

Nutrigenómica: ¿de qué estamos hablando?

La primera pregunta que suelen hacerme los profesionales de la comunicación cuando presentamos al público en general el concepto de nutrigenómica es que la defina para que todos lo entiendan y eso, en principio, viene a ser como tratar de definir un claroscuro, puesto que la palabra contiene la definición en sí misma. La nutrigenómica es la fusión de dos ciencias, la nutrición y la genética, que han caminado separadas desde que fueron «inventadas» por nuestros predecesores. Solamente en las últimas dos décadas estas disciplinas científicas se han emparentado para dar nacimiento a lo que podría convertirse, una vez alcance su madurez, en el conducto por el cual las futuras generaciones lograrán llegar a alcanzar su máximo potencial físico y mental y, por tanto, vivir más y mejor. El primer reto de vivir más ya lo estamos consiguiendo sin necesidad de la nutrigenómica, pero para el segundo, es decir, vivir mejor, todavía queda un largo camino por recorrer.

Vivir más, pero además mejor

Queremos vivir más y mejor.

Lo primero lo estamos consiguiendo: los españoles vivimos por término medio seis años más que la media de la Unión Euro-

pea. Hemos pasado de tener una esperanza de vida de unos 40 años (a principios del siglo xx), a 73 años en 1975 y a más de 81 en el presente. También es cierto, como podemos apreciar en nuestras calles, que la vejez es femenina, no solo gramaticalmente hablando: las mujeres en nuestro entorno sobreviven a los hombres en unos 6,5 años más. Todo ello conduce a una última conclusión: para bien o para mal, España está envejeciendo. Esto es el resultado de la combinación de dos fenómenos: el aumento de la esperanza de vida y el descenso de la natalidad.

La pregunta es si además vivimos mejor.

Aquí es donde tenemos que acallar la fanfarria del éxito y reconocer que parte de la vida añadida no es saludable. En realidad, el número de años que pasan las mujeres españolas con la percepción de estar en buen estado de salud es tan solo de 38, mientras que en los hombres es de 41.

Por tanto, nuestro reto para el futuro es mantener la longevidad conseguida, pero disminuyendo el número de años que pasamos afectados por la enfermedad. La solución no está probablemente en «la pastilla» cuando caemos enfermos, sino en la prevención cuando todavía estamos sanos.

En el área de la prevención, los hábitos y la dieta saludable son imprescindibles. Respecto de esta última, y al margen de las «dietas milagro» periódicas, hay que reivindicar la mediterránea como auténtico milagro que sí ha sobrevivido por siglos, que no solo ayuda a combatir las enfermedades cardíacas sino también las neurológicas y en la que las grasas se ubican en su justo punto. Una dieta que no solo ayuda a vivir más sino también mejor, con mayor optimismo.

De todas maneras, será conveniente, antes de meternos en más profundidades, dar una definición más operativa del concepto de nutrigenómica. De hecho, hay dos vertientes por considerar.

Por una parte, está el hecho de que la expresión de nuestros genes depende en gran medida de los alimentos que consumimos.

Así, por ejemplo, a la mayor parte de los conductores, cuando nos sentamos al volante de nuestro coche y activamos la llave de contacto, lo único que nos preocupa es que el motor se nos ponga en marcha y el automóvil nos lleve a donde deseamos. Lo que está ocurriendo en esos momentos en el sistema eléctrico, en el hidráulico, en el motor y demás componentes, nos trae sin cuidado, no pensamos en ello, a no ser, por supuesto, que algo falle, momento en que levantamos el capó y nos rascamos la cabeza mientras miramos con aparente atención y concentración a un cúmulo de piezas y conexiones que, en gran parte, no sabemos para qué sirven. Esto refleja fidedignamente lo que nos ocurre con nuestra digestión (o con cualquier otro de nuestros procesos biológicos), bien sea de grasas o de otro componente de nuestros alimentos. Solo nos preguntamos qué es lo que está pasando cuando algo no nos funciona bien, es decir, haciendo eco de un refrán popular, «Solo nos acordamos de santa Bárbara cuando truena».

La **digestión** es la degradación mecánica y química de los alimentos que los convierte en componentes más pequeños que absorbe el intestino para luego incorporarse al torrente sanguíneo.

