



## ANÁLISIS GENÉTICO NUTRICIONAL

---

Personaliza tu dieta y estilo de vida  
en base a tus genes

---

## GENES Y POLIMORFISMOS INCLUIDOS

El test de Nutrigenética combina el análisis de 19 variantes o polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNPs) en 15 genes con impacto en la gestión del peso corporal y la respuesta a la dieta y el ejercicio.

Los genes y SNPs analizados son:

- ABSORCIÓN Y METABOLISMO: FABP2 (Rs1799883), PPARG (Rs1801282), ADRB2 (Rs1042713, Rs1042714), APOA5 (Rs662799).
- METABOLISMO DE GRASAS, OBESIDAD Y SACIEDAD: APOA2 (Rs5082)
- REGULACIÓN DEL METABOLISMO Y DEL APETITO: MC4R (Rs17782313)
- SENSIBILIDAD A INSULINA Y REGULACIÓN CONSUMO ENERGÉTICO: FTO (Rs9939609), TCFTL2 (Rs7903146)
- RESPUESTA AL EJERCICIO: ADRB3 (Rs4994)
- RITMO CIRCADIANO: CLOCK
- ALMACENAMIENTO DE GRASAS: PLIN1 (Rs2289487, Rs894160, Rs1052700)
- INFLAMACIÓN: TNFA (Rs1800629)
- SENTIDO DEL GUSTO: TAS1R2 (Rs12033832, Rs35874116), GLUT2 (Rs5400)
- ADICCIONES Y GULA: DRD2 (Rs1800497)

## DESCRIPCIÓN DE LOS GENES ANALIZADOS

### FABP2

La proteína Fatty acid binding protein 2 (FABP2) se encuentra en las células epiteliales del intestino delgado, donde tiene gran influencia en la absorción de grasa y el metabolismo. También regula la síntesis y la secreción lipídica a través del transporte de los ácidos grasos hacia las mitocondrias. Por ello, fisiológicamente contribuye al mantenimiento de la homeostasis lipídica y en consecuencia, a la disminución de la sensación de hambre.

El alelo A para el SNP Rs1799883 del gen que codifica FABP2 se asocia con la obesidad, elevado índice de masa corporal (IMC), aumento de la grasa abdominal, niveles más altos de leptina, resistencia a la insulina, niveles elevados de insulina y a la hipertrigliceridemia.

Los portadores del alelo A tienen una mayor absorción de grasa y tienden a tener un metabolismo más lento, ya que tienen una mayor tendencia al aumento de peso, a perder peso más lentamente y dificultad en la pérdida de grasa abdominal. Todo ello debido a la mayor afinidad de esta variante por los ácidos grasos de cadena larga.

### PPARG

La proteína Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) se expresa abundantemente en las células de la grasa llamados adipocitos. Es un factor de transcripción que juega un papel importante en la generación del tejido adiposo (adipogénesis) y media en la interacción entre órganos y sistemas, contribuyendo a la homeostasis global de todo el cuerpo, a través de la activación de genes específicos de los adipocitos.

Dichos genes están involucrados en el transporte y metabolismo de los lípidos, así como en la producción de adipocinas, la defensa antioxidante y la resistencia a la insulina. El alelo G para el SNP Rs1801282 se asocia con menor riesgo de sufrir diabetes y con un mayor riesgo de obesidad. Aunque su efecto en el peso corporal puede regularse mediante la dieta, siendo clave las grasas y los carbohidratos ingeridos, y el ejercicio físico.

Dichos genes están involucrados en el transporte y metabolismo de los lípidos; así como, en la producción de adipocinas y la resistencia a la insulina.

## **ADRB2**

La proteína Beta-2- adrenergic receptor (ADRB2) pertenece a la familia de receptores adrenérgicos.

