

Polimorfismos genéticos y respuesta a la dieta

Marta Alegret

Unidad de Farmacología. Departamento de Farmacología y Química Terapéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Los principales problemas que afectan a la salud pública en los países industrializados (enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, cáncer, etc.) resultan de la compleja interacción entre causas genéticas y ambientales. En el caso de las enfermedades cardiovasculares, aunque se han identificado diversos factores ambientales e individuales causantes de esta afección, todavía se desconoce de qué modo interaccionan estos componentes en un determinado individuo para determinar la evolución de la enfermedad. Así, se sabe que existen diversas variantes genéticas (polimorfismos) asociadas a un aumento del riesgo cardiovascular; la mayoría de las cuales corresponde a genes que codifican para productos relacionados con factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la relación entre estas variantes genéticas y el aumento del riesgo difiere en función de factores como la edad, el sexo y la dieta¹.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una de estas complejas enfermedades en las que existen numerosas lagunas en el conocimiento de la relación entre factores ambientales y genéticos. De hecho, los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) son muy variables en la HF, incluso en individuos con el mismo tipo de mutación heterocigótica en el gen que codifica el receptor de LDL. Esta variabilidad puede deberse a la presencia de polimorfismos en otros genes relacionados con el metabolismo de lipoproteínas, como la apolipoproteína E, a factores ambientales (sobre todo de tipo nutricional) o a la interacción entre ambos². Entre los genes que más recientemente se han identificado como posibles causantes de las variaciones interindividuales en los valores plasmáticos de colesterol destacan los que codifican para transportadores *ATP binding cassette* (ABC),

G5 y G8. La superfamilia de transportadores ABC comprende más de 50 proteínas implicadas en el transporte de una gran variedad de sustratos a través de las membranas celulares, que se caracterizan por utilizar para este transporte la energía derivada de la hidrólisis del ATP³. La subfamilia ABCG, también denominada *white*, comprende transportadores con un único dominio transmembrana y un único dominio de unión al ATP, que suelen dimerizar para formar transportadores activos completos. El primer miembro que se identificó de esta subfamilia, ABCG1, actúa de forma concertada con ABCA1 mediando el transporte de colesterol y fosfolípidos desde los macrófagos hacia las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la apolipoproteína A-I (apo-A-I), por lo que se le atribuye un papel protector frente al desarrollo de lesiones ateroscleróticas⁴. El segundo transportador de esta subfamilia, ABCG2, actúa como bomba de eflujo de fármacos y está implicado en la resistencia a anticancerosos⁵, mientras que la función de ABCG3, ABCG4, ABCG6 y ABCG7 se desconoce por el momento. En cuanto a los otros dos miembros de esta subfamilia, ABCG5 y ABCG8, se expresan exclusivamente en el hígado y el intestino, y las mutaciones en uno de los dos genes causan sitosterolemia^{6,7}, una enfermedad caracterizada por valores plasmáticos de esteroides vegetales elevados. ABCG5 y G8 actúan de forma cooperativa, formando un heterodímero que migra hacia la superficie apical de la célula, donde actúa limitando la absorción intestinal y favoreciendo la excreción biliar de esteroides. Mutaciones en estos genes conducen a hiperabsorción y reducción de la secreción biliar de esteroides, lo que a su vez resulta en una reducción compensatoria de la biosíntesis de colesterol en los hepatocitos. Parece lógico pensar, por tanto, que variantes genéticas de ABCG5/ABCG8 puedan estar implicadas la variabilidad interindividual de las concentraciones de colesterol plasmático. De hecho, se han identificado diversas mutaciones y polimorfismos en los genes que codifican para ABCG5 y G8, entre ellos 5 polimorfismos

Correspondencia: Dra. M. Alegret.
Unidad de Farmacología. Facultad de Farmacia.
Diagonal, 643. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: alegret@ub.edu

que influyen en los valores de esteroides plasmáticos⁸.

Por otra parte, la existencia de variantes genéticas también puede determinar la respuesta individual al tratamiