expuesto.

Por ejemplo el gen CYP1A2 se encarga de codificar la enzima del sistema citocromo P450, cuya función está relacionada con la oxidación de compuestos endógenos y exógenos. Participando en el metabolismo de los medicamentos, mutágenos alimentarios y de la cafeína. Al presentar la variante

rs762551 se incrementa la tasa de metabolismo de los xenobióticos, pudiendo generar un efecto positivo al permitir que el cuerpo elimine rápidamente una sustancia del cuerpo, evitando su acumulación y daño [23]. Al mismo tiempo que puede tener un efecto negativo al disminuir la cantidad de una sustancia terapéutica antes de que haya ejercido su efecto.

Por otro lado, gracias a los diferentes estudios de asociación llevados a cabo en el ámbito de la nutrigenética, se sabe que los genes y sus variantes influyen en las preferencias alimentarias de los individuos [23]. Como es el caso de los siguientes polimorfismos relacionados con sensaciones gustativas:

El sabor es una característica importante de los alimentos puesto que es determinante a la hora de decidir consumirlo o no. Tras estudiar las preferencias alimentarias de las personas en relación a su genética se han asociado los siguientes polimorfismos GLUT2 (rs5400) con la sensibilidad dulce, TAS2R38 (rs1726866) con el sabor amargo, ADD1 (rs4961) y CYP11B2 (rs1799998) con la sensibilidad a la sal; y CD36 (rs1761667) con la preferencia por la grasa y la sensibilidad al gusto [23].

Si entramos un poco más en detalle con relación al GLUT2 (o SLC2A2), de normal el gen es el encargado de codificar a la proteína transportadora de glucosa a través de las membranas de las células, actuando como un sensor de glucosa. Sin embargo, cuando se presenta la variante rs5400 se produce una disminución de la sensibilidad al azúcar, lo que se ha asociado a un consumo excesivo [23].

En lo concerniente a las asociaciones entre polimorfismos – dieta – patología, se debe recordar, como se ha comentado previamente, que no todas las asociaciones encontradas en una población determinada son extrapolables a otras. Así como, algunos autores sugieren que se deben estudiar las asociaciones desde una perspectiva de sexo para saber si existen diferencias entre hombres y mujeres [24].

## **NUTRIGENÓMICA**

Antes se pensaba que el componente genético era el único encargado de las distintas variaciones a las respuestas de la dieta. Ahora, para complicarse más la cosa, se sabe que los nutrientes a su vez también interactúan con los genes pudiendo alterar o modificar su actividad. Existiendo una interrelación o sinergia [2].

La nutrigenómica se encarga del estudio de los efectos de los distintos nutrientes de la dieta sobre la forma en la que los genes se expresan o se activan en el cuerpo, determinando el posible impacto de cada nutriente sobre el metabolismo y la homeostasis corporal [13]. Así, este campo va a permitir valorar el impacto de diferentes dietas sobre el organismo, al mismo tiempo que se asocian desequilibrios en la ingesta o el metabolismo de nutrientes con el desarrollo de ciertas enfermedades.

La nutrigenómica es una ciencia emergente que supone un enfoque diferente para poder evaluar la interacción de los distintos nutrientes con el genoma. Es decir, se basa en la influencia de nutrientes específicos en el control de la expresión génica para poder relacionarlos con patologías o trastornos concretos [21]. Mostrando los efectos sobre la expresión génica de los compuestos bioactivos presentes en la dieta; la influencia de la ingesta de determinados nutrientes sobre la vía de acción de nuestros genes; la influencia de los nutrientes para la prevención y tratamiento de enfermedades; y las relaciones moleculares existentes entre las respuestas génicas y los nutrientes. Con el objetivo de conocer y acercar la nutrición que más conviene a cada individuo; así como optimizar la salud de las

personas mediante la creación de alimentos funcionales basados en sus necesidades específicas [2].

Los nutrientes pueden afectar a la expresión génica de manera directa e indirecta, regulando de esa manera los procesos biológicos. No obstante, para que puedan tener efectos modificadores primero deben ser detectados dentro del organismo. Para ello, las células cuentan con sistemas de detección, regulación y señalización de nutrientes que se encargan de percibir la cantidad de nutrientes presentes en el organismo para actuar en consecuencia. De modo que detectan la ausencia o presencia de nutrientes para posteriormente activar o desactivar las vías metabólicas necesarias, permitiendo mantener la homeostasis y el funcionamiento óptimo [21].

Las vías metabólicas requieren de nutrientes específicos para su correcto funcionamiento, sin embargo, existen diferentes situaciones nutricionales que pueden afectar a la disponibilidad de nutrientes. Es por eso, que estos sistemas van a permitir al organismo responder y adaptarse a las cambiantes condiciones del entorno en relación a los nutrientes.

Cuando consumimos alimentos, el cuerpo percibe los nutrientes generando la activación de los receptores específicos para cada nutriente. Al producirse la unión ligando – receptor se generan cascadas de señalización y hormonas, actuando como señales regulatorias de la respuesta a nivel del organismo completo. Por tanto, gracias a estos sistemas, las células coordinan la expresión de genes con el metabolismo celular [21].

Un ejemplo de respuesta de adaptación relacionada con la detección de aminoácidos es la llevada a cabo por las enzimas quinasas codificadas por GCN2, actuando sobre la expresión génica en respuesta a la limitación de nutrientes [21].

El proceso de detección y señalización de nutrientes consta de diferentes mecanismos que si se alteran pueden dar lugar a enfermedades metabólicas [21].

## **LOS NUTRIENTES EN LA EXPRESIÓN GÉNICA**

Los nutrientes pueden influir en la expresión génica de múltiples maneras, pudiendo generar modificaciones a corto plazo o a largo plazo.

Generalmente, cuando hablamos de los que aparecen pasado un tiempo a una determinada exposición, se denominan cambios epigenéticos. Como este ámbito de la genética no es el objetivo de esta revisión, no se entrará en detalle. No obstante, es importante mencionar que la epigenética abarca el estudio de las diferentes modificaciones generadas sobre el ADN de un organismo al encontrarse expuesto a un determinado entorno, entre el que se encuentra la dieta. Dichas modificaciones sobre el material genético siempre van a ser alteraciones químicas o de las proteínas, puesto que la secuencia de ADN no resulta alterada. De esta manera, constituirán cambios epigenéticos la modificación de las proteínas histonas y la metilación de ADN, entre otros. Estas alteraciones varían la accesibilidad a los genes por parte de la maquinaria transcripcional, teniendo como resultado la modificación de la expresión génica. [10, 25]

Las modificaciones producidas por los nutrientes a corto plazo son las que más interesan en este trabajo. Se dividen en tres vías; la señalización celular, el metabolismo y los factores de transcripción. Muchas veces son difíciles de diferenciar, ya que se acoplan, se relacionan y se influyen respectivamente [2].

Para alterar la expresión génica los nutrientes pueden actuar como ligandos en la actividad de los factores de transcripción [2]. Proteínas encargadas de unirse en zonas específicas del ADN para regular la formación de transcritos a partir de los genes. De esta manera, cuando los nutrientes se unen a estos factores estimulan o reprimen su actividad, modificando la expresión de los genes. Un ejemplo es el caso de los PUFA, que pueden influir en la expresión de factores de transcripción al unirse al receptor activado por el proliferador de peroxisomas-gamma (PPARG), encargado de regular procesos de inflamación, el metabolismo de las grasas, la formación y la diferenciación de los adipocitos. Es decir, los PUFAs pueden influir en la actividad del PPARG activándolo o desactivándolo, siendo diferentes los efectos según el ácido graso poliinsaturado. No obstante, se debe tener en cuenta, que la respuesta también puede variar según las características genéticas de cada persona. [26]

Así mismo, los componentes de la dieta pueden alterar el metabolismo tanto por vías primarias como secundarias, influyendo en la concentración de sustratos o intermediarios presentes en el organismo y en consecuencia en la activación o represión de genes para poder mantener el equilibrio y adaptar al cuerpo a las diferentes condiciones, como se ha comentado previamente [2].

Finalmente, los nutrientes pueden afectar a la transducción de señales, encargada de permitir la comunicación entre las células para poder coordinar y controlar las diferentes actividades [2].

En pocas palabras, la interacción nutrientes-expresión génica se debe entender como un proceso complejo donde las diferentes vías trabajan de forma conjunta e incluso superponiéndose. De forma que, los sistemas de detección de nutrientes se relacionan con las vías de señalización celular, pudiendo influir en la actividad de los factores de transcripción, al mismo tiempo que estos pueden intervenir en procesos metabólicos. Siendo también los sistemas de regulación postranscripcional y postraduccional modulados por la concentración de nutrientes [16].

Para estudiar más en detalle este tipo de interacciones se deben emplear distintas tecnologías ómicas, como la transcriptómica, la metabolómica y la proteómica, entre otras. Sin embargo, a pesar de lo relacionadas que están estas ramas con la nutrigenómica y que algunos autores hablan de ellas como componentes de esta última, en esta revisión no se profundizará en ellas [21].

Por otro lado dentro del ámbito de la modulación de la expresión génica por parte de la alimentación, no solo se deben tener en cuenta los nutrientes concretos que se consumen, sino también el horario. Debido a que los patrones circadianos, entre los que se haya el alimentario, están influidos por múltiples factores como es el horario de las comidas. Estos relojes moleculares afectan a las vías metabólicas y están basados en redes de factores de transcripción que son expresados en los núcleo celulares. Siendo relevante porque se ha descubierto que hasta el 15% de los genes que se expresan en los tejidos u órganos lo hacen siguiendo un ritmo circadiano, activándose y desactivándose en momentos específicos del día [21]. Es por eso que al evaluar el efecto de los nutrientes que se consumen se debe tener en cuenta dicha regulación circadiana debido a que los ritmos circadianos interrumpidos pueden tener un impacto significativo en la expresión génica a corto plazo y a largo plazo, dependiendo la duración de la exposición, pudiendo conducir a patologías como la obesidad. [27]

Es más, la hora de las comidas supone un factor que afecta al ritmo de los procesos metabólicos, influyendo y modificando la actividad y respuesta de los nutrientes. De hecho, se ha visto que la tolerancia a la glucosa es menor por la tarde que por la mañana, por lo que según va avanzando el día,

la tolerancia va disminuyendo debido a la poca actividad de la insulina en las últimas horas del día. Así mismo, en relación con los lípidos, la mayoría presentan cantidades más altas por la tarde. Por lo que los horarios también tienen un papel relevante, no obstante, se necesitan más estudios para poder avanzar en dichos conocimientos [28].