Participa en la movilización de la grasa de las células de grasa para obtener energía en respuesta a las catecolaminas, y modula la lipólisis durante el ejercicio. También modula la homeostasis de la glucosa a través de promover la glucogenólisis y suprimir la glicólisis. Acoplado ambos mecanismos consigue retrasar la fatiga muscular. Los dos polimorfismos más frecuentes son el SNP Rs1042713 (Arg16Gly) en el que se sustituye una G por una A y el SNP Rs1042714 (Gln27Glu) en el que se sustituye una C por una G. El haplotipo Gly16Gly/ Gln27Glu se asocia con mayor eficacia farmacológica de los agonistas adrenérgicos utilizados de forma regular y con mayor adaptación aeróbica al ejercicio físico, siendo un haplotipo frecuente entre atletas.

El alelo G del SNP Rs1042714 (Gln27Glu) parece asociarse con la obesidad en la población general excepto en mujeres post-menopáusicas.

En este subgrupo parece asociarse el haplotipo Gly16Gly/Gln27Gln con mayor riesgo de obesidad y con menor movilización de grasas en respuesta al deporte; por ello, en este grupo es importante una adecuada intervención dietética para adelgazar siendo importante no excederse con los carbohidratos.

## **APOA5**

La Apolipoproteína A5 (APOA5) pertenece a la familia de las apolipoproteínas, cuya función es solubilizar y transportar lípidos a través del plasma sanguíneo. Se ha demostrado que APOA5 ejerce un importante papel regulando los niveles de triglicéridos. Particularmente, aparece asociada a los niveles de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y de alta densidad (HDL), así como con los quilomicrones.

También existen evidencias de que interviene en la regulación de la síntesis de las VLDL, participando de este modo en el almacenamiento y movilización de los lípidos intracelulares. El funcionamiento anormal de APO5 es considerado como un factor de riesgo de sufrir hipertrigliceridemia.

El alelo C para el SNP Rs662799 del gen que codifica APOA5 se ha asociado con un mayor riesgo de hipertrigliceridemia, colesterol alto, problemas cardiovasculares; todo ello agravado si los individuos presentan obesidad.

## APOA2

La Apolipoproteína A2 (APOA2), es la segunda apolipoproteína más abundante de las HDL (colesterol “bueno”), participando en su remodelación y metabolismo; en consecuencia, interviene en la regulación de los niveles de colesterol.

La alteración de su funcionamiento juega un papel complejo en el metabolismo de las lipoproteínas, resistencia a la insulina, la obesidad y la susceptibilidad aterosclerosis. El genotipo CC para el SNP Rs5082 del gen que codifica APOA2 puede disminuir la síntesis hepática de APOA2, reduciendo su liberación y sus niveles plasmáticos. Esta variante se asocia con mayor apetito y con el aumento de la ingesta de alimentos, por lo que se relaciona con la obesidad. Cuando la ingesta de grasas saturadas es alto, el genotipo CC está fuertemente asociado con el aumento del IMC y la obesidad.

Esta interacción dieta-gen también puede jugar un papel en la resistencia a la insulina (IR), pues este alelo podría influir en la gravedad y la evolución de la diabetes tipo 2, ya que los diabéticos con el genotipo CC presentan mayor estrés oxidativo e inflamación.

## MC4R

El gen que codifica para la proteína Melanocortin 4 receptor (MC4R), pertenece a una familia de receptores de membrana que activan la respuesta frente a la melanocortina. La melanocortina participa en la regulación de la saciedad tras la ingesta de alimentos a nivel del eje hipotalámico-hipofisario mediante la interacción con la leptina.

MC4R es un gen que presenta una fuerte asociación con la obesidad, así como con el acúmulo y gasto energético. Mutaciones puntuales en dicho gen son responsables de algunas formas de obesidad monogénica humana. Además, el sistema leptina-melanocortina también interacciona con la secreción de insulina, asociándose su funcionamiento anormal con un mayor riesgo de IR. El alelo C para el SNP Rs17782313 del gen que codifica MC4R tiene como consecuencia la disminución de los niveles de dicha proteína, lo cual conduce a un elevado riesgo a sufrir obesidad.