Cuando el alimento entra en la boca, la digestión de los alimentos comienza por la acción de la masticación (una forma de digestión mecánica) y por la acción de la **saliva** (una forma de digestión química). Este es un líquido que segregan las glándulas salivales y que contiene, entre muchos otros componentes, una enzima conocida como «amilasa salival», que es la que inicia la digestión de los hidratos de carbono. A continuación, el bolo (la pequeña masa de comida resultante del proceso anterior) viaja a través del esófago hasta alcanzar el estómago. Allí, y gracias al jugo gástrico (que contiene principalmente ácido clorhídrico y pepsina), comienza la digestión de las proteínas. Como estas dos sustancias químicas pueden dañar la pared del estómago, este secreta una mucosidad con el que se crea una capa viscosa que actúa como escudo contra los efectos dañinos de las sus-

tancias químicas. Los movimientos peristálticos continúan para que se produzca una mezcla adecuada de los contenidos de la comida con el jugo gástrico y se faciliten, así, las reacciones enzimáticas.

Después de algún tiempo, normalmente una hora o dos en los seres humanos, se abre la válvula del esfínter pilórico, y el quimo (un líquido denso resultante de la digestión estomacal) entra en el duodeno. Ahí se mezcla con las enzimas digestivas del páncreas, que digiere principalmente las grasas, y luego sigue su tránsito por las diferentes partes del intestino delgado. Cuando el quimo se ha digerido totalmente, sus contenidos pasan a la sangre.

Más del 90 % de la absorción de los nutrientes tiene lugar en el intestino. El agua y los minerales, así como ciertas vitaminas (la biotina o la vitamina K) producidas por las bacterias en el colon, se absorben o reabsorben en el intestino grueso. Finalmente, los residuos se eliminan a través del recto mediante la defecación.

Del mismo modo, cuando consumimos un alimento que contiene grasas, toda una serie de mecanismos se ponen en marcha para facilitar su absorción intestinal, su empaquetamiento en partículas, conocidas como lipoproteínas, su transporte al hígado y a otros tejidos de nuestro organismo, para su procesamiento y posterior traslado o utilización, etcétera. Todos estos procesos requieren que un gran número de genes se active coordinadamente para producir los factores reguladores, las proteínas transportadoras, las enzimas, los receptores celulares y varias otras piezas que serán necesarias para que todo el proceso se realice de acuerdo con los mecanismos fisiológicos apropiados. El hecho de que toda esta maquinaria se ponga en marcha varias veces al día todos los días de nuestra vida no implica que entendamos cómo funciona. En este aspecto, como en muchos otros de nuestra vida cotidiana, somos bastante despreocupados e incluso ignorantes.

La gran diferencia entre los ejemplos anteriores es que si tenemos una avería en nuestro coche, en algún lugar habrá un mecánico experto o un

Las **enzimas** son proteínas que catalizan, es decir, aceleran, ciertas reacciones químicas. Las moléculas sobre las que actúan se llaman sustratos; estos se convierten en productos diferentes mediante la reacción enzimática: por ejemplo, la enzima lactasa actúa sobre la lactosa (el azúcar de la leche) para dar lugar a azúcares más simples (glucosa y galactosa).

Las **apolipoproteínas** son proteínas solubles que se unen a los lípidos para que estos puedan ser transportados en el sistema linfático y en la sangre (ambos sistemas acuosos). Las apolipoproteínas también regulan el metabolismo de las lipoproteínas y su reconocimiento y absorción por ciertos tejidos.

