

SUMARIO

Entrevista

Dolores Corella Piquer
IP del CIBERobn

Grupo de investigación

Grupo de Epidemiología Genómica de la
Obesidad y Enfermedades Cardiovasculares

GRUPO DE EPIDEMIOLOGÍA GENÓMICA DE LA OBESIDAD Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES/ EPIGEM-NUTRIGENIO

ciberobn



Unión Europea
Fondo Europeo de
Desarrollo Regional

"Una manera de hacer Europa"

PERFIL

Dolores Corella, IP del CIBERobn, es doctora en Farmacia, licenciada en Ciencia y Tecnología de Alimentos y catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal de la Universidad de Valencia.

En los últimos diez años ha centrado sus investigaciones en el desarrollo metodológico de las denominadas interacciones gen-ambiente sobre distintos fenotipos intermedios y finales de enfermedades cardiovasculares y obesidad. En el estudio de las interacciones gen-ambiente se ha especializado en la realización de estudios sobre interacciones gen-dieta en diversas poblaciones tanto españolas como de otros países de los distintos continentes.

Así mismo, ha participado en el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea), colaborando en el reclutamiento y seguimiento de los pacientes de alto riesgo cardiovascular así como en la realización de los análisis genéticos y de los estudios nutrigenómicos de esta cohorte. Ha dirigido más de 10 proyectos de investigación del Plan Nacional y de la Generalitat Valenciana y ha colaborado en la elaboración de más de 150 publicaciones internacionales en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares y de la obesidad.

Además su grupo de investigación ha participado también en la Red tecnológica INBIOMED y está colaborando con la red COMBIOMED.

ENTREVISTA

Dolores Corella Piquer,
IP del CIBERobn



¿Cuál es la actividad científica y las áreas de trabajo que vertebran su acción?

Nuestro grupo se constituyó formalmente en 1998. En dicho año, creamos, en la Universidad de Valencia, la denominada Unidad de Investigación en Epidemiología Genética y Molecular, que fue la primera unidad de investigación de este tipo en España. Nuestro objetivo era la integración del estudio de la susceptibilidad genética, medida a través de la detección de distintas mutaciones o polimorfismos en el ADN, en los estudios epidemiológicos tradicionales.

Dado que fuimos uno de los primeros grupos que iniciaron el estudio de las interacciones gen-ambiente en las enfermedades complejas como las cardiovasculares y la

“Los componentes básicos de la dieta mediterránea actúan favorablemente sobre el genoma”

obesidad, tuvimos que comenzar a desarrollar una metodología propia de análisis para llevar a cabo estas investigaciones en los estudios epidemiológicos en humanos. Actualmente, tenemos la satisfacción de constatar que gran parte de las investigaciones epidemiológicas sobre interacciones genético-ambientales que se han publicado utilizan la metodología que desarrollamos en nuestros estudios iniciales.

Ello ha determinado que una de nuestras líneas principales de investigación siga siendo el desarrollo y validación de nueva metodología de investigación para aumentar en validez y precisión los resultados de los estudios de epidemiología genómica, en particular aplicado al riesgo cardiovascular y obesidad. A ello también contribuyó de manera muy determinante nuestra participación en la Red tecnológica denominada INBIOMED, que se constituyó en el año 2003 financiada por el Instituto de Salud Carlos III y cuyo objetivo era desarrollar una plataforma informática para la integración de datos clínicos, genéticos, epidemiológicos e imágenes en los estudios de investigación en salud.

Actualmente, en colaboración con investigadores de la RETIC tecnológica denominada COMBIOMED estamos desarrollando una plataforma informática para la integración, gestión y análisis de datos de distinta naturaleza para los estudios relacionados con la obesidad. Hemos denominado a esta plataforma OBENOMICS. En la misma línea de plataformas informáticas, hemos desarrollado la plataforma OBENU-TIC, liderada por el Dr. Coltell, en la que

prestamos particular atención al desarrollo de herramientas informáticas que permitan aumentar la validez, precisión y velocidad de procesado en la medida de la dieta.

Así mismo nuestro grupo, en colaboración con el Dr. Ordovás, director del Nutrition and Genomics Laboratory del Human Nutrition Research Center de Boston, ha sido uno de los pioneros en Genómica Nutricional y actualmente constituye nuestra línea prioritaria de investigación. En este desarrollo de la Genómica Nutricional, está siendo fundamental nuestra participación desde el año 2003 en el estudio PREDIMED coordinado por el Dr. Estruch.