Este riesgo es debido a alteraciones en la regulación del apetito aumentándose el total de energía y grasas de la dieta, así como con el aumento del picoteo y la prevalencia.

## DRD2

Las proteínas Midbrain Dopamine Circuits desempeñan un papel importante tanto en la adicción como en el comportamiento normal de la alimentación, ya que están involucrados en la señalización del sistema dopaminérgico de la recompensa a través del receptor de dopamina Dopamine Receptor D2 (DRD2). Químicamente la dopamina es similar a la noradrenalina y estimula hormonas relacionadas con la felicidad, el placer, la libido, el apetito y el metabolismo corporal, además de estimular otros procesos.

El alelo T para el SNP Rs1800497 del gen que codifica DRD2 se asocia con una reducción en la densidad de DRD2 y un menor número de sitios de unión a la dopamina en el cuerpo estriado cerebral en comparación al genotipo CC.

Esta disminución hace menos sensibles a los portadores a la activación de los circuitos de recompensa basados en la dopamina, y por ello más propensos a comer en exceso.

Este alelo se asocia con trastornos de la obesidad, trastornos por uso de sustancias, las ansias y la búsqueda de recompensa.

## FTO

La proteína Fat-mass- and-obesity- associated (FTO) es una proteína cuya función fisiológica parece estar relacionada con la protección/reparación de los ácidos nucleicos. Está presente en niveles altos en varios tejidos metabólicamente activos, incluyendo, corazón, riñón y tejido adiposo, y en el cerebro donde más se expresa.

Particularmente su expresión es mayor en el hipotálamo, donde se relaciona con la regulación de los sistemas de excitación, el apetito, la temperatura, la función autónoma y endocrino.

Se ha sugerido que FTO juega un papel clave en la regulación del apetito y que está asociado con el gasto y consumo de energía y la disminución de la saciedad; ya que existen evidencias tales como que la sobreexpresión de FTO induce un aumento drástico en la ingesta de alimentos (sobre todo de alimentos con alto contenido en grasas) y un acúmulo de tejido adiposo.

Se ha propuesto que esta proteína interviene en la regulación de la síntesis proteica y el crecimiento celular actuando como "sensor" de aminoácidos en el medio extracelular.

El alelo A para el SNP Rs9939609 del gen que codifica FTO se ha asociado con un mayor Índice de Masa Corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal y perímetro de la cintura, especialmente en individuos con un estilo de vida sedentario. Las personas con sobrepeso con el alelo A están en mayor riesgo de resistencia a la insulina y diabetes, especialmente cuando hay un alto consumo de grasa.

Destacar que estas personas tienden a consumir más proteínas, lo que confirmaría el papel de FTO como "sensor" de los niveles de aminoácidos esenciales; ya que, ante la misma cantidad de aminoácidos en el medio intracelular, la estimulación de FTO en las células de portadores del alelo A es menor que en las células de los portadores del genotipo TT.

## TCF7L2

La proteína Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) es un factor de transcripción que participa en la vía de señalización de Wnt, regulando la homeostasis de glucosa en sangre. Esto es así porque Wnt induce la expresión de hormonas incretinas como Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) que regulan la secreción pancreática de insulina y glucagón. De este modo, alteraciones en su función se relacionan con la diabetes tipo 2.

Se ha observado que la regulación de la vía Wnt y los niveles de glucemia pueden estar también influenciados por los macronutrientes constituyentes de las comidas.

Así pues, la expresión de GLP-1 es mayor tras la ingesta de grasas, sobre todo monoinsaturadas; considerándose "sensor" de dichos macronutrientes.

Además, GLP-1 también participa en la movilización postprandial de la grasa. Todo indica a que GLP-1 tiene un papel fundamental no solo en el desarrollo de la diabetes tipo 2 sino que también en la regulación del peso corporal.