Una **lipoproteína** está constituida por un conjunto de moléculas formadas esencialmente por proteínas y lípidos (grasas) que permiten que estos últimos puedan desplazarse en el medio acuoso de la célula y de la sangre. Aquí nos interesa tratar principalmente las lipoproteínas circulantes en la sangre, que son las que permiten que las grasas puedan ser transportadas en el torrente sanguíneo, ya que todas las células necesitan grasa y colesterol para sus funciones. La capacidad de las lipoproteínas de mover la grasa insoluble en el medio acuoso de la sangre se debe a que las partículas posicionan la parte hidrofílica de sus moléculas (apolipoproteínas, fosfolípidos y colesterol) hacia fuera, es decir, en contacto con el medio acuoso del plasma sanguíneo; mientras que las moléculas totalmente hidrofóbicas forman parte del interior de las lipoproteínas arropadas por las moléculas más hidrofílicas. La interacción de las proteínas que forman la superficie de las lipoproteínas con enzimas en la sangre y con receptores específicos en las superficies de las células definen el destino de las partículas y de la carga de grasa que transportan.

computador a bordo que sabrá exactamente lo que ha pasado y hasta lo puede arreglar. Al fin y al cabo, el coche ha sido diseñado por ingenieros y se han creado manuales de instrucciones y de reparaciones que permiten conocer para qué sirve y cómo funciona cada una de las partes, así

como identificar el problema cuando surge. Además, si un ajuste de tuercas no es suficiente, se pone una pieza de repuesto y en marcha otra vez.

Lamentablemente, en un buen número de situaciones, esto no ocurre con nuestro organismo. Y es que nosotros no nos hemos «diseñado» y no tenemos todavía manuales detallados o legibles de cómo funcionamos a nivel molecular. Por tanto, simplemente en el campo nutricional, estamos todavía lejos de conocer exactamente los mecanismos involucrados en el proceso de asimilación de la mayor parte de los miles de componentes que consumimos diariamente como parte de nuestra alimentación. De ahí que una de las vertientes de la nutrigenómica consista en entender cómo cada uno de los productos químicos que consumimos, nutrientes o no-nutrientes, activan o desactivan diferentes mecanismos en nuestro organismo necesarios para que funcionemos de la manera adecuada en el momento apropiado.

La otra cara de la nutrigenómica se refiere al hecho de que, a diferencia de los automóviles, no estamos hechos en serie, es decir, cada uno de nosotros, como ya describiremos en detalle más adelante, somos únicos y esto hace que como individuos respondamos de manera ligera o drásticamente diferente a un mismo estímulo externo. Por ejemplo, mientras que algunos podemos tomar leche feliz y saludablemente durante toda nuestra vida, otros coetáneos sufren serias consecuencias cuando lo hacen. Lo mismo ocurre con las bebidas alcohólicas y con tantos otros alimentos. Los motivos de estas diferencias están ocultos en nuestro genoma y poco a poco los vamos descubriendo y usando debidamente como parte del objetivo más visible de la nutrigenómica, que se traduce en la habilidad de identificar esas individualidades y peculiaridades con las que cada uno de nosotros interaccionamos con los alimentos, a fin de poder así definir la nutrición más saludable para nuestro genoma.

Por tanto, deberíamos preguntarnos:

- ¿De qué manera y cuándo se define nuestro genoma?
- ¿Es del genoma de lo único que nos tenemos que preocupar a la hora de personalizar las recomendaciones nutricionales?

Caminante, no hay camino

La tradición nos dice que «De tal palo, tal astilla» y que nuestra vida transcurrirá por los surcos profundos e inamovibles que se definen en el momento de la concepción, ese instante en el que el azar baraja y reparte las cartas del material genético del padre y de la madre para crear nuestro genoma particular y así una gran parte del camino de nuestra vida.

Sin embargo, y gracias a los avances tecnológicos, hoy se habla ya de la posibilidad de hacer «trampas», de jugar con cartas marcadas e influir sobre ese reparto de genes y, de esta manera, hacer «bebés a la carta», valga la redundancia.

Pero aunque eso sea posible técnicamente en un futuro relativamente cercano, habrá ciertas bases éticas y morales que deberían respetarse. Es probable que nuestros descendientes, al menos en el futuro más próximo, opten por continuar como hasta ahora y que, a menos que haya una razón médica grave que lo justifique, sea la naturaleza quien baraje y eche las cartas, es decir, reparta los genes. El potencial de influir sobre el reparto de genes no es ciencia ficción al estilo de Isaac Asimov o Ray Bradbury. Actualmente podemos ya «ver las cartas» aunque estén boca abajo. Las nuevas generaciones de secuenciación de ADN nos han permitido reconstruir la secuencia completa del genoma de un bebé cuando este todavía se encontraba en el útero. Lo

novedoso del caso no está en la secuenciación per se, sino en el hecho de que este conocimiento se alcanzó sin necesidad de tocarlo y sin ni tan siquiera tomar muestra alguna directamente de fluido uterino, como ha sido práctica habitual en las amniocentesis. Los investigadores a los que nos referimos utilizaron simplemente una muestra de sangre de la madre, que estaba en su cuarto mes de embarazo, y una muestra de saliva del padre, y con eso fueron capaces de recrear con un alto nivel de confianza la secuencia del genoma del bebé.