Además nuestro grupo participa en el diseño y reclutamiento de participantes en otros estudios epidemiológicos en población general, para investigar la influencia de factores genéticos y ambientales en los fenotipos relacionados con la obesidad. Entre estos estudios queremos destacar los

orientados a conocer los factores que influyen en la elección de los alimentos que consumimos, entre los que destacan los relacionados con la percepción del sabor de los alimentos (amargo, ácido, dulce, salado, umami) y los distintos fenotipos con los que se asocian.

De manera integrada con las líneas anteriores, trabajamos también en la optimización de las tecnologías de biología molecular aplicadas al genotipado y a los análisis de expresión génica, validando distin-

“Nuestro grupo ha sido pionero en España en el estudio de las interacciones gen-ambiente en las enfermedades complejas como las cardiovasculares y la obesidad”

tas metodologías y plataformas. Entre ellas la plataforma customizada basada en arrays de baja densidad "OpenArray" y otras tecnologías nanofluídicas.

También quiero destacar la línea de investigación centrada en la nutrigenómica del glaucoma, enfermedad crónica que cursa con aumento de la presión intraocular y evoluciona degenerando las células ganglionares retinianas y fibras del nervio óptico, induciendo la pérdida de función visual. La investigación de estas interacciones podrá proporcionar nuevos conocimientos para su aplicación en prevención y/o tratamiento de esta enfermedad.

¿Qué perfil profesional debe tener un investigador para poder formar parte de la plantilla del grupo?

Nuestro grupo es un equipo multidisciplinar ya que la investigación en epidemiología genómica requiere la integración de distintos profesionales con distintos perfiles específicos, aunque con un nexo de entendimiento común. Actualmente, nuestro grupo de investigación integra profesionales con distintas titulaciones. Entre ellos: médicos de atención primaria, internistas, cardiólogos, especialistas en medicina preventiva, farmacéuticos, biólogos, bioquímicos, científicos y tecnólogos de los alimentos, nutricionistas, veterinarios, psicólogos, ingenieros informáticos, enfermeras y técnicos de formación profesional.

Una de las líneas de investigación de su grupo es la nutrigenómica. ¿Quiénes son los candidatos más idóneos para tener un "traje" nutricional a medida?

A pesar de la gran popularización de la

nutrigenómica y de los más de quince años de experiencia que tiene nuestro grupo de trabajo en la misma, esta disciplina todavía se encuentra en una etapa preliminar de generación de conocimiento, por lo que todavía no puede ser aplicada de manera eficaz para diseñar dietas personalizadas. Son necesarios más años de investigación para terminar esos "trajes" nutricionales a medida. Para algunas enfermedades ya hemos avanzado en la selección de las mejores telas y hemos esbozado los patrones, pero todavía queda el corte y confección, y, lo más importante, que sean aceptados finalmente por el consumidor.

Los candidatos más idóneos a tener esos trajes nutricionales a medida son en primer lugar las personas más susceptibles genéticamente a sufrir algún tipo de enfermedad o alteración fenotípica, que sea fácilmente detectable y que se haya demostrado que la manifestación de la enfermedad sea modificable por la intervención dietética. En este sentido, los primeros candidatos serían por ejemplo las personas con alteraciones monogénicas con fenotipos muy influenciados por la dieta como pueden ser los denominados errores congénitos del metabolismo entre los

"Hemos sido capaces de replicar la interacción gen-dieta en tres poblaciones independientes a pesar de las limitaciones de los estudios que se realizan en genómica nutricional"

que tenemos la fenilcetonuria, la intolerancia a la lactosa, la intolerancia al gluten, déficits genéticos de vitaminas, hipercolesterolemia familiar, etc. Posteriormente, se incluirían personas con susceptibilidad genética a obesidad, diabetes, dislipemias, hipertensión, etc., en las que se hubiera demostrado un importante cambio fenotípico bien en prevención o tratamiento en función de una determinada



"Hemos constatado que las personas con mutación genética que se alimentaban con menos grasas saturadas presentaban menor riesgo de obesidad frente a las personas mutadas con una dieta alta en grasas saturadas"

interacción gen-dieta.

De momento no hay una respuesta que explique por qué algunas personas que pasan la vida a régimen no consiguen adelgazar. ¿Permitirá la nutrigenómica identificar que dieta no funciona y conocer las alternativas que sí lo hacen?