Los individuos con el alelo T, y específicamente el genotipo TT para el SNP Rs7903146 del gen que codifica TCF7L2 son más susceptibles a resistencia a la insulina y diabetes, y experimentando menos pérdida de peso que el genotipo CC.

Esto es debido a que esta variante interfiere en la activación de GLP-1. La dieta y el ejercicio son muy importantes para los portadores del alelo T para evitar recuperar el peso y desarrollar resistencia a insulina y diabetes.

### **ADRB3**

La proteína Beta-3-adrenergic receptor (ADRB3) es un receptor de membrana perteneciente a la familia de los receptores adrenérgicos. También participa en la señalización de las catecolaminas y en la regulación del sistema nervioso simpático.

Particularmente posee propiedades anti-inflamatorias y promueve la relajación muscular en ciertos tejidos como la placenta. Sin embargo, está relacionado con la obesidad a través de su papel como regulador del metabolismo basal y la lipólisis en los adipocitos y el músculo esquelético.

Los portadores del alelo C para el SNP Rs4994 presentan una disminución en la lipólisis, termogénesis y en la respuesta del sistema nervioso simpático, entre otros. En consecuencia, son más susceptibles a mayor predisposición a sufrir obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, así como enfermedades cardíacas que los portadores del genotipo TT.

Este alelo se asocia con un mayor Índice de Masa Corporal (IMC) y a la resistencia a la pérdida de peso debido a un metabolismo energético más lento. Por ello, sus portadores son menos sensibles a los efectos beneficiosos del ejercicio en relación al control del peso, siendo necesarios niveles más altos de actividad física vigorosa.

### **CLOCK**

La proteína Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (CLOCK) es elemento esencial del metabolismo humano puesto que está implicado en la regulación de nuestro reloj biológico o ritmo circadiano.

Esta importancia en el metabolismo radica en que los niveles de glucosa, lípidos, adiponectina, insulina, leptina y del Inhibidor del Activador de Plasminógeno 1 (PAI-1) están sujetos a variaciones circadianas. También por ello es saludable dormir aproximadamente ocho horas por las noches.

De no ser así, aumenta el riesgo de sufrir problemas cardiovasculares, diabetes, hipertensión, entre otros.

El alelo C para el SNP Rs1801260 del gen que codifica CLOCK puede modificar la vida media de la proteína y con ello afectar al ritmo circadiano y a la duración del sueño. Las personas portadoras del alelo C presentan un sueño reducido, mayor fatiga por la mañana y preferencias nocturnas para su actividad.

También tienen altos niveles de la hormona grelina, la cual regula el apetito, lo que podría alterar la conducta alimentaria y pérdida de peso, asociándose este alelo con mayores Índices de Masa Corporal (IMC) y obesidad.

Por último, también se ha demostrado que existe relación entre este polimorfismo y el riesgo de sufrir diabetes tipo 2. El ejercicio ayuda a estas personas a perder peso de forma más eficaz, no obstante, los hombres necesitan ejercicio de mayor intensidad.

### **PLIN1**

La proteína lipid droplet-associated protein 1 (PLIN1) pertenece a la familia de las perilipinas. Éstas están presentes en las gotas lipídicas intracelulares. Dichas gotas son organelas dinámicas muy abundantes en los adipocitos.

Su función es almacenar lípidos y suministrarlos para diferentes procesos celulares, entre ellos los procesos metabólicos. La proteína PLIN1, entre otras, interviene en la correcta formación, degradación y el tamaño de las gotas.

Defectos en PLIN1 inducen alteraciones en la lipólisis en condiciones basales, siendo más alta de lo normal, y defectos en el almacenamiento lipídico. En consecuencia, los adipocitos son de menor tamaño, lo que se relaciona con inflamación, fibrosis, diabetes y otros trastornos también asociados con la obesidad.