Siempre hay dos caras en cada moneda. El lado positivo de estos avances recaería en la facilitación de los exámenes prenatales y del consejo genético y en la certeza de que estos avances podrían facilitar la erradicación de enfermedades genéticas graves e incurables. Pero, por el otro lado, llamémosle negativo o preocupante, está la subjetividad de lo que podemos llegar a clasificar como «enfermedad genética grave». ¿Qué harían unos padres ante un diagnóstico genético de riesgo elevado de esquizofrenia o autismo? Pongámonos incluso en situaciones más extremas. ¿Qué pasaría si pudiéramos predecir que el bebé quizá no alcanzará el coeficiente intelectual o la personalidad, la actitud hacia los deportes o el color de ojos deseados por sus padres? ¿Decidirían el aborto y volver a barajar? ¿O quizá optarían por saltarse el azar y «encargar» el bebé a la carta?

Como ha sido común en la historia de la humanidad, este dilema generará dos bandos. Uno de ellos, el progresista, defenderá que, dada la capacidad tecnológica, los padres puedan ejercer la libertad y el derecho de decidir lo que ellos consideren que sea el mayor beneficio para sus familias y su futuro. El otro bando, llamémosle conservador, defenderá el concepto tradicional de dejar que la naturaleza decida y, una vez lo haya hecho, jugar con las cartas que han tocado en el reparto (es decir, la «naturaleza») de la manera más inteligente posible para proporcionar la mayor salud y bienestar posible al recién nacido a través de la crianza. Lo cierto es que la evolución del ser humano no ha cesado en ningún momento. La diferencia es que por primera vez en nuestra historia o en la de cualquier especie, seremos nosotros y no la naturaleza quienes tengamos los controles de la evolución.

Hablando de crianza, el entorno físico y psicológico de nuestra madre durante el embarazo, sus hábitos de vida, su dieta y otros muchos factores son también determinantes para nuestro desarrollo durante esos aproximadamente nueve meses durante los cuales dependemos más íntimamente de ella que en ningún otro momento de nuestras vidas. Sin embargo, la historia no acaba con el nacimiento, ya que la ciencia está demostrando cómo, durante el periodo prenatal, nuestra madre está arando nuestro surco «epigenético» (más acerca de este concepto en un capítulo posterior) por el que, por encima de la genética, podría transcurrir nuestra salud física y mental el resto de nuestra vida. Sin embargo, estos surcos no son indelebles ni inmutables y, como veremos a lo largo de esta obra, podemos, para bien o para mal, labrar nuestros propios surcos como resultado del ambiente al que estemos expuestos o elijamos tras el nacimiento. Cada uno de nosotros somos totalmente únicos, no solamente en el momento actual sino en cualquier momento pasado y futuro de la historia de la humanidad. Incluso los genomas de gemelos idénticos contienen diferencias singulares, en contra del dogma existente hasta el presente. Así que, como dice el verso de Antonio Machado que de manera tan emotiva nos transmitía nuestro cantautor Joan Manuel Serrat, «Caminante, no hay camino, se hace camino al andar...».

Para poner todo esto en perspectiva, rebobinemos nuestra historia unos cuantos años y pongámonos en el epicentro de estos desarrollos científicos que ya entonces se auguraba que iban a revolucionar la práctica de la medicina y de la salud pública. Volvamos, pues, a los principios de siglo XXI, al momento en el que, según algunos, el hombre consiguió uno de los mayores hitos de su historia, la «decodificación del lenguaje de Dios».