## **INVESTIGACIONES EN EL ÁMBITO DE LA NUTRIGENÓMICA Y NUTRIGENÉTICA**

Los efectos de la genética en la respuesta del organismo a los nutrientes combinado con la capacidad de la nutrición para alterar la respuesta del cuerpo a genes defectuosos se están convirtiendo en uno de los principales puntos de investigación para descifrar los códigos que rigen la progresión de enfermedades crónicas, la salud y la longevidad [22].

Existen variaciones genéticas relacionadas con un mejor metabolismo de nutriente que consiguen explicar ciertos beneficios para la salud. No obstante, cuando se estudia a personas con longevidad excepcional, se observa que no tienen estilos de vida que disten tanto del resto de la población. Lo que sugiere que la causa de dicha esperanza de vida se debe a la manera que tienen de interactuar con los factores ambientales. Lo que convierte a la nutrición y más específicamente a la relación gen-nutriente en una de las principales áreas de estudio para la longevidad [22].

Por otro lado, en la actualidad es fácil encontrar en el mercado nutracéuticos, productos derivados de alimentos naturales que se comercializan bajo la premisa de proporcionar beneficios para la salud a mayores de los aportados por la nutrición básica, contando con propiedades para tratar o prevenir ciertas enfermedades. Al no tratarse de medicamentos cuentan con una regulación menos estricta, surgiendo diferentes dudas sobre sus dosis y el tiempo necesario para que sean efectivos. Es ahí donde entra el papel de la genómica nutricional, permitiendo estudiar el impacto de dichos productos sobre la función celular y la expresión génica [22]. Además de servir para el desarrollo de nuevos productos en el ámbito de la tecnología alimentaria, como los alimentos funcionales [2].

Otro lugar de aplicación de la nutrigenómica es para la autenticidad de los alimentos, la investigación sobre organismos modificados genéticamente (OMG), la seguridad alimentaria y en la planificación alimentaria personal o nutrición personalizada [2].

## **4.2. PRUEBAS DE ASOCIACIÓN y PRUEBAS GENÉTICAS COMERCIALES.**

### **4.2.1. PRUEBAS DE ASOCIACIÓN**

Tras todo lo que se ha explicado en apartados anteriores, se puede sacar una cosa en claro y es que la arquitectura genética completa de un individuo es importante [14].

No obstante, los estudios WES (siglas en inglés de secuenciación del exoma completo) y los WGS (siglas en inglés de secuenciación del genoma completo), que permiten la secuenciación del genoma y la determinación de diferentes variantes genéticas no son capaces de esclarecer la relación existente con las diferentes patologías.

Para asociar las variaciones con la etiología de las enfermedades, se deben emplear técnicas que realmente permitan demostrar la relación entre dichas variantes con rasgos o fenotipos concretos,

surgiendo así las pruebas de asociación.

De forma que, para los análisis de asociación se pueden emplear estudios de ligamiento, de genes asociados y los GWAS (siglas en inglés de estudios de asociación genética en el genoma completo). Siendo los dos últimos los enfoques más empleados para los polimorfismos de un solo nucleótido [3].

Los estudios de ligamiento sirven para identificar regiones del genoma que se heredan en familias que presentan una determinada enfermedad. Por lo que, se emplea un enfoque en el que el objetivo de la búsqueda no es asociar genes concretos con una patología concreta, sino regiones específicas de cromosomas. De forma que, una vez que se encuentra una asociación significativa, estadísticamente hablando, se supone que los genes o variantes genéticas relacionadas con la patología se hayan en esa zona del cromosoma. Esto hace que para poder hablar de polimorfismos genéticos concretos se requiera de un posterior estudio de asociación [29].

Es decir, este tipo de estudio por sí solo es poco preciso para la identificación y asociación de polimorfismos de un solo nucleótido, puesto que su objetivo es la búsqueda de áreas cromosómicas concretas [29].

Los estudios de genes candidatos se centran en un conjunto limitado de genes que previamente se han identificado o se cree, por la evidencia científica reciente, que están involucrados o relacionados con una enfermedad concreta, de ahí el término “candidatos” [30]. De manera que, se analiza la frecuencia existente de variaciones genéticas (sobre todo polimorfismos de un solo nucleótido) entre un grupo de individuos con y sin una patología concreta. Llevándose a cabo el estudio mediante la reacción en cadena de la polimerasa o la secuenciación de nueva generación [3].

Los estudios GWAS son los responsables de la gran cantidad de descubrimientos en relación a las variantes genéticas y la susceptibilidad a enfermedades [31]. Por eso, en esta revisión se entrará más en detalle que con los otros estudios.

A pesar de todo lo recién explicado, es importante ser conscientes de que los estudios de asociación van a dar evidencia de asociación estadística entre variantes genéticas y fenotipos, pero no va a establecer una relación causal directa [32].

## **PRUEBAS GWAS**

Los estudios GWAS expanden la búsqueda más allá de un cierto número de genes específicos, permitiendo examinar al mismo tiempo cientos de miles e incluso millones de variantes genéticas (entre los que se encuentran los polimorfismos de un solo nucleótido, ...) en una gran muestra de personas con y sin la enfermedad a estudio. Determinando estadísticamente la asociación existente entre dichas variantes y la enfermedad. Permitiendo de esa manera identificar tanto los genes asociados a la patología, como los polimorfismos encontrados en esos genes que conducen a una mayor susceptibilidad a una enfermedad [3].

Este tipo de estudio se basa en la hipótesis CD-CV (Common Disease Common Variant), que indica que las variantes genéticas comunes a muchas enfermedades pueden ser identificadas. Apoyándose en la idea de que los alelos causantes de enfermedades o polimorfismos subyacen a muchas enfermedades humanas frecuentes [14].



Por otro lado, sirven para generar nuevas hipótesis, puesto que, normalmente de forma previa a su realización, no se conocen los loci y genes asociados al rasgo fenotípico o patología de estudio. Lo que hace, que dichos resultados se tengan en cuenta simplemente como preliminares, requiriendo una validación posterior mediante estudios de cohorte. Además, de estudios funcionales sobre su efecto en las redes metabólicas y en la expresión génica [1, 14].

Finalmente, todos los descubrimientos sobre las diferentes asociaciones quedan recogidos en catálogos de GWAS, que no paran de crecer [14, 33].

#### **4.2.2. PRUEBAS GENÉTICAS COMERCIALES**

También denominadas pruebas genéticas directas al consumidor (DTC), ya que suponen la comercialización de pruebas genéticas a los consumidores, sin la intervención de un proveedor de atención sanitaria [34].

Indudablemente este tipo de pruebas constituyen un mercado que no para de crecer, superándose a nivel mundial los 3 mil millones de dólares en 2022, con una tendencia que lleva a los expertos a indicar cifras superiores a los 10,5 mil millones de dólares en 2032 [35].

La cantidad de servicios que pueden ofrecer es bastante amplia, no obstante, debido al tema de esta revisión, nos enfocaremos en las pruebas destinadas a evaluar el riesgo o predisposición a ciertas enfermedades y en las llamadas nutrigenómicas. Representando estas últimas más del 55 % del mercado mundial en 2022, previéndose una tasa anual de más del 12 % desde 2023 hasta 2032 simplemente para las pruebas destinadas al control del peso, debido al incremento de la obesidad y del sobrepeso a nivel mundial [35].

En la actualidad, en el mercado vamos a poder encontrar una gran variedad de pruebas con el mismo objetivo que son completamente diferentes. Puesto que no todas las compañías analizan el mismo conjunto de variantes, ni utilizan las mismas técnicas [34].

La técnica más utilizada es el microarray de ADN o chips de polimorfismos de un solo nucleótido, que permite detectar de forma rápida los genotipos de una gran variedad de polimorfismos dentro de todo el genoma a un precio barato en comparación con otras pruebas genéticas. No obstante, esta técnica no está libre de errores y otorga información incompleta al no detectar todos los tipos de variantes ni cambios estructurales más grandes (inserciones y deleciones). Lo que no hace que deje de ser la más extendida, puesto que, a día de hoy, la secuenciación de genomas completos (WGS) para objetivos nutricionales individuales constituye un proceso complicado y costoso [14, 34, 35].

Con respecto a las DCT, el problema reside en la cantidad de cuestiones que generan, tanto a nivel ético, legal y social (ELSI), como a nivel de la precisión con la que cuentan [34].

#### **CUESTIONES A TENER EN CUENTA RELACIONADAS CON LAS DTC**

Generalmente, la mayor parte de estas pruebas dan los resultados utilizando polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) con los que desarrollan modelos predictivos basados en los resultados obtenidos de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) [34].

En cuanto a la precisión de dichos resultados, se debe tener en cuenta que el rendimiento predictivo

de un solo SNP para enfermedades complejas, y por tanto poligénicas, es estadísticamente insignificante, a pesar de que algunas empresas quieran mostrar lo contrario. Por lo que, para este tipo de enfermedades, entre las que se haya la obesidad común, se requiere el empleo de varios SNP [34].

Muchas veces se pasa por alto que el riesgo relativo de cada polimorfismo debe ser validado para cada población diana, ya que las asociaciones encontradas en sujetos caucásicos no son extrapolables al resto de la población, sin antes comprobarse la asociación, lo que contribuye a predicciones erróneas. Siendo fundamental que las pruebas cuenten con los datos de genética de poblaciones, permitiendo evitar los falsos positivos, contribuyendo a que los consumidores no inviertan dinero en determinar polimorfismos en genes que no se suelen dar en su población . à genes eating preferences. . .

No es difícil encontrar resultados discrepantes entre diferentes empresas, no obstante, incluso cuando los resultados son los mismos, no se garantiza que sean veraces. Ya que, aún se desconocen todas las variantes causantes de la predisposición a enfermedades concretas, por lo que un resultado negativo no hace exento de riesgo. De manera que las pruebas para predecir el riesgo genético nunca van a determinar un riesgo general [36].

Así mismo, no todas las empresas de este sector trabajan con los mismos niveles de evidencia, ni estudian el mismo grupo de variantes para las mismas enfermedades. Lo que hace que los consumidores no puedan conocer los modelos predictivos empleados y por tanto deban elegir atendiendo al mejor precio, en lugar de a la calidad de la predicción. Lo que contribuye y alimenta un marketing basado muchas veces en anuncios exagerados [34].

En lo concerniente a las cuestiones éticas, las empresas deberían asegurarse de que los informes emitidos contengan la información de forma transparente y de no causar daño de ningún tipo a los consumidores, otorgando las orientaciones necesarias [34].