El alelo A en el polimorfismo Rs894160 parece proteger frente a la obesidad, efecto que se ha observado más claramente en mujeres. En cambio, si se tiene obesidad este alelo aumenta el riesgo de sufrir diabetes, riesgo que disminuye si en la dieta se aumenta el consumo de carbohidratos a costa de reducir las grasas saturadas.

Respecto a la pérdida de peso no se ha demostrado que estos portadores presenten mayor resistencia que los del genotipo GG. Otro polimorfismo es SNP Rs2289487 cuyo alelo minoritario C se ha asociado con mayor eficacia en la pérdida de peso.

Además, estos dos polimorfismos presentan desequilibrio de ligamiento, dominando el efecto del Rs2289487.

Un tercer polimorfismo implicado en la eficacia de la pérdida de peso es Rs1052700. Éste interactúa con el horario de las comidas resultando en mejor respuesta en la pérdida de peso en los portadores del genotipo AA.

## **TNFA**

La proteína Tumour necrosis factor-alpha (TNFA), es una citocina pro-inflamatoria y pleiotrópica que actúa como mediador central de muchos procesos inmunológicos, inflamatorios, hematopoyéticos y fisiopatológicos.

Es secretada por células inmunitarias, pero también por adipocitos donde regula la cantidad de energía almacenada en forma de grasa e interviene en la regulación de la ingesta de alimentos.

Alteraciones en su función o en sus propiedades se han implicado en el desarrollo de la obesidad y en la resistencia a la insulina. También el aumento crónico en los niveles de TNFA, como ocurre en la obesidad, puede resultar en hipertrigliceridemia, diabetes, inflamación, estrés oxidativo y síndrome metabólico.

El alelo A para el SNP Rs1800629 del gen que codifica TNFA es un activador transcripcional más fuerte. Por ello, los portadores de este alelo presentan una mayor expresión de TNFA, hecho que se asocia con un mayor riesgo de obesidad, especialmente cuando la ingesta de grasas en la dieta es alta.

El control de peso es imprescindible en la gestión de la inflamación.

## **TAS1R2**

La proteína Taste receptor type 1 member 2 (TAS1R2) se expresa en la lengua y el paladar, donde participa en la regulación del sentido del gusto y específicamente en percibir el sabor dulce.

Sin embargo, TAS1R2 también se expresa en otros tejidos importantes como el tracto gastrointestinal, páncreas y el hipotálamo. En estos tejidos su función es participar en la regulación metabólica y la homeostasis energética a través de la secreción hormonal en función del patrón de nutrientes ingeridos.

Existen dos polimorfismos en TAS1R2 que afectan a su función, el SNP Rs12033832 y el SNP Rs 35874116. Los portadores del alelo G para el Rs12033832 y del genotipo AA para el SNP Rs35874116 suelen presentar un mayor consumo de azúcares motivado por la alteración en la percepción del sabor dulce.

No obstante, el Índice de Masa Corporal (IMC) parece interactuar en esta tendencia ya que solo se observa en individuos obesos o con sobrepeso, especialmente con IMCs > 25. Este hecho estaría relacionado con los mayores niveles o resistencia a la leptina de estas personas, que en consecuencia tendrían desregulado el umbral de percepción del sabor dulce.

Se piensa que el Rs120338382 interactúa a nivel del paladar aumentando el umbral de detección del sabor dulce, mientras que el Rs35874116 interactúa en la detección postprandial de azúcares a nivel intestinal.

## GLUT2

La proteína Glucose Transporter 2 (GLUT2) es un miembro de la familia de proteínas transportadoras de glucosa (GLUT) que facilita el movimiento de la glucosa a través de las membranas celulares, participando en la regulación de la insulina y de la homeostasis de los azúcares.