PROPIEDAD DE EDITORIAL PLANETA

Descifrando el «código de Dios»

El Proyecto del Genoma Humano «nació» oficialmente en Washington el 12 de febrero del año 2001. Su nacimiento fue prematuro e inducido mediante cesárea probablemente por conveniencias políticas. En realidad, en esa fecha, el objetivo final solo se había alcanzado en el 90% y todavía quedaban por colocar en su sitio un buen número de los tres mil millones de pares de bases de que consta el genoma humano.

La «gestación» fue larga: el proyecto había sido concebido originalmente en Santa Fe (California) durante la primera semana de marzo de 1986 en el contexto de una reunión científica en cuyo transcurso probablemente pocos de sus participantes llegaron a estimar el cambio tan radical que las semillas ideológicas que estaban plantando iban a inducir en la ciencia, la investigación y, finalmente, en la vida cotidiana de los ciudadanos.

Pero cada peldaño que alcanzamos en la escalera del conocimiento se consigue gracias a los que fueron colocados anteriormente por nuestros predecesores. Para obtener una perspectiva adecuada de los que nos han conducido a la genética actual tendríamos que descender muchos pisos, lo que nos distraería demasiado de nuestro objetivo principal. En su lugar, descenderemos solamente un poco para encontrarnos con artífices de hitos científicos más recientes pero que fueron

clave para que los colegas reunidos en Santa Fe pudieran elucubrar sobre cómo secuenciar el genoma humano.

Uno de ellos fue Alfred Sturtevant, quien a principios de la segunda década del siglo xx generó el primer mapa genético de la *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), un modelo de estudios experimentales y genéticos muy en uso incluso en la actualidad. Su importancia tiene que ver con la capacidad de producir ese mapa, aunque fuera aproximado. Es, en este sentido, equivalente al papel ejercido por la cartografía en los posteriores descubrimientos, las colonizaciones, el comercio, las conquistas y, por tanto, en la hegemonía de los imperios.

Sarah Palin (1964), gobernadora de Alaska entre 2006 y 2009 y candidata a la vicepresidencia de Estados Unidos por el Partido Republicano en 2008, mostró públicamente su desconocimiento y desprecio más absoluto al avance científico cuando ridiculizó las investigaciones en la mosca de la fruta poniéndolas como ejemplo de despilfarro de fondos públicos.

Pero probablemente el escalón genético más conocido es el que condujo a la elucidación por parte de Francis Crick y James Watson de la estructura molecular de doble hélice del ADN, motivo por el que ambos ganaron el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1962. El lector quizá se haya percatado de que no he utilizado la frase esperada: «el escalón genético más conocido es el colocado por Francis Crick y James Watson...». Y es que los entresijos que condujeron a este descubrimiento resultan importantes; en realidad, parecidos a las intrigas políticas, económicas o religiosas, más conocidas. Digo esto porque, a pesar de que Watson y Crick recibieron la fama, los honores y la fortuna, el trabajo fundamental parece que fue llevado a cabo por la física cristalógrafa Rosalind Franklin. Cuentan las crónicas, sin embargo, que su colaborador Maurice Wilkins pasó sus imágenes y resultados a Watson y Crick

sin el conocimiento ni la aprobación de la doctora. Esta murió prematuramente en 1958 de cáncer ovárico, al que probablemente contribuyó su dedicación a la ciencia y la exposición prolongada a radiación. Quizá como compensación por aquella «filtración», Maurice Wilkins también fue partícipe del premio Nobel de 1962, aunque nunca llegó a alcanzar el reconocimiento popular que tuvieron Watson y Crick.

El último paso que vamos a visitar, antes de alcanzar el nivel actual, es el colocado por Frederick Sanger, quien, como los anteriores, formaba parte de lo que parecía una cornucopia científica localizada en Cambridge durante esa época. La contribución concreta de Sanger fue el desarrollo, en 1975, de la técnica para secuenciar el ADN.

El ácido desoxirribonucleico (**ADN**) contiene en sí las instrucciones que siguen todos los organismos del planeta (con la rara excepción de los virus ARN) para su funcionamiento, así como para su transmisión hereditaria.