La mayor parte de estos problemas podrían mitigarse mediante la regulación de este tipo de pruebas. No obstante, en la actualidad, su regulación es un tema complejo que no solo varía con cada tipo de prueba sino también según el país [37]. Y es que en muchos países no existen normal legales sobre las pruebas genéticas de venta libre, por lo que muchas de las que se anuncian y se venden por internet pueden no haber pasado por evaluación clínica [38].

## **LAS PRUEBAS EN LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA Y EN LA OBESIDAD**

Las pruebas de asociación han mostrado fuertes lazos entre algunas variaciones genéticas y ciertos rasgos o fenotipos, que a su vez están relacionados con diferentes aspectos de la nutrición, como es la ingesta y los requerimientos dietéticos, confirmando a las pruebas genéticas directas al consumidor un importante potencial como herramienta de trabajo para los nutricionistas clínicos, pudiendo ser empleadas para obtener información no solo de la susceptibilidad genética de una persona a ciertas enfermedades, sino también para proporcionar orientación sobre asesoramiento nutricional y planificación de comidas [38].

Para poder llegar a implementar este tipo de asesoramiento, primero es necesario investigar más en las interacciones existentes entre los genes y la dieta, puesto que, aunque la genómica sea un campo de rápida evolución, todavía falta mucho conocimiento. Así mismo, sería necesaria una buena regulación de las DCT para asegurar resultados válidos y precisos, además de unos profesionales sanitarios con



conocimientos que los capaciten en este ámbito [38].

Debido a las consistentes pruebas que demuestran la relación causal directa existente entre los rasgos monogénicos y las enfermedades, las DTC son más fiables para enfermedades monogénicas que para las poligénicas. Esto quiere decir, que las recomendaciones dietéticas basadas en este tipo de pruebas serán más precisas para la obesidad monogénica que para la poligénica [39].

Para el caso de las enfermedades poligénicas, el efecto combinado de las diferentes variantes genéticas asociadas a la patología se da resumido en un valor denominado puntaje de riesgo poligénico o puntuación de riesgo genético (PRS o GRS). A partir del cual, se estima la susceptibilidad o riesgo acumulativo de un individuo concreto a una patología determinada o la susceptibilidad general a diversas condiciones, pudiendo emplearse para personalizar las recomendaciones dietéticas [32, 39].

Así mismo, en la obesidad común es posible escuchar el término perfil genético de la obesidad (PGO) para evaluar la susceptibilidad genética. Diferenciándose de la puntuación del riesgo genético en que se basa en el estudio de un grupo de variantes específicas asociadas a la patología permitiendo clasificar a los individuos según su perfil genético sin dar un valor numérico del riesgo, difiriendo en la manera de presentar la información.

Para ello, este tipo de pruebas deberían tener información fiable de todas las variables asociadas con el riesgo de la enfermedad y las variantes que interaccionan con factores dietéticos, además de contar con estrategias nutricionales validadas para la enfermedad. No obstante, actualmente, debido a los resultados incongruentes de los estudios de asociación entre genes y dieta, el asesoramiento dietético a partir de los DCT sigue siendo muy cuestionable para enfermedades poligénicas [39].

### 4.3. GENÓMICA Y OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial caracterizada por el incremento suprafisiológico de los depósitos grasos del organismo, que asocia un estado de inflamación de bajo grado y una resistencia a la insulina.

El equilibrio entre las calorías ingeridas y las gastadas es diferente para cada persona, no obstante, un desequilibrio en dicha relación lleva con el transcurso del tiempo a la aparición de la obesidad. Y en consecuencia a un aumento de la morbilidad debido al incremento del riesgo de desarrollar comorbilidades [40].

Varios estudios genéticos han mostrado que los factores hereditarios son los responsables del 40-75 % de los casos de obesidad, porcentaje que indica qué proporción de la variabilidad en el fenotipo obeso de la patología puede estar relacionado con la genética. Sin embargo, en la actualidad simplemente se ha conseguido explicar una pequeña parte, lo que sugiere que la heredabilidad faltante podría atribuirse al desconocimiento de ciertas interacciones entre los factores ambientales y genes, que incluso podrían no haber sido identificados todavía [3].

Por otro lado, se ha visto que las variantes genéticas producidas por polimorfismos de un solo nucleótido y mutaciones puntuales son las responsables del 40-70 % de la heredabilidad del IMC, la medida empleada para catalogar a los individuos obesos y los diferentes grados de la patología [41]. Aunque, hasta el momento los SNP determinados son incapaces de explicar una variación mayor al 20 % [42].

### 4.3.1. GENES Y VARIANTES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

En la actualidad se han identificado 130 genes y múltiples SNP asociados a la obesidad. Entre ellos, genes implicados en el metabolismo de los lípidos, el metabolismo de los hidratos de carbono, en la codificación de péptidos involucrados en las señales de hambre y saciedad, en el control del apetito, en el reloj circadiano, en la adipogénesis, en la diferenciación celular y en la termogénesis, entre otros [40, 43]. No obstante, recordemos que simplemente van a hacer a la persona portadora más susceptible, por lo que no se debe analizar su efecto de forma aislada. Es más, en las investigaciones que se realizan sobre los efectos de dichas variantes en la obesidad es frecuente encontrar resultados que se contradicen acerca del mismo SNP, mostrándose la importancia de considerar la influencia de los distintos factores ambientales en la actividad de los genes y sus polimorfismos [41].

Las principales variantes genéticas más comentadas en las revisiones por estar implicadas en las vías metabólicas relacionadas tanto con la obesidad monogénica como la poligénica, son las situadas en los siguientes genes: ADIPOQ, FTO, LEPR, LEP, MC4R, APOAV, GNB3, INSIG2, PPARG, PCSK1, ADBR3, ADBR2, APOA1, GHRL, APOA5, SHB2, FADS1, TMEM18, DRD2, NEGR1, SH2B1, POMC, FABP2, CD36, LIPC, MTNR1B, TCF7L2, UCP1, TNF  $\alpha$ , CETP, GIPR, NPY, IRS1 y PCSK1.[23, 40, 43, 44].

A continuación, se explicará más en detalle la intervención de algunos genes, así como se comentarán algunos de sus SNP más relacionados con la patología.

#### → *GEN FTO (fat mass and obesity-associated)*

Este gen requiere una mención especial no solamente por ser el gen más estudiado, sino también por presentar el mayor efecto sobre la masa grasa, el peso corporal, y en consecuencia sobre el IMC y el riesgo a desarrollar la obesidad [43, 45]. Además, se ha asociado a la adiposidad (perímetro cintura/cadera), adipocinas (como la leptina y la adiponectina) y a biomarcadores metabólicos (como la glucosa en ayunas, el colesterol total y los triglicéridos) [14].

Se encarga de codificar una proteína involucrada en el metabolismo energético, el de los ácidos nucleicos y las reacciones oxidativas. Este gen se expresa de la misma manera en los tejidos animales y humanos, no obstante, su expresión más alta se produce en el cerebro, más exactamente en el hipotálamo donde se encuentran los centros de control del hambre y saciedad, y por tanto, el control de la ingesta alimentaria [1]. De ahí, que su expresión excesiva se relacione con un aumento del consumo de alimentos y de peso corporal incluso aunque no se modifique el gasto energético o la actividad física [23].

De la misma manera, el FTO interviene en la regulación de otros genes también relacionados con el control del apetito y el gasto energético. Como por ejemplo puede tener un efecto indirecto sobre la leptina, al influir sobre otros genes. Se ha visto que el FTO se asocia a una mayor ingesta calórica, junto a un incremento de la sensación de hambre y una menor saciedad, lo que en parte puede deberse a las elevadas cantidades de leptina presente en la sangre. Y es que se ha asociado la cantidad de leptina sérica con la cantidad de masa grasa, mostrándose una relación directamente proporcional. Así mismo, se ha observado como una mayor secreción de esta hormona genera una disminución de la eficacia del cerebro para controlar las señales de hambre y la ingesta alimentaria [14].

Por lo que, no solo el FTO va a influir en la homeostasis energética de manera directa sino que también

puede hacerlo de manera indirecta al intervenir sobre otros genes.

Uno de los SNP más estudiados del FTO es el **rs9939609** que puede presentar tres genotipos distintos, el T/T, A/A y T/A. Diferentes estudios han mostrado que los portadores del alelo A, ya sea con genotipo A/A o A/T, presentan niveles más altos de leptina en sangre, haciendo que los portadores del genotipo T/T presenten significativamente menor riesgo a desarrollar la patología. Es más, la presencia del alelo A se ha asociado no solo con la obesidad, sino también con niveles elevados de adipocinas, triglicéridos y colesterol. En relación a la adiposidad corporal, se ha visto que los portadores del alelo A van a presentar más susceptibilidad, con aproximadamente un 31 % de incremento de riesgo, que las personas con el genotipo T/T debido a un gasto energético y una ingesta de alimentos alterada [14].

De forma que, los portadores del alelo A van a tener más tendencia a la obesidad en determinadas dietas [38]. Afectando más a las poblaciones donde se da con mayor frecuencia este alelo, como es el caso de los europeos, donde es bastante común a diferencia de en los afroamericanos con una proporción muy pequeña debido a las diferencias étnicas de la arquitectura genética de la patología [46].

Otro polimorfismo dentro del FTO asociado a la obesidad es el **rs1421085**, puesto que, parece estar relacionado con una mayor expresión de los adipocitos blanco, encargados del almacenamiento de energía, junto con una disminución de los beige, más activos en la quema de grasa. Pudiendo dar lugar a un aumento de peso como consecuencia de la reducción de adipocitos beige y no tanto por un incremento de la ingesta calórica [46].

Así mismo, las variantes **rs3751812**, **rs17817449**, **rs17818902** también han sido asociadas a un valor elevado en el IMC [1].

#### → **GEN MC4R (receptor de melanocortina-4)**

Este gen se encarga de codificar al receptor de membrana del cerebro involucrado en mediar la acción de las melanocortinas. Hormonas derivadas de la POMC que actúan suprimiendo el apetito y estimulando el gasto energético. De manera que, la presencia de ciertos polimorfismos en este gen puede predisponer a la obesidad, al alterar la función del receptor [45]. Como es el caso de **rs17782313** que da lugar a una obesidad monogénica, al estar asociado a las preferencias alimentarias, IMC elevado y a la regulación del consumo de alimentos [23].

Así mismo, el gen MCR4 desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa [23].