Actualmente se sabe que hay gran variabilidad interindividual en la respuesta a la misma dieta, tanto en lo que se refiere a la pérdida de peso como en el control de la glucemia, la hipercolesterolemia, la hipertensión, etc. Desde hace mucho tiempo se están investigando los distintos factores que pueden contribuir a estas diferencias interindividuales. La nutrigenómi-

ca parte de la base de que estas diferencias interindividuales en la distinta respuesta a las dietas depende del genoma de cada individuo, bien de sus variaciones específicas o de ciertas influencias epigenéticas. El conocimiento de las diferencias genéticas y epigenéticas que modulan la distinta respuesta a la dieta permitirá adaptar las dietas a las necesidades concretas de cada persona haciéndolas así más eficaces y efectivas. De esta forma, sabiendo de antemano si una persona, por sus características genómicas concretas, no va a perder peso con una dieta de una composición determinada, antes de someterla a la dieta estándar y comprobar que no le funciona, se partiría de ese conocimiento nutrigenómico y se le aconsejaría la dieta que según su genoma le fuera más efectiva para su pérdida de peso.

La imagen inferior muestra la pantalla de la plataforma OBENUTIC, diseñada por el grupo de la Dra. Corella en colaboración con la red tecnológica COMBIOMED, para medir los datos de la dieta y su transformación en nutrientes.

| Desayuno | | |
|----------|--------------------------|-----------|
| # | Nombre alimento o receta | Ración |
| 1 | Leche semidesnatada | 240.00 ml |
| 2 | Galletas maria | 48.00 g |
| 3 | Cafe soluble capuccino | 20.00 g |

| Almuerzo | | |
|----------|-----------------------------|----------|
| # | Nombre alimento o receta | Ración |
| 1 | Napolitana de jamon y queso | 100.00 g |

| Comida | | |
|--------|--------------------------|----------|
| # | Nombre alimento o receta | Ración |
| 1 | Pan blanco | 30.00 g |
| 2 | Cafe solo liquido | 70.00 ml |
| 3 | Morcilla | 100.00 g |
| 4 | Seja seca | 70.00 g |
| 5 | Aceite oliva | 10.00 g |
| 6 | Zanahoria | 40.00 g |
| 7 | Cebolla | 30.00 g |

Actualmente estamos investigando estas bases científicas y en un futuro próximo se espera tener resultados validados por lo menos para algunos casos concretos. Pero para ello es necesario mejorar la metodología de investigación y obtener una mayor validez y precisión en los estudios.

Aunque cada vez está más claro que los análisis genéticos determinan multitud de enfermedades, ¿es posible o viable plantear, hoy por hoy, un *screening* al nacer a toda la población para detectar posibles alteraciones?

Actualmente todavía estamos en fase de generación de conocimiento sobre qué alteraciones genéticas se relacio-

nan con cada enfermedad. Aunque hay identificadas millones de variantes genéticas, y cada día es más rápida y económica su determinación a través de distintos chips e incluso secuenciación de genoma completo, las asociaciones que obtenemos tan sólo son asociaciones estadísticas no siempre replicables y cuya contribución al riesgo de enfermedad a nivel poblacional es difícil de establecer. Por ello, los cribados poblacionales de cientos o miles de variantes genéticas al nacimiento no son planteables en la actualidad, ya que incluso a pesar de que conociéramos que la persona es portadora de alguna mutación asociada consistentemente con cierta enfermedad, no conocemos los factores ambientales ni las recomendaciones que tendríamos

que aconsejar a las personas con la alteración genética para minimizar su riesgo de enfermedad. Por ello, los análisis genéticos aconsejados se limitan actualmente a un reducido número de genes y en personas con antecedentes de agregación familiar de la enfermedad. No hay duda de que al proseguir las investigaciones de las interacciones genético-ambientales iremos aumentando nuestro conocimiento sobre el tema y en un futuro se podrá plantear un cribado genético más amplio cuando se demuestre su utilidad clínica.

Recientemente desde su equipo se ha identificado una interacción entre genes y alimentación relacionada directamente con el peso corporal. Según sus hallazgos, las personas que tienen una mutación en el gen que regula el colesterol bueno tiene más riesgo de padecer obesidad si llevan una alimentación rica en grasas saturadas. ¿Qué porcentaje de población, de la muestra estudiada, presentaba un riesgo más alto de obesidad?

Una de las grandes limitaciones de los estudios que se están realizando en genómica nutricional es la falta de replicación de los resultados, es decir aunque un grupo investigador encuentre una importante interacción gen-dieta de forma que concluya que las personas con un determinado genotipo responden mejor a una dieta o a otra, la limitación de estos resultados es que luego no son replicables en otras poblaciones. Por ello, lo que hay que conseguir es que los resultados de los estudios se repliquen en otras poblaciones aumentando su validez externa y por tanto su aplicabilidad. El interés de los resultados de nuestra investigación a la que se refiere en la pregunta es que fuimos capaces de replicar la interacción gen-dieta en tres poblaciones independientes. Ello le da un gran valor en cuanto a validez externa y hasta la fecha de publi-