Se expresa en el páncreas, hígado, intestino delgado, riñón y cerebro. En el hígado retira el exceso de glucosa de la sangre e induce la glucogenogénesis, mientras que en el páncreas regula la secreción de insulina por las células, evitando la hiperglucemia.

Debido a su baja afinidad por la glucosa y su elevada velocidad máxima, se ha propuesto como un sensor de glucosa, y se considera que es importante en el estado postprandial, estando implicado en la ingesta de alimentos y su regulación.

Los individuos con el genotipo TT para el SNP Rs5400 del gen que codifica GLUT2 tienen una ingesta diaria de azúcares elevada, azúcares provenientes principalmente de productos horneados, chocolate, dulces y refrescos más que provenientes de la fruta.

Esto es debido, a que estos individuos detectarían menos cantidad de glucosa en sangre de la que presentan realmente y tendrían mayor sensación de hambre.

## TECNOLOGÍA APLICADA

La metodología utilizada para el estudio del ADN es la amplificación alelo específica de las diferentes variantes analizadas y su detección mediante análisis de fragmentos realizado mediante secuenciador automático capilar.

El método de análisis de fragmentos, permite detectar polimorfismos poblacionales en cualquier tipo de marcadores genéticos moleculares. Ello se consigue mediante el marcado fluorescente de las secuencias de ADN de interés y su posterior amplificación por PCR. Seguidamente los productos de la reacción de PCR se cargan en un secuenciador capilar y los amplicones resultantes se separan en función de su tamaño a través de electroforesis. La puesta a punto de la metodología se realizó por comparación de los resultados con los obtenidos por secuenciación masiva o de nueva generación (NGS).

Este método permite amplificar y caracterizar cada una de las regiones de análisis para la identificación de los genotipos analizados con una precisión del 99.99 %.



## PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

1. Leibel RL et al. Obesity: the molecular physiology of weight regulation. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill; New York: 2001:3965–4028.
2. Ordovas JM and Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr. Opin. Lipidol.* 2004; 15:101-108.
3. Doney A et al. Haplotype analysis of the PPARgamma Pro12Ala and C1431T variants reveals opposing associations with body weight. *BMC Genet.* 2002; 3: 21.
4. Galbete C, Toledo E, Martínez-González MA, Martínez JA, Guillén-Grima F, Martí A. Pro12Ala variant of the PPARG2 gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21: 1486-95.
5. Galbete C et al. Lifestyle factors modify obesity risk linked to PPARG2 and FTO variants in an elderly population: a cross-sectional analysis in the SUN Project. *Genes Nutr.* 2013; 8: 61-7.
6. Joffe YT, Houghton CA. A Novel Approach to the Nutrigenetics and Nutrigenomics of Obesity and Weight Management. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18: 43.
7. Martínez JA et al. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism. *J Nutr.* 2003; 133:2549-54.
8. Wolfarth B, Rankinen T, Mühlbauer S, Scherr J, Boulay MR, Pérusse L, Rauramaa R, Bouchard C. Association between a beta2-adrenergic receptor polymorphism and elite endurance performance. *Metabolism.* 2007; 56:1649-51.
9. Eisenach JH, Wittwer ED. {beta}-Adrenoceptor gene variation and intermediate physiological traits: prediction of distant phenotype. *Exp Physiol.* 2010; 95: 757-64.
10. Sarpeshkar V, Bentley DJ. Adrenergic-beta(2) receptor polymorphism and athletic performance. *J Hum Genet.* 2010; 55: 479-85.
11. Saliba LF et al. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. *Genet Mol Biol.* 2014; 37: 15-22.
12. Evans D et al. The single nucleotide polymorphism -1131T>C in the apolipoprotein A5 (APOA5) gene is associated with elevated triglycerides in patients with hyperlipidemia. *J Mol Med.* 2003; 81: 645-54.
13. Aberle J et al. A polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with weight loss after short-term diet. *Clin Genet.* 2005; 68: 152-4.