#### → **GEN POMC (Proopiomelanocortina)**

Codifica para un precursor genético que se procesa dando lugar a diferentes péptidos con funciones distintas encargadas de la regulación del estrés, del dolor, de la inflamación y del apetito. Entre los péptidos que se generan se encuentra el  $\alpha$ -MSH, encargado de la supresión del apetito al unirse a su receptor MC4R. Es por eso que la presencia de variantes en el gen puede alterar los niveles o la función de esos péptidos influyendo en la aparición de la obesidad, especialmente la monogénica [45].

#### → **GEN PPAR $\gamma$ (Receptor Gamma Activado por Proliferador de Peroxisomas)**

Es un subtipo de la familia de los receptores nucleares (PPAR) al igual que PPAR $\alpha$  y PPAR $\delta$ . Codifica el receptor gamma nuclear (PPAR- $\gamma$ ) encargado de inducir la proliferación de peroxisomas

implicados en la regulación de la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de tejidos musculares, de procesos inflamatorios en el cuerpo, del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono. Además de expresarse en las células del tejido adiposo interviniendo en su regulación y en la diferenciación de los adipocitos. Por lo que se ha asociado con el IMC y con la sensibilidad a la insulina [23, 43].

Por otro lado, al estudiar su variante **rs1801282** se han observado ciertos beneficios metabólicos como un mayor colesterol total debido a un aumento del HDL, un incremento de la sensibilidad a la insulina y un uso más eficiente de la glucosa. Sugiriéndose un posible efecto preventivo contra la obesidad [23].

#### → *GEN LEPR (Receptor de la Leptina)*

Codifica al receptor de la leptina. Teniendo en cuenta que dicho receptor es sensible a la insulina y que la leptina es una hormona de gran importancia en la regulación de la ingesta y del metabolismo energético.

La presencia de la **rs1137101** conlleva una reducción de la actividad del gen, de manera que al disminuir la producción del receptor se genera resistencia a la leptina, lo que da lugar a un incremento de grasa en las células y en consecuencia al desarrollo de la obesidad. Ciertas mutaciones en este gen son causantes de obesidades monogénicas al producir un aumento del apetito como consecuencia de la deficiencia de leptina, siendo la causa más popular de obesidad monogénica [23, 46].

#### → *GEN ADRB2 (Receptor Beta-2 Adrenérgico)*

Codifica al receptor  $\beta$ 2-adrenérgico involucrado en la regulación de varios sistemas en el cuerpo, como el pulmonar, el vascular y el cardiaco, entre otros [23].

Se ha asociado con la obesidad debido a que los polimorfismos **rs1042714** y **rs1042713** del gen se han relacionado con la reducción en la capacidad de las células para sintetizar carbohidratos [23].

#### → *GEN ADRB3 (Receptor Beta-3 Adrenérgico)*

Se encarga de codificar a la proteína con un papel clave en la regulación de la lipólisis. Su polimorfismo **rs4994** altera la estructura de la proteína disminuyendo su sensibilidad, lo que da lugar a una reducción de la función del receptor, aumentándose la acumulación de grasa, y en consecuencia, generándose la obesidad [23].

#### → *GEN FABP2 (Proteína Ligadora de Ácidos Grasos Tipo 2)*

Se encarga de codificar a una proteína que se expresa en las células epiteliales del intestino delgado, se une a los ácidos grasos y permite su absorción a través del transporte activo por la membrana intestinal [43].

Diferentes polimorfismos, como el **rs1799883**, aumentan la afinidad de la proteína provocando una mayor y eficiente absorción de grasa, lo que se asocia a un IMC elevado y a la obesidad [46].

#### → *GEN FADS1 (Desaturasa de ácidos grasos 1)*

Codifica una proteína encargada de la síntesis y del metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados partiendo del omega-3 y del omega-6. De forma que ante la presencia de algunas variantes, se puede afectar a la actividad de la enzima influyendo en la composición de los ácidos grasos en el organismo [23].

Su polimorfismo **rs174547** se ha asociado con un incremento de los ácidos grasos w-6 junto con la concentración de ácidos grasos trans-insaturados, así como con una reducción de los ácidos grasos w-3, incrementándose el riesgo de obesidad y de algunas comorbilidades asociadas[23].

→ **GEN PCSK1 (Proconvertasa Subtilisina/Kexina Tipo 1)**

Codifica una proteasa encargada del procesamiento de prohormonas y neuropéptidos en diferentes tejidos endocrinos, convirtiendo a los precursores de esas moléculas en sus formas activas funcionales. Es necesaria para la adecuada producción de neuropéptidos y hormonas relacionadas con la regulación del apetito, el metabolismo energético y la homeostasis de la glucosa, entre otros. Haciendo que alteraciones en la actividad del gen pueden dar lugar a la obesidad [41].

→ **GEN TMEM18 (Proteína Transmembrana 18)**

Se expresa en el hipotálamo y en otros tejidos periféricos interviniendo en el metabolismo energético, regulando el apetito y el peso corporal. La presencia de polimorfismos puede modificar su expresión alterando el riesgo a la obesidad [46].

→ **GEN NPY (Neuropéptido Y)**

Codifica un neuropéptido oxigénico encargado de la regulación en otras funciones del control hipotalámico del metabolismo y almacenamiento energético. Sus variantes se han asociado con un incremento de la ingesta de alimentos y de la energía almacenada acompañado de una reducción del gasto energético; lo que puede conducir a la obesidad [44].

→ **GEN SH2B1 (SH2B adaptador de proteína 1)**

Codifica una proteína involucrada en la señalización de la insulina y la leptina, hormonas con una función importante en el control del metabolismo, del apetito y la regulación del peso corporal. De forma que la presencia de polimorfismos puede desestabilizar las respuestas a las señales hormonales del apetito y de la homeostasis energética, aumentando el riesgo de desarrollar la obesidad [45].

Todos estos genes que se han comentado simplemente son algunos sacados de la gran lista de genes que se han asociado con la obesidad. Se debe tener en cuenta que existe un mayor número de variantes que contribuyen a las enfermedades poligénicas que a las monogénicas. No obstante, no todas las variables asociadas aparecerán con la misma frecuencia en las diferentes poblaciones, es por eso que en los estudios de polimorfismos se deben considerar los alelos recesivos con una frecuencia no inferior el 20 % para la población de estudio [23].

De forma que, por ejemplo, entre muchas otras variantes y genes, se ha visto que en **Europeos** no se debe valorar el PPARG (rs1801282), ADRB3 (rs4994); en la **población americana** el PPARG (rs1801282), ADRB3 (rs4994), MC4R (RS17782313); sobre la **africana** ADRB2 (rs1042714), PPARG (rs1801282), ADRB3 (rs4994) y en la **población de Asia del sur** el PPARG (rs1801282), ADRB3 (rs4994). Puesto que al tener una frecuencia baja, su valoración puede conducir a falsos resultados positivos en la determinación del perfil genético de la obesidad en individuos concretos [23].

Sin embargo, a pesar de todas las variantes y genes que se han asociado, la función biológica de la mayor parte de los loci genéticos relacionados con la obesidad y con el resto de patologías siguen sin estar claros [46].

### 4.3.2. NUTRIENTES ASOCIADOS A LA OBESIDAD AL ALTERAR LA EXPRESIÓN GÉNICA

Los nutrientes que consumimos influyen en la expresión génica de distintos genes que regulan importantes vías metabólicas, pudiendo contribuir al desarrollo de enfermedades. De entre ellos, destacan la modificación en la expresión de los genes relacionados con el metabolismo de la insulina y la inflamación del tejido adiposo como factores clave para explicar la aparición de la obesidad [40].

De esta manera, se ha visto que un **mayor consumo de ácidos grasos saturados** conlleva un perfil de expresión génica de inflamación, incremento de la expresión de neuropéptidos, acumulación de lípidos en el hígado y de intolerancia a la glucosa. Asociándose todos esos efectos con el desarrollo de la obesidad [43].

En cambio, un **elevado consumo de ácidos grasos monoinsaturados**, empleando como fuente el aceite de oliva, conlleva una reducción en la expresión de genes de almacenamiento de lípidos y de la inflamación. Hallándose el consumo de **dietas altas en ácidos grasos poliinsaturados** asociado a una expresión génica positiva de los neuropéptidos involucrados en la homeostasis energética [47].

Por otro lado, se ha mostrado que las **dietas con bajo contenido en proteínas** provocan un incremento de la expresión de genes gluconeogénicos hepáticos, lo que puede asociarse a una menor capacidad del organismo para tolerar la glucosa, y en consecuencia a la obesidad [47]. No obstante, es conveniente tener en cuenta que no se puede establecer una relación directa o generalizada, ya que la relación entre la expresión de genes gluconeogénicos, la tolerancia a la glucosa y la obesidad es más compleja y no puede atribuirse únicamente a las dietas bajas en proteínas.

En relación a los **componentes bioactivos** de los alimentos, los polifenoles de la manzana son los que se han asociado a la obesidad, ejerciendo un efecto preventivo al regular la expresión de genes relacionados con la oxidación de los ácidos grasos, la lipólisis y la adipogénesis [43].

Atendiendo al patrón dietético de la **dieta mediterránea** en relación a la expresión génica, se observa una menor expresión postprandial de genes encargados de codificar proteínas vinculadas con la aterogénesis, el estrés oxidativo y la inflamación entre otros [47]. Pudiendo suponer un patrón preventivo para la obesidad.

Los hallazgos explicados deben entenderse en su conjunto, sin olvidar que hablamos de una enfermedad multifactorial no influida únicamente por la dieta.

## 4.4. GENÓMICA EN LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA DE LA OBESIDAD

### 4.4.1. NUTRICIÓN PERSONALIZADA Y NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

El concepto de **nutrición personalizada** ha ido evolucionando con el tiempo, pasando de las recomendaciones dietéticas basadas en las consultas cara a cara con el paciente donde simplemente se evaluaban los hábitos alimentarios y estilo de vida; a ser unas recomendaciones con el objetivo de optimizar la dieta de un individuo concreto siguiendo un enfoque multidimensional [46]. Basado en gran medida en las interacciones gen-dieta, es decir, en el campo de la genómica nutricional.