El ADN incluye las reglas necesarias para construir todos los componentes endógenos de las células, como las proteínas, los hidratos de carbono, las grasas y las moléculas de ácido ribonucleico (**ARN**). Los segmentos de ADN que contienen esa información se conocen como **genes**. Estos, sin embargo, constituyen solamente el 1 % del genoma humano. El otro 99 %, que hasta muy recientemente denominábamos «ADN basura», tiene misiones muy importantes como son el mantenimiento de las estructuras o la regulación de los genes.

Químicamente, el ADN es un polímero de nucleótidos, es decir, un polinucleótido. Un **polímero** es un compuesto formado por muchas unidades simples conectadas entre sí. En el caso del ADN, cada unidad es un nucleótido, que está formado a su vez por un azúcar (la desoxirribosa), una base nitrogenada (que puede ser adenina→A, citosina→C, guanina→G o timina→T) y un grupo fosfato que conecta cada nucleótido con el siguiente. Lo que distingue a un nucleótido de otro es la base nitrogenada. Por ello, la secuencia del ADN se especifica nombrando la secuencia de sus bases (A, C, G, T).

Sanger no era precisamente un neófito, ni la fama le había eludido, pues en 1958 ya había recibido el premio Nobel de Química por la secuenciación de la insulina, y en 1980 saborearía de nuevo las mieles del triunfo al recibir el Nobel de Química por el desarrollo de la técnica que llevaría su nombre. El premio fue compartido con Walter Gilbert, originario de Boston y miembro de la Universidad de Harvard en aquella época, pero también vinculado a Cambridge, donde realizó uno de sus doctorados. La técnica de secuenciación de Sanger hizo concebible, inicialmente para unos pocos visionarios, la materialización de la idea de secuenciar el genoma humano.

Sin embargo, por muy buena que sea, ninguna idea científica se puede materializar sin recursos económicos. Las crónicas nos cuentan las cuitas de Cristóbal Colón por conseguir financiación para su «locura» de abrir un nuevo camino hacia «las Indias». Con respecto a la «locura» del Proyecto del Genoma Humano, la financiación se materializó en esos territorios que nuestro navegante había descubierto hace casi cinco siglos. Igual que los Reyes Católicos concedieron los correspondientes maravedíes, el Congreso de Estados Unidos aprobó una partida sustancial de dólares para materializar un proyecto que algunos consideraban, como el de Cristóbal Colón, una fantasía. El resto, como comúnmente se dice, es historia.

El orgullo de haber conseguido lo que algunos equipararon, de un modo extremadamente ingenuo y desproporcionado, a «descifrar el código de Dios» fue, de alguna manera, menguado al descubrir que el genoma humano «solo» contiene unos 23.000 genes (en realidad, todavía no sabemos el número exacto: los científicos no nos caracterizamos por ser buenos contables).

Durante los últimos años del siglo xx, cuando se percibía con expectación la conclusión del proyecto, ya habían corrido apuestas entre los círculos científicos acerca del número de genes que teníamos los seres humanos y todos los vaticinios apuntaban a que superaban los cien mil, pero la prueba proporcionada al final del Proyecto del Genoma Humano hizo estallar la burbuja genética de la misma manera, aunque probablemente menos penosa, que el estallido de la burbuja inmo-

liaria. En contra de la «lógica», de las apuestas y de nuestro egocentrismo humano, el número de genes que encontramos en el genoma humano es del mismo orden de magnitud que el que hemos ido hallando en las otras especies que consideramos inferiores. Por ejemplo, el número de genes estimados en la ya mencionada mosca de la fruta es de unos catorce mil, pero el gusano *Caenorhabditis elegans* casi nos empata con unos diecinueve mil. Ni que decir tiene que pocas diferencias cuantitativas existen con las especies más cercanas en la evolución, como es el caso de los roedores.

Si no podemos presumir de número de genes, tampoco podemos hacerlo de tamaño, ya que nuestro genoma es considerablemente más pequeño que el de numerosos anfibios y peces. Sin embargo, el récord lo ostenta actualmente una planta conocida como *Paris japonica*, aparentemente nada espectacular (al fin y al cabo, tiene las hojas verdes y las flores blancas como tantas otras), pero cuyo genoma es cien veces más grande que el humano. Para hacernos una idea comparativa de la magnitud de la diferencia, si ponemos el genoma de una de nuestras células en línea recta mediría más o menos metro y medio, pero si hacemos lo mismo con el genoma de esta planta llegaría desde el suelo hasta la cabeza del Giraldillo de nuestra emblemática torre sevillana (para quien prefiera algo más foráneo, podemos tomar como término comparativo el Big Ben de Londres).