cación era la primera interacción gen-dieta que se había replicado tres veces. Concretamente observamos que un polimorfismo en homocigosis el promotor de la APOA2 se asociaba con mayor IMC y riesgo de obesidad solamente en las personas que consumían una dieta alta en ácidos grasos saturados. Sin embargo, las personas homocigotas para dicho polimorfismo que tenían una dieta más baja en ácidos grasos saturados, a pesar de poseer esta susceptibilidad genética no tenían mayor IMC ni mayor riesgo de obesidad. Este hallazgo fue observado por igual en las tres poblaciones analizadas. La prevalencia de personas con este polimorfismo varía en función de la población. Así, en caucásicos hay alrededor de un 15% de homocigotos mutados para este polimorfismo, mientras que en otras poblaciones americanas, la prevalencia es menor. Posteriormente, estudiamos la replicación de estos hallazgos en población mediterránea y asiática y pudimos comprobar que la frecuencia de los homocigotos mutados es excepcionalmente baja en los chinos (alrededor de un 1%) y asciende algo más en los indios asiáticos (un 7%).

¿Son los componentes de la dieta mediterránea (aceite de oliva, frutas, hortalizas, pescados, lácteos, cereales, frutos secos y legumbres) los ingredientes más idóneos en las recomendaciones individualizadas basadas en la secuencia genética?

Los estudios que estamos realizando en la actualidad en la cohorte de participantes en el estudio PREDIMED revelan que los componentes básicos de la dieta mediterránea actúan favorablemente sobre el genoma protegiendo especialmente a los individuos más susceptibles de alteraciones fenotípicas, por lo que su consumo estaría recomendado, no sólo a la población general, sino también a los de mayor riesgo en los que habría que potenciar especialmente este consumo.

GRUPO DE EPIDEMIOLOGÍA GENÓMICA DE LA OBESIDAD Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES/ EPIGEM-NUTRIGENIO



El grupo de EPIGEM-NUTRIGENIO, perteneciente al CIBERobn, es un grupo multidisciplinar pionero en España en el estudio de las interacciones gen-ambiente en la etiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares y la obesidad. Liderado por la doctora Dolores Corella, cuenta con un equipo de 23 personas, entre investigadores contratados, personal adscrito y colaboradores. Integra investigadores básicos, clínicos y médicos de atención primaria. Tiene capacidad para realizar estudios de población general, así como ensayos de intervención dietética. Y lleva a cabo análisis bioquímicos básicos, expresión nutrigenómica, desarrollo de nuevas técnicas y controles de calidad entre otras actividades. Paralelamente es un grupo epidemiológico con gran capacidad en metodología de la investigación para prestar apoyo a otros equipos.

ORGANIGRAMA

| | |
|----------------------------|-----------------------------------|
| JEFE DE GRUPO | Dolores Corella Piquer |
| PERSONAL CONTRATADO | Carolina Ortega Azorín |
| | Paula Carrasco Espí |
| | Patricia Guillem Saiz |
| | Laura Olivares Ordóñez |
| | Eva M. Asensio Márquez |
| | Juan Javier Verdú Castillo |
| PERSONAL ADSCRITO | Rosana Osma Santiago |
| | José Ignacio González Arráez |
| | José Vicente Sorlí Guerola |
| | Antonio Sabater Pons |
| | Francisco Giménez |
| | Salvador Ruiz de la Fuente Tirado |
| | Óscar Coltell Simón |
| | Daniel Bautista Rentero |
| | José M. Ordovás |
| | Vicente Zanón Moreno |
| Mercedes Sotos | |
| COLABORADORES | Olga Portolés Reparaz |
| | Marisa Guillén Domínguez |
| | Carmen Saiz Sánchez |
| | María Arregui Rementería |
| | Olimpia Arellano |
| Judith Begoña Ramírez | |

CONTACTO

Grupo de Epidemiología Genómica de la Obesidad y Enfermedades Cardiovasculares/ EPIGEM-NUTRIGENIO

Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Valencia

Avenida Blanco Ibáñez, 15

46.010 Valencia

Dolores Corella Piquer

Tel. 96 386 44 17/ 96 396 48 00

Mail: dolores.corella@uv.es

CIBERobn

Edificio D 1ª planta | Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela (CHUS)

Choupana s/n | 15706 Santiago de Compostela

Tel. 981 951 628/ 981 955 076

WEB

www.ciberobn.es

The logo for CIBERobn, featuring three blue dots above the word 'ciberobn' in a stylized, lowercase, blue font.



Unión Europea
Fondo Europeo de
Desarrollo Regional

"Una manera de hacer Europa"