De esta manera, actualmente, se entiende por nutrición personalizada a aquellas recomendaciones



**Tabla 4.1**

*Ejemplos del impacto de nutrientes en la expresión genica de genes asociados a la obesidad [47].*

FACTORES DIETÉTICOS	GENES DIANA	CAMBIOS EXPRESIÓN	POSIBLES RIESGOS
Alto contenido en grasa y azúcar	DRD2	-	Obesidad
Alto contenido en grasa y azúcar	NPY	+	Obesidad
Alto contenido en grasa y azúcar	POMC	-	Obesidad
Alto contenido en grasa y azúcar	LEP, SREBF1, PLIN	+	Obesidad
Alto contenido en grasa	OPRM1, PENK, DAT	+	Obesidad
Alto contenido en grasa	LEPR, NPY	+	Obesidad
Alto contenido en grasa	TH, DRD4	+	Obesidad
Alta SFA (Ácidos grasos saturados)	ADGRE1	+	Inflamación relacionada con la obesidad
Alta SFA (Ácidos grasos saturados)	Proinflamatorio "genes" ligados a la obesidad	+	Inflamación relacionada con la obesidad
Alto contenido graso rico en manteca de cerdo	OPN, ADGRE1, TNFA,	+	Inflamación relacionada con la obesidad y resistencia a la insulina
Alto contenido graso rico en manteca de cerdo	OPN, TLR2, TLR4, TNFA	+	Inflamación relacionada con la obesidad y resistencia a la insulina

dietéticas que se sustentan sobre las complejas interacciones que se generan entre la genética y el entorno de un sujeto específico. Atendiendo a la epigenética, los hábitos alimentarios, la microbiota, la actividad física, los parámetros metabólicos y sociales [48].

Se ha visto que la variabilidad a la respuesta a una dieta concreta no solo viene dada por el genoma o metaboloma, sino también la composición de la microbiota intestinal, pudiendo ser responsable en cierta medida de las diferencias metabólicas interindividuales a la ingesta de alimentos [46, 48, 49]. Así como las modificaciones epigenéticas, constituyendo ambas factores determinantes en el riesgo de desarrollar diferentes patologías, y claves para el éxito de los tratamientos, como en el caso de la obesidad [10, 48].

Cuando se habla de nutrición personalizada es fácil encontrar el empleo de la **nutrición de precisión** como sinónimo. No obstante, aunque están muy relacionadas, no son estrictamente iguales. Ya que, esta última, parte importante de la medicina de precisión, va a permitir proporcionar recomendaciones dietéticas más precisas y efectivas al emplear datos más específicos junto a tecnologías avanzadas, con el objetivo de poder llegar a tener una comprensión detallada y medible de las interacciones entre una persona, su exposoma y su fenotipo. Por lo que, a pesar de que ambos enfoques buscan individualizar la alimentación y constan de componentes similares, como las tecnologías ómicas, la microbiota y la epigenética entre otras, difieren en el grado de profundidad y detalle de las recomendaciones [1]. A lo largo de este apartado se hablará sobre todo de la nutrición personalizada basada en la genómica para el tratamiento de la obesidad, sin embargo también se mencionarán cosas acerca de la nutrición de precisión. Cuando se habla de nutrición personalizada es fácil encontrar el empleo de la nutrición de precisión como sinónimo. No obstante, aunque están muy relacionadas, no son estrictamente iguales. Ya que, esta última, parte importante de la medicina de precisión, va a permitir proporcionar recomendaciones dietéticas más precisas y efectivas al emplear datos más específicos junto a tecnologías avanzadas, con el objetivo de poder llegar a tener una comprensión detallada y medible de las interacciones entre una persona, su exposoma y su fenotipo. Por lo que, a pesar de que ambos enfoques buscan individualizar la alimentación y constan de componentes similares, como las

tecnologías ómicas, la microbiota y la epigenética entre otras, difieren en el grado de profundidad y detalle de las recomendaciones [1]. A lo largo de este apartado se hablará sobre todo de la nutrición personalizada basada en la genómica para el tratamiento de la obesidad, sin embargo también se mencionarán cosas acerca de la nutrición de precisión.

#### 4.4.2. LA GENÓMICA DENTRO LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA EN LA OBESIDAD

La nutrición personalizada constituye un enfoque emergente para prevenir y tratar diferentes enfermedades, como es la obesidad común [47].

En la actualidad, la mayor parte de las intervenciones sobre la obesidad buscan la pérdida de peso mediante recomendaciones nutricionales y de actividad física generales, sin considerar la influencia de los diferentes factores, como los genéticos. Sin embargo, aunque esta estrategia puede traer un beneficio al riesgo global al reducir el peso y prevenir ciertas complicaciones, la realidad es que muchos de estos programas suelen fracasar. Debido en parte a la gran carga de los antecedentes genéticos sobre el éxito de las intervenciones [44]. Individualizar a través de recomendaciones de talla única se ha vuelto una necesidad para llevar a cabo un control de peso más efectivo, a pesar de que el alcance y naturaleza de la nutrición personalizada aún se desconoce [46].

La regulación del peso es un proceso complejo que no solamente depende del gasto de energía y la ingesta, sino también de la intervención de parámetros fisiológicos, hormonales y el sistema nervioso central, entre otros [46].

#### 4.4.3. SNP-DIETA EN LAS INTERVENCIONES DE PÉRDIDA DE PESO

Las interacciones gen-dieta juegan un papel clave en los resultados individuales sobre la pérdida o recuperación de peso, además de sobre la intervención y modificación del estilo de vida [10]. Implicando un efecto modulador en el desarrollo de la obesidad, al agravar o disminuir los efectos generados por variantes o SNP asociados con la patología. De manera que la predisposición a la obesidad, debida a los efectos desfavorables de SNP, puede compensarse, hacerse más pronunciada o menos con el cambio de comportamiento, entre los que se haya la adquisición de un buen patrón dietético y de actividad física adaptada a cada persona [10, 47]. Por lo que, las personas con GRS elevada podrán mitigar el riesgo siguiendo una dieta saludable o agravarlo con una poco saludable, lo que no implica la posibilidad de anular completamente el efecto de las variantes asociadas a la obesidad [47].

Con respecto al **gen FTO**, se ha visto que las personas con las variantes rs9939609(A) y **rs8050136(A)** presentan mayor predisposición a la obesidad al seguir dietas altas en hidratos de carbono y lípidos [3].

Mostrándose una menor pérdida de peso y reducción del IMC en los portadores del alelo A **rs9939609** al ser comparados con los del genotipo TT. Pudiendo sugerir una menor pérdida de peso en las intervenciones en el estilo y el patrón alimentario en los individuos con esa variante. Así mismo, se observó una mayor susceptibilidad a la obesidad en los sujetos homocigóticos del alelo A, debido a una tendencia estadística más pequeña a la pérdida de peso en relación a los genotipos AT y TT. No obstante, conviene recalcar que estos hallazgos simplemente son preliminares, pudiendo verse afectados por muchos factores diferentes [44].



Otras investigaciones han indicado que el seguimiento de una dieta hipocalórica baja en grasas en los sujetos con el alelo A de este SNP otorga mejores resultados metabólicos a la pérdida de peso [10]. Además, se ha evidenciado un mayor beneficio en estos pacientes ante el consumo de una mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados y proteínas, teniendo un impacto negativo sobre la composición corporal el mayor consumo de azúcares totales [50]. Por otro lado, una dieta alta o rica en proteínas ha evidenciado un impacto positivo en la mejora de la composición corporal y pérdida de peso en los individuos con la variante **rs1558902(A)** del gen FTO [10].

En relación con el **gen NYP**, se ha visto que la variante **rs16147** está relacionada con los parámetros inflamatorios, bioquímicos y antropométricos en respuesta a las intervenciones dietéticas en individuos con obesidad. Viéndose modificado su efecto sobre la distribución grasa abdominal por la ingesta de grasa, de forma que para los sujetos portadores del alelo C se sugieren mayores beneficios en la pérdida de peso siguiendo dietas altas en grasas [44]. Al contrario que para las variantes asociadas a la obesidad del **gen PPARG**, que junto a una dieta alta en lípidos ha mostrado un agravamiento del riesgo de desarrollar la patología [3].

Así mismo, el polimorfismo **rs2943641** con genotipo CC del **gen IRS1** también se ha asociado con una ingesta baja en grasas para una mayor pérdida de peso en los individuos con fenotipo obeso o con sobrepeso [49]. Otro estudio ha indicado una menor pérdida de peso en pacientes con variantes dentro de los **genes TCF7L2 y PPM1K**, al consumir dietas con un 40 % de valor calórico total aportado por los lípidos, en relación a pacientes sin esas variantes [3].

Por otro lado, se ha sugerido que una dieta baja en hidratos de carbono puede aportar mayores beneficios en la pérdida de peso de los pacientes con sobrepeso u obesidad portadores del polimorfismo **rs1440581** con alelo T del **gen PPM1K** [49].

Todos estos hallazgos refuerzan la necesidad de tener en cuenta la genética a la hora de realizar recomendaciones dietéticas. Puesto que, según las variantes específicas los sujetos se beneficiarán de una distribución de macronutrientes diferente para la pérdida de peso. De la misma manera, se ha observado como el sexo del individuo también puede influir en este tipo de intervenciones, como es el caso de la variante **rs10830963(G)** del **gen MTNR1B**, asociada a una menor disminución de peso en mujeres [3].

La **dieta mediterránea** se ha catalogado con un papel protector frente al desarrollo de la obesidad y de sus comorbilidades. Debido a múltiples estudios se ha visto como una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con un menor riesgo de obesidad en individuos con GRS elevado, en relación a aquellos con baja puntuación de riesgo genético y menor adherencia. Constituyendo una buena estrategia para prevenir la obesidad, sobre todo en sujetos con elevada predisposición genética [26, 44].

Como ya se ha comentado, actualmente en las intervenciones sobre la obesidad se recomienda de forma general la práctica de **actividad física**, sin tener en cuenta el papel de la genética; a pesar de que las variantes que se asocian con la mayor predisposición a la obesidad pueden influir en la actividad física, al mismo tiempo que la actividad física puede intervenir en la aparición de la patología. De hecho, se ha visto que la actividad física tiene la capacidad de proteger frente a los polimorfismos relacionados con la obesidad, implicando una reducción del riesgo de padecer la patología en sujetos con GRS elevado [43]. Como se ha demostrado en el gen FTO al reducirse la predisposición [10].

Un estilo de vida activo siempre conlleva beneficios en la prevención de la obesidad, por lo que debe recomendarse de forma universal. No obstante, aunando la genética a la actividad física se pueden obtener intervenciones más efectivas y optimizar los resultados de la pérdida de peso [44].