Lo que está claro es que como *Homo sapiens*, nos las hemos apañado a través de la evolución para hacer más con menos. Esto ha sido posible gracias a la complejidad de funciones de cada uno de nuestros genes en particular y del genoma en general. Además, y como veremos enseguida, la continua aparición de mutaciones en nuestro genoma, generación tras generación, nos ha ido proporcionando características únicas y distanciándonos evolutivamente de las demás especies, incluyendo nuestros parientes más cercanos, los primates no humanos (chimpancés, gorilas, etcétera).

PROPIEDAD DE EDITORIAL PLANETA

Caminos son abiertos por su fuerte voz

José Antonio Labordeta nos describía en su poema *El poeta* cómo los «Caminos son abiertos por su fuerte voz lanzada contra cielo y sol y contra tantos siglos de dolor». No sé si esta es la manera más correcta de introducir científicamente la variación genética, pero ciertamente la descripción es poderosa y bella: las especies van abriendo sus caminos y adaptándose, bifurcándose con la fuerte voz de la evolución, mutación tras mutación, siglo tras siglo y probablemente con más errores que aciertos.

Se dice popularmente que no existen dos copos de nieve idénticos. No sé si esto es demostrable y defendible científicamente, pero lo podemos utilizar para resaltar que lo mismo ocurre con el genoma humano. Ya hemos mencionado brevemente más arriba que incluso los genomas de gemelos «idénticos» no son cien por cien iguales, ya que han podido ocurrir algunas mutaciones durante el periodo de desarrollo. No vamos a analizar las bases moleculares por las que se producen las mutaciones, pero sí que nos detendremos brevemente en los motivos principales de su implantación y propagación en las poblaciones, ya que esto es algo relevante en nuestra historia.

Una razón por la que la variación genética existe y se mantiene entre poblaciones y los individuos que las constituyen es lo que conocemos como «selección natural». Según esta, una variante genética

proporciona una ventaja adaptativa a sus portadores en un momento de la historia y en un ambiente determinado. Esto puede consistir en una adaptación a un alimento (por ejemplo, la leche en la alimentación del adulto), a un parásito (la malaria), a una latitud (el color de la piel) o a una altura (la concentración baja de oxígeno).

El segundo motivo, menos atractivo científicamente, de que se establezca y permanezca una mutación en el linaje humano es que esta sea neutra, es decir, que no tenga ningún impacto sobre el individuo, ni bueno ni malo.

Técnicamente, definimos la diversidad genética como la proporción de pares de bases o nucleótidos de la secuencia del genoma que varía entre dos individuos. Esta es pequeña si se calcula en términos relativos, ya que se estima entre 0,1 y 0,4%. Sin embargo, en términos absolutos las diferencias entre individuos son numerosas, ya que se traduce en unos 3-12 millones de cambios en las secuencias de nuestros genomas.

Las mutaciones o los polimorfismos genéticos más comunes son aquellos en los que una de las cuatro bases (A, C, G, T) que puede haber en una posición de nuestro genoma varía de unos individuos a otros. Así, por ejemplo, en la mayoría de los individuos de una población, la secuencia en una determinada región puede leerse como «CCCCCGGTATCG», pero, en una minoría, la lectura aparece como «CCCGCGGTATCG». Ese cambio de lectura es lo que llamamos un «polimorfismo de nucleótido único», cuyas siglas en inglés son SNP, por *single nucleotide polymorphism*. Desde el punto de vista riguroso, el término «polimorfismo» se utiliza cuando ese cambio de C a G (o cualquier cambio de una base por otra) se encuentra en más del 1% de la población. Si la frecuencia es menor, se denomina «mutación». Se estima que hay decenas de millones de estos cambios en los genomas humanos.