Es importante mencionar la gran variabilidad de resultados entre los estudios clínicos sobre la pérdida de peso, debido a los tipos de intervenciones que se realizan, la heterogeneidad de los participantes y los métodos empleados para evaluar. Lo que hace que existan muchas discrepancias, al no poder comparar los resultados obtenidos en diferentes investigaciones [44]. Por eso, no solo se requieren más estudios, sino también lograr la comparabilidad entre ellos, para poder obtener conclusiones reforzadas por grandes evidencias.

#### **4.4.4. A TENER EN CUENTA SOBRE LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA**

La nutrición personalizada debe dar consejos y recomendaciones a los pacientes que se diferencien de las tradicionales, incluyendo información sobre las diferentes respuestas a la dieta, las variaciones en la relación entre el metaboloma y los fenotipos, etc. [22].

A pesar de que la genómica nutricional en el ámbito de la obesidad se ha centrado sobre todo en los genes relacionados con la ganancia de peso, las dietas personalizadas no solo deben tener esos en cuenta, sino también considerar a todos aquellos que intervengan en el comportamiento alimentario [23]. Los genes relacionados con las sensaciones gustativas, como es el caso de los de la percepción del sabor, suponen un ejemplo bastante representativo del impacto en la obesidad, ya que, condicionan la capacidad de los individuos para percibir mejor unos sabores que otros, acarreado la preferencia en el consumo de ciertos alimentos concretos [51].

#### **4.4.5. DIETA PERSONALIZADA VS DIETA CONVENCIONAL**

Al comparar los resultados obtenidos mediante las recomendaciones dietéticas tradicionales y los de la nutrición personalizada, algunas investigaciones han sugerido mejoras metabólicas en los individuos obesos con pautas individualizadas [48]. No obstante, en relación a la pérdida de peso, varios estudios no han sido capaces de mostrar diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pérdida entre los sujetos con una dieta estándar o con una de nutrición de precisión. Por el momento se han obtenido resultados mixtos y no concluyentes, requiriéndose de más investigación [52].

Por otro lado, se ha visto que la genómica en la nutrición personalizada supone un efecto eficaz para modificar los estilos de vida a largo plazo. Y es que en un ensayo controlado aleatorizado doble ciego se comparó los efectos a corto y largo plazo de la nutrición personalizada frente a un grupo control, observándose diferencias significativas en el grupo que recibía información genética tras 12 meses. Aunque aún no se comprenden los factores o mecanismos exactos por los que sucede, parece ser que la nutrición personalizada tiene efectos a largo plazo [23, 46].

Lo que puede deberse en parte a que, como han mostrado algunos estudios, los sujetos que reciben información personalizada son más conscientes del efecto de los nutrientes sobre su salud, presentando un mayor conocimiento y concienciación de la utilidad de las recomendaciones dietéticas individualizadas frente a los individuos que reciben las generales [47]. Otro hecho indudable del enfoque personalizado es su efecto psicológico, puesto que cuanto mayor es el beneficio percibido por un su-

jeto, más positivas serán las actitudes que siga, produciéndose una mayor aceptación y adherencia a la recomendación [46].

Para conseguir un mayor éxito en la nutrición personalizada y la implantación de unos buenos hábitos alimentarios se debe considerar el entorno social de la persona, puesto que tienen un impacto significativo en las decisiones y comportamientos relacionados con su ingesta [46].

Se debe entender a la nutrición no solo como la alimentación, sino también una manera de entablar relaciones sociales, además de un signo de identidad cultural y de la persona. De ahí, que las recomendaciones individualizadas deban abarcar factores cotidianos culturales, éticos y emocionales, entre otros [1].

La nutrición personalizada supone un enfoque individual desde diferentes ámbitos, lo que implica la participación de diferentes profesionales sanitarios. Teniendo los nutricionistas un papel fundamental, al encargarse de proporcionar la información necesaria, solicitada, específica y comprensible para que el paciente pueda incluirla en su vida. Además de, acompañarles a lo largo de todo el proceso, brindándoles apoyo y orientación en la implementación de las recomendaciones [53].

## **4.5. ACTUALIDAD Y VISTAS A FUTURO**

### **4.5.1. ACTUALIDAD**

La nutrición personalizada se encuentra en pleno y constante crecimiento y evolución. Aunque varios estudios han podido mostrar mejores resultados al emplear el enfoque individualizado frente al general, hasta el momento las recomendaciones dietéticas personalizadas basadas en la genética de los individuos no constituyen una opción factible en el tratamiento de la obesidad. No obstante, son prometedoras e innovadoras para poder prevenirla y tratarla en el futuro, induciendo cambios sostenidos en los hábitos alimentarios [1, 46].

De la misma manera, a pesar de la gran cantidad de avances tecnológicos que se han experimentado permitiendo entender un poco más el papel de la genética en la obesidad común, el papel de la nutrición de precisión en el tratamiento individualizado de las diferentes patologías y comorbilidades asociadas aún se encuentra en fase inicial [10]. Quedando mucho por investigar y descubrir antes de que conforme la práctica habitual de intervención de enfermedades multifactoriales como la obesidad, donde su uso actualmente ha sido limitado. Debido a la necesidad de investigar para entender mejor de qué manera se debe emplear la información genómica para que sea más efectiva en el diseño de recomendaciones individualizadas para la obesidad, así como evaluar su viabilidad económica y accesibilidad en la práctica común [42].

Todo esto no quita el hecho de que se puedan encontrar ofertas de nutrición personalizada en el mercado de acceso directo al consumidor, no obstante, simplemente son de carácter comercial, sustentadas bajo una reducida evidencia científica y escasa regulación [1].

#### 4.5.2. PREOCUPACIONES

Existen diferentes preocupaciones entre los consumidores a la hora de confiar en el seguimiento de las recomendaciones individualizadas, entre ellas se encuentran la protección de datos personales, la eficacia del control reglamentario y la manera de presentar los posibles beneficios por parte del proveedor. Tal como se describe en el modelo de creencias sobre la salud, los cambios en los hábitos de salud son más probables que ocurran si los beneficios asociados se perciben más elevados que los costes o cargas individuales. Por lo que es fundamental tanto para la nutrición personalizada como para la de precisión trabajar para reducir los riesgos percibidos [46].

El empleo de los datos personales para las recomendaciones dietéticas individualizadas es crucial, de manera que los proveedores de dichos servicios deben ser menos intrusivos, manteniendo el adecuado anonimato de los datos para evitar la pérdida de privacidad a lo largo de su almacenamiento y transmisión, ejerciendo un uso seguro y responsable [42]. La información contenida es sensible, pudiendo usarse fácilmente de manera indebida, por eso el consentimiento informado es una herramienta clave que debe utilizarse [1].

Se debe considerar detenidamente la forma de suministrar y utilizar la información en los pacientes, puesto que podría repercutir negativamente en su forma de actuar con respecto a la dieta, como por ejemplo la creencia o resignación de que los resultados de intervenciones no pueden ser modificados. Repercutiendo en su implicación y motivación frente a los cambios, obstaculizando la consecución de resultados positivos [49].

Sin embargo, si el objetivo es conseguir cambios en el estilo de vida, es poco probable que se consigan simplemente comunicando el riesgo genético del paciente, puesto que en la actualidad estamos expuestos a un gran número de obstáculos que impiden mantener una dieta saludable o una actividad física adecuada [54].

Por eso no solo es importante dar información y recomendaciones individuales, sino también intervenir en otros factores de gran influencia en el desarrollo de la enfermedad, como es el caso de las influencias sociales y el entorno, abordando aspectos colectivos y estructurales que determinan nuestras elecciones en el estilo de vida [54].

La nutrición personalizada se centra en el individuo sin abordar de manera directa los factores que contribuyen a la aparición de la obesidad en una población concreta. Las causas de que ciertos sujetos adquieran el fenotipo obeso son diferentes de las causas que contribuyen a que algunas poblaciones sean obesas. Por lo que lo más probable es que si nos centramos en tratar la obesidad únicamente de forma individual generemos un impacto muy pequeño en la prevalencia de la obesidad mundial, requiriéndose de un abordaje multidisciplinar para un impacto significativo, como por ejemplo favorecer la creación de entornos que inciten a comportamientos saludables [20, 54].

Es más, si no se adopta un verdadero enfoque poblacional se puede contribuir a las desigualdades sociales dentro de la obesidad, puesto que serán los grupos más privilegiados los que tengan más acceso a la nutrición de precisión a gran escala, siendo una opción de poco interés para las intervenciones de salud pública en la obesidad, a pesar de que a nivel individual supone una minuciosa detección del riesgo, permitiendo indicar las modificaciones del comportamiento más idóneas para cada caso [20].

### 4.5.3. LIMITACIONES

La nutrición de precisión es un tratamiento de alto coste que necesita de instalaciones específicas [48]. Cuya investigación sobre todo viene derivada de estudios de cohortes y amplios biobancos interconectados, de manera que se necesitan grandes recursos financieros y la constante participación de sujetos para poder recoger muestras y datos biológicos. Seleccionando poblaciones diversas para que las cohortes sean representativas y no limiten la generalización de los resultados obtenidos [42].

Existe una gran brecha en el conocimiento sobre los mecanismos que subyacen a las asociaciones entre la obesidad y los marcadores biológicos. De forma que, aunque las investigaciones han mostrado la existencia de muchos procesos intermedios que participan en el desarrollo de la obesidad, solo se ha llegado a un entendimiento parcial de los mecanismos fisiopatológicos. No obstante, a pesar de que muchos procesos se están abordando actualmente con cierto éxito en las intervenciones personalizadas en la obesidad, se necesitan más estudios [42].

Con respecto a la nutrición personalizada las limitaciones se hallan en la evidencia científica actual con la que se cuenta. Debido a que la mayor parte se sustenta sobre estudios observacionales capaces de mostrar las asociaciones pero no determinar causalidad, además de ser poco reproducibles al no poder extrapolarse a diferentes contextos o poblaciones. Así mismo, los estudios de intervención en este área suelen ser de insuficiente duración como para poder determinar los efectos a largo plazo, rondando simplemente entre los 6 y 12 meses. Además, la mayoría de los estudios se centran en evaluar parámetros alimentarios, descuidando otros aspectos o factores que pueden ser importantes para la aparición de la obesidad, como la composición corporal o el perfil bioquímico, entre otros. A lo que se le suma el desconocimiento de muchos factores influyentes en la variabilidad individual de las respuestas a los diferentes componentes de la dieta. En resumidas cuentas, a pesar de ser un campo muy estudiado en la actualidad aún falta mucha información para conseguir una mejor base científica con la que poder crear enfoques más personalizados y efectivos [1].

En lo concerniente a las pruebas genéticas, en Europa existe una gran heterogeneidad en la regulación entre los distintos países miembros, pudiendo encontrar países con niveles elevados de restricciones frente a otros con escaso marco legal, sin contar con una regulación europea específica armónica para todos [55]. Así mismo, en Estados Unidos, aunque actualmente hay tres agencias federales involucradas en la regulación, como son la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) y la Comisión Federal de Comercio (FTC), sigue siendo insuficiente [1]. Es decir, a nivel general la regulación de este tipo de pruebas es bastante precaria, lo que unido a la escasez de formación sobre el enfoque individualizado en los estudios de profesiones sanitarias supone un problema. Ya que, los profesionales de la salud deberían contar con los conocimientos necesarios para poder interpretar las pruebas genéticas, siendo capaces de obtener y emplear la información necesaria para traducir los resultados en intervenciones nutricionales adaptadas a sujetos específicos. Siendo capaces de analizar la credibilidad y confiabilidad de las pruebas. Lo que indica que no solo la calidad de las pruebas es importante, sino también el asesoramiento posterior [1, 22, 42].

No solo falta utilizar pruebas genéticas en la práctica sino también el lugar del profesional sanitario en su realización. Y es que a pesar de que diferentes publicaciones han exaltado el importante papel de los sanitarios en la interpretación y disposición de los resultados de las pruebas, hoy en día únicamen-

te un pequeño porcentaje de las ventas se realiza mediante profesionales de la salud [22].. Así mismo, se ha demostrado que de los dos canales existentes para dar información genética (el sanitario o el comercial de empresas privadas) los pacientes tienen mejor considerado el de los sanitarios [1]. Por lo que, hasta que no se ponga un enfoque integral nutrigenómico a disposición de los diferentes profesionales sanitarios, las empresas encargadas de la venta de pruebas genéticas directas al consumidor continuarán teniendo el monopolio del mercado [22].

#### 4.5.4. VISTAS A FUTURO

Como actualmente no se cuenta con la información del efecto de muchos SNP sobre la expresión de genes y el fenotipo. Se necesita continuar su investigación para poder alcanzar un conocimiento profundo, ya que, sin duda conducirá a crear nuevas intervenciones para prevenir y tratar la obesidad [42].

Al realizar más investigaciones sobre las interacciones gen-dieta se podrá ayudar a identificar a las personas para realizarles las intervenciones personalizadas más efectivas, beneficiándose en la lucha contra la obesidad [10]. De la misma manera, según se vaya aumentando la información disponible, se determinarán nuevas clasificaciones de las patologías con el fin de asociarse a los tratamientos más eficaces, económicos y con menos efectos adversos [42]. De forma que, para la obesidad, se determinarán diferentes tipos según los procesos biológicos subyacentes a su etiología, con el fin de conocer y elegir las recomendaciones dietéticas y los medicamentos más eficaces para los diferentes tipos según su efecto. Contribuyendo, en los casos en los que se requieran fármacos, a una mayor efectividad en la reducción del peso y manejo de la obesidad [42].

Por lo que, la determinación de variantes genéticas raras y casuales permitirá en un futuro la creación de nuevos fármacos orientados a la pérdida de peso [46]. Por otro lado, para que la nutrición personalizada basada en la genómica nutricional sea más fiable y popular, es necesario que en el futuro se termine de erradicar el pensamiento de enfoque único para todas las patologías relacionadas con la dieta y la salud; establecer entornos que propicien la cooperación de diferentes ciencias (genómica, dietética, genética. . .), desarrollar bases de datos genéticos que permitan recoger de manera clara la información disponible; formar en conocimientos sobre genómica nutricional a los diferentes profesionales sanitarios; instaurar una regulación legal que recoja la investigación en nutrigenética junto a las dietas basadas en el material genético; y finalmente diseñar un modelo que realmente permita realizar recomendaciones personalizadas basadas en la genética de los individuos [23].

Si algo se tiene claro es que la nutrición personalizada ha llegado para quedarse formando parte de la atención médica, siendo el empleo de la inteligencia artificial un impulsor para su implementación en la práctica clínica habitual [1].

## 5. CONCLUSIONES

- La genómica nutricional permite estudiar las interacciones gen-dieta, explicando parte de la variabilidad existente en las respuestas de los distintos sujetos a patrones dietéticos similares, teniendo potencial para mejorar las recomendaciones dietéticas.
- La evidencia científica sobre la que se sustentan las asociaciones encontradas entre variantes

genéticas y nutrientes es insuficiente, requiriéndose de más investigación y de la unificación de los diseños de los estudios, considerando la etnia, el sexo y otros factores, para poder hallar resultados congruentes y extrapolables.

- Las pruebas genéticas pueden ser fundamentales para implementar la nutrición personalizada basada en la genómica en la práctica clínica, no obstante, necesitan ser reguladas e incorporar a profesionales sanitarios. .
- A pesar de que la genómica nutricional determina variantes genéticas asociadas a la obesidad y su interacción con distintos nutrientes, aún no ha conseguido explicar completamente el fenotipo obeso y su heredabilidad, debiendo llevarse a cabo más estudios en el campo y considerar otros factores.
- La nutrición personalizada parece mostrar mejores resultados a largo plazo, sin embargo, hasta el momento solamente se basa en estudios observacionales y poco reproducibles.
- Aunque las recomendaciones individuales son importantes en la intervención de la obesidad, no se debe olvidar el enfoque poblacional para combatir los ambientes obesogénicos
- La nutrición personalizada dirigida a la obesidad debe tener en cuenta más aspectos que solo la genómica para que realmente sea precisa y exitosa.

En resumen, a pesar de que la genómica es un campo en constante y rápida evolución, cuya introducción en la práctica clínica puede mejorar las intervenciones dirigidas a la obesidad, aún está en su fase inicial, quedando mucho por explotar para optimizar las recomendaciones personalizadas basadas en ella. De ahí que se requieran de muchos más estudios, unificando los diseños, e investigación traslacional, para poder llegar a tratar óptimamente enfermedades como la obesidad.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Med NC, Luis D de, Izaola O y Primo D. Nutrición personalizada, una herramienta para el tratamiento del paciente obeso. *Nutrición Clínica* 2021; 15:138-52
2. Uthpala T, Fernando H, Thibbotuwawa A y Jayasinghe M. Importance of nutrigenomics and nutrigenetics in food Science. es. *MOJ Food Processing & Technology* 2020 Sep; 8:114-9. doi: 10.15406/mojfpt.2020.08.00250. Available from: <https://medcraveonline.com/MOJFPT/importance-of-nutrigenomics-and-nutrigenetics-in-food-science.html> [Accessed on: 2023 Apr 24]
3. Zapata-Bravo E, Pacheco-Orozco RA, Payán-Gómez C y López-Rippe J. Abordaje nutrigenómico de la obesidad: ¿dónde estamos? es. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo* 2021 Jan; 4:25-34. doi: 10.35454/rncm.v4n1.167. [Accessed on: 2023 Apr 17]
4. WHO, Health Topics: Obesity. en. Available from: <https://www.who.int/health-topics/obesity> [Accessed on: 2023 Apr 17]
5. WHO, News: Obesity and overweight. en. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Accessed on: 2023 Apr 23]
6. World Obesity Atlas 2023. en. Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023> [Accessed on: 2023 Apr 24]
7. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA y Argente J. Aspectos genéticos de la obesidad. es
8. Choquet H y Meyre D. Genetics of Obesity: What have we Learned? en. *Current Genomics* 2011 May; 12:169-79. doi: 10.2174/138920211795677895. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-2029&volume=12&issue=3&page=169> [Accessed on: 2023 Jun 18]
9. Aguilera C, Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Valle M, Tojo R, Cañete R y Gil A. Nutrigenómica aplicada a la obesidad. es. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética* 2011 Jul; 15:91-2. doi: 10.1016/S2173-1292(11)70024-2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173129211700242> [Accessed on: 2023 Apr 17]
10. Rohde K, Keller M, Cour Poulsen L la, Blüher M, Kovacs P y Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. es. *Metabolism* 2019 Mar; 92:37-50. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.007. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049518302257> [Accessed on: 2023 Apr 22]
11. Obesidad y genética. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832017000200014](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000200014) [Accessed on: 2023 Apr 17]
12. Gen - National Human Genome Research Institute. Glossary: Genoma. es. 2022 Sep. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Genoma> [Accessed on: 2023 May 13]
13. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henríquez A, Fernández-Ramírez A y Reyna-Villasmil E. Obesidad, nutrición e información genética. es



14. Mullins VA, Bresette W, Johnstone L, Hallmark B y Chilton FH. Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? es. *Nutrients* 2020 Oct; 12:3118. doi: 10.3390/nu12103118. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3118> [Accessed on: 2023 May 5]
15. Gen - National Human Genome Research Institute. Glossary: Expresión génica. es. 2022 Sep. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Expresion-genica> [Accessed on: 2023 May 14]
16. Piquer DC. 16. La Nutrición personalizada: nutrigenética y nutrigenómica. Manual de nutrición | Kellogg's. Available from: [https://www.kelloggs.es/content/dam/europe/kelloggs\\_es/images/nutrition/PDF/Manual\\_Nutricion\\_Kelloggs\\_Capitulo\\_16.pdf](https://www.kelloggs.es/content/dam/europe/kelloggs_es/images/nutrition/PDF/Manual_Nutricion_Kelloggs_Capitulo_16.pdf)
17. Gen - National Human Genome Research Institute. Glossary: Polimorfismo. es. 2022 Sep. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo> [Accessed on: 2023 May 15]
18. ¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)? MedlinePlus Genetics. es. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/investigaciongenomica/snp/> [Accessed on: 2023 May 24]
19. Gen - National Human Genome Research Institute. Glossary: Polimorfismo de nucleótido único (SNP). es. 2022 Sep. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico> [Accessed on: 2023 May 15]
20. Chatelan A, Bochud M y Frohlich KL. Precision nutrition: hype or hope for public health interventions to reduce obesity? *International journal of epidemiology* 2019; 48:332-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30544190/>
21. Lal MK, Sharma E, Tiwari RK, Devi R, Mishra UN, Thakur R, Gupta R, Dey A, Lal P, Kumar A, Altaf MA, Sahu DN, Kumar R, Singh B y Sahu SK. Nutrient-Mediated Perception and Signalling in Human Metabolism: A Perspective of Nutrigenomics. es. *International Journal of Molecular Sciences* 2022 Sep; 23:11305. doi: 10.3390/ijms231911305. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11305> [Accessed on: 2023 May 3]
22. Aruoma OI, Hausman-Cohen S, Pizano J, Schmidt MA, Minich DM, Joffe Y, Brandhorst S, Evans SJ y Brady DM. Personalized Nutrition: Translating the Science of NutriGenomics Into Practice: Proceedings From the 2018 American College of Nutrition Meeting. es. *Journal of the American College of Nutrition* 2019 May; 38:287-301. doi: 10.1080/07315724.2019.1582980. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2019.1582980> [Accessed on: 2023 May 11]
23. Vesnina A, Prosekov A, Kozlova O y Atuchin V. Genes and Eating Preferences, Their Roles in Personalized Nutrition. *Genes* 2020 Mar; 11:357. doi: 10.3390/genes11040357. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230842/> [Accessed on: 2023 May 11]
24. Corella D, Coltell O, Portolés O, Sotos-Prieto M, Fernández-Carrión R, Ramirez-Sabio J, Zanón-Moreno V, Mattei J, Sorlí J y Ordovas J. A Guide to Applying the Sex-Gender Perspective to Nutritional Genomics. es. *Nutrients* 2018 Dec; 11:4. doi: 10.3390/nu11010004. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/11/1/4> [Accessed on: 2023 May 9]