Aunque estos SNP son los cambios genéticos que han sido más intensamente estudiados y catalogados, hay otros tipos de variación genética. Son, entre otros, inserciones, deleciones, inversiones y duplicaciones de bases de pares que pueden variar inmensamente en ta-

maño: desde afectar a un solo par de bases hasta poder apreciarse visualmente en los cromosomas cuando se observan al microscopio.

La diversidad y la cantidad de estas otras variantes genéticas no se apreciaron hasta 2007, cuando empezaron a secuenciarse los primeros genomas humanos de manera individual. Tal privilegio correspondió

La magnitud de la **diversidad genética** y, por tanto, la continua evolución de la especie humana no son sorprendentes teniendo en cuenta que cada ser humano tiene en su genoma sesenta mutaciones nuevas que no se encuentran en los genomas de los padres.

Llamamos **exones** a las regiones codificantes de los genes. Son aquellas secuencias de nucleótidos que contienen la información necesaria para que el gen produzca la proteína que codifica tras su incorporación en el ARN mensajero. (Si bien recientemente hemos aprendido que no todos los exones acaban codificando proteínas y que en algunos casos solamente se expresan como ARN.)

En todo caso lo que resulta importante es que casi el 75 % de estas mutaciones ha ocurrido en los últimos cinco mil a diez mil años. En términos evolutivos, este es un plazo muy reciente. Además, en comparación con los africanos, los europeos acumulan un mayor número de aquellas mutaciones que llamamos «deletéreas».

El correcto funcionamiento de una célula depende de que también miles de proteínas funcionen adecuadamente en los lugares y momentos adecuados. Las **mutaciones deletéreas** o **dañinas** son aquellos cambios en el ADN que pueden ocasionar errores en la secuencia de la proteína creando, así, proteínas parcial o totalmente no funcionales. Si la proteína alterada juega un papel fundamental en el organismo, entonces aumentará el riesgo de enfermedad o muerte.

La mayor vinculación de estas mutaciones con la población europea podría deberse a la explosión demográfica en Europa durante el periodo mencionado anteriormente, así como a los cambios ambientales que han tenido lugar durante los últimos miles de años, entre los que debe incluirse la revolución agraria.

a Craig Venter, el fundador de Celera Genomics, y al premio Nobel James Watson, ya mencionado.

Por supuesto, el estudio de estas variaciones tiene aplicaciones prácticas, pues, de lo contrario, sería un ejercicio fútil. Como ya hemos comentado, se estima que hay decenas de millones de variantes en los genomas humanos. Afortunadamente, la inmensa mayoría no parece tener consecuencias apreciables en referencia a nuestra salud o apariencia física. A pesar de ello, algunas de ellas pueden tener valor histórico al revelar movimientos migratorios, o genealógico, al definir de manera inequívoca el parentesco entre individuos, pero otras aplicaciones son más relevantes dentro del área de la salud y este ha sido el objetivo de los estudios genéticos durante las últimas décadas. Lo que en términos vulgares se consideraría encontrar una aguja en un pajar, en términos más técnicos supondría identificar aquellos cambios que son funcionales, es decir, que se traducen en una transformación aparente o cuantificable, bien sea externa (en nuestra apariencia), bien esté relacionada con el riesgo de una enfermedad determinada. El conocimiento de estas variantes nos llevará a predecir con mayor precisión y anticipación la predisposición a padecer no solo enfermedades raras con un gran peso genético, sino también aquellas más comunes cuyo peso o componente genético se equipara con el de los factores ambientales. Estas enfermedades incluyen la diabetes, la obesidad, el cáncer y tantas otras que definimos hoy como crónico-degenerativas.

La historia no se acaba ahí, ya que todo este esfuerzo no tiene solo como colofón poner etiquetas a las personas en relación con su mayor o menor riesgo de obesidad o cáncer u otras enfermedades. Al contrario, la historia empieza realmente ahora, cuando nos adentremos en el reino de la nutrición, comprendamos sus avances y sus deficiencias y, en definitiva, cómo la nutrigenómica podría conducirnos a diseñar la dieta individual ideal para prevenir las enfermedades crónico-degenerativas y conseguir de esta manera ese «santo grial» de una vida más prolongada y también más saludable.