25. Gen - National Human Genome Research Institute. Glossary: Epigenética. es. 2022 Sep. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Epigenetica> [Accessed on: 2023 Jun 20]
26. Tuncay C y Ergoren MC. A systematic review of precision nutrition and Mediterranean Diet: A personalized nutrition approaches for prevention and management of obesity related disorders. es. *Clinical Nutrition ESPEN* 2020 Aug; 38:61-4. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.04.005. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405457720300759> [Accessed on: 2023 May 31]
27. Franzago M, Alessandrelli E, Notarangelo S, Stuppia L y Vitacolonna E. Chrono-Nutrition: Circadian Rhythm and Personalized Nutrition. eng. *International Journal of Molecular Sciences* 2023 Jan; 24:2571. doi: 10.3390/ijms24032571
28. Conde S. Crononutrición: efecto de la hora de la ingesta en el metabolismo de los nutrientes. es. *MLS Health & Nutrition Research* 2022; 1. Number: 2. Available from: <https://www.mlsjournals.com/MLS-Health-Nutrition/article/view/1148> [Accessed on: 2023 May 23]
29. Cantor RM. Analysis of Genetic Linkage. en. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics*. Elsevier, 2019 :227-36. doi: 10.1016/B978-0-12-812537-3.00008-1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128125373000081> [Accessed on: 2023 May 8]
30. Gen - National Human Genome Research Institute. Glossary: Gen candidato. es. 2022 Sep. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen-candidato> [Accessed on: 2023 May 7]
31. Estudio de asociación de genoma completo (GWAS). es. 2022 Sep. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Estudio-de-asociacion-de-genoma-completo> [Accessed on: 2023 May 7]
32. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, De Vries J, Okada Y, Martin AR, Martin HC, Lappalainen T y Posthuma D. Genome-wide association studies. en. *Nature Reviews Methods Primers* 2021 Aug; 1:59. doi: 10.1038/s43586-021-00056-9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s43586-021-00056-9> [Accessed on: 2023 May 8]
33. GWAS Catalog. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/publications/21552555> [Accessed on: 2023 May 4]
34. Kim JW. Direct-to-consumer genetic testing. es. *Genomics & Informatics* 2019 Sep; 17:e34. doi: 10.5808/GI.2019.17.3.e34. Available from: <http://genominfo.org/journal/view.php?doi=10.5808/GI.2019.17.3.e34> [Accessed on: 2023 May 2]
35. Direct-to-Consumer Genetic Testing Market Report, 2023-2032. en. Available from: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/direct-to-consumer-dtc-genetic-testing-market> [Accessed on: 2023 May 7]
36. Research CfDEa. Direct-to-Consumer Tests. en. FDA 2021 Jun. Publisher: FDA. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/direct-consumer-tests> [Accessed on: 2023 May 7]

37. Regulation of Genetic Tests. en. 2022 Sep. Available from: <https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Regulation-of-Genetic-Tests> [Accessed on: 2023 May 6]
38. Lee GY y Han SN. Direct-to-Consumer Genetic Testing in Korea: Current Status and Significance in Clinical Nutrition. es. *Clinical Nutrition Research* 2021; 10:279. doi: 10.7762/cnr.2021.10.4.279. Available from: <https://e-cnr.org/DOIx.php?id=10.7762/cnr.2021.10.4.279> [Accessed on: 2023 May 2]
39. Guasch-Ferré M, Dashti HS y Merino J. Nutritional Genomics and Direct-to-Consumer Genetic Testing: An Overview. es. *Advances in Nutrition* 2018 Mar; 9:128-35. doi: 10.1093/advances/nmy001. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S216183132200850X> [Accessed on: 2023 May 5]
40. El Perfil Genético de la Obesidad (PGO). Available from: <http://www.laboratoriomledesma.com/2009/03/el-perfil-genetico-de-la-obesidad-pgo.html> [Accessed on: 2023 Jun 22]
41. Robayo Zurita VA. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), que influyen en la obesidad de hispanos y mexicanos. spa. 2021 Jul. Accepted: 2022-03-23T08:55:10Z Publisher: Universitat de les Illes Balears. Available from: <http://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/158342> [Accessed on: 2023 May 24]
42. Hurtado A MD y Acosta A. Precision Medicine and Obesity. es. *Gastroenterology Clinics of North America* 2021 Mar; 50:127-39. doi: 10.1016/j.gtc.2020.10.005. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855320300984> [Accessed on: 2023 May 30]
43. Bonetti G, Kiani AK, Donato K, Kaftalli J, Herbst KL, Stuppia L, Fioretti F, Nodari S, Perrone M, Chiurazzi P, Bellinato F, Gisondi P y Bertelli M. Polymorphisms, diet and nutrigenomics. es. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 2022 Oct; Vol. 63 No. 2S3. Artwork Size: E125 Pages Publisher: Journal of Preventive Medicine and Hygiene:E125 Pages. doi: 10.15167/2421-4248/JPMH2022.63.2S3.2754. Available from: <https://www.jpnh.org/index.php/jpmh/article/view/2754> [Accessed on: 2023 May 20]
44. Franzago M, Di Nicola M, Fraticelli F, Marchioni M, Stuppia L y Vitacolonna E. Nutrigenetic variants and response to diet/lifestyle intervention in obese subjects: a pilot study. es. *Acta Diabetologica* 2022 Jan; 59:69-81. doi: 10.1007/s00592-021-01787-7. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00592-021-01787-7> [Accessed on: 2023 May 25]
45. Mahmoud R, Kimonis V y Butler MG. Genetics of Obesity in Humans: A Clinical Review. en. *International Journal of Molecular Sciences* 2022 Jan; 23. Number: 19 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute:11005. doi: 10.3390/ijms231911005. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11005> [Accessed on: 2023 May 7]
46. Drabsch T y Holzapfel C. A Scientific Perspective of Personalised Gene-Based Dietary Recommendations for Weight Management. es. *Nutrients* 2019 Mar; 11:617. doi: 10.3390/nu11030617. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/3/617> [Accessed on: 2023 May 25]

47. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, De Caterina R, Ferguson LR, Goni L, Kang JX, Kohlmeier M, Marti A, Moreno LA, Pérusse L, Prasad C, Qi L, Reifen R, Riezu-Boj JI, San-Cristobal R, Santos JL y Martínez JA. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. es. *Lifestyle Genomics* 2017; 10:43-62. doi: 10.1159/000477729. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/477729> [Accessed on: 2023 May 25]
48. Zeinalian R, Ahmadikhatir S, Esfahani EN, Namazi N y Larijani B. The roles of personalized nutrition in obesity and diabetes management: a review. es. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2022 Apr; 21:1119-27. doi: 10.1007/s40200-022-01016-0. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40200-022-01016-0> [Accessed on: 2023 May 30]
49. Heianza Y y Qi L. Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. es. *International Journal of Molecular Sciences* 2017 Apr; 18:787. doi: 10.3390/ijms18040787. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/4/787> [Accessed on: 2023 May 9]
50. Olmedo L. Interacción entre el polimorfismo rs9939609 (T/A) del gen FTO y el patrón de consumo de alimentos y nutrientes y el comer emocional y su asociación con fenotipos relacionados a obesidad. es. Doctor en Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata, 2023 Mar. doi: 10.35537/10915/151130. Available from: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/151130> [Accessed on: 2023 Jun 2]
51. Corella D, Barragán R, Ordovás JM, Coltell Ó, Corella D, Barragán R, Ordovás JM y Coltell Ó. Nutrigenética, nutrigenómica y dieta mediterránea: una nueva visión para la gastronomía. *Nutrición Hospitalaria* 2018; 35. Publisher: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE):19-27. doi: 10.20960/nh.2120. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0212-16112018000700004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112018000700004&lng=es&nrm=iso&tlng=es) [Accessed on: 2023 Jun 3]
52. Effect of a Personalized Diet to Reduce Postprandial Glycemic Response vs a Low-fat Diet on Weight Loss in Adults With Abnormal Glucose Metabolism and Obesity: A Randomized Clinical Trial - PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36169954/> [Accessed on: 2023 May 31]
53. Sadílková A, Čmerdová K y Hásková A. Role of dietitian in obese patients care. eng. *Casopis Lekaru Ceskych* 2020; 159:131-5
54. Godino JG, Sluijs EMFv, Marteau TM, Sutton S, Sharp SJ y Griffin SJ. Lifestyle Advice Combined with Personalized Estimates of Genetic or Phenotypic Risk of Type 2 Diabetes, and Objectively Measured Physical Activity: A Randomized Controlled Trial. en. *PLOS Medicine* 2016 Nov; 13. Publisher: Public Library of Science:e1002185. doi: 10.1371/journal.pmed.1002185. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002185> [Accessed on: 2023 Jun 3]
55. Kalokairinou L, Howard HC, Slokenberga S, Fisher E, Flatscher-Thöni M, Hartlev M, Hellemond R van, Juškevičius J, Kapelenska-Pregowska J, Kováč P, Lovrečić L, Nys H, Paor A de, Phillips A, Prudil L, Rial-Sebbag E, Romeo Casabona CM, Sándor J, Schuster A, Soini S, Søvig KH, Stoffel D, Titma T, Trokanas T y Borry P. Legislation of direct-to-consumer

genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *Journal of Community Genetics* 2018 Apr; 9:117-32. doi: 10.1007/s12687-017-0344-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849704/> [Accessed on: 2023 Jun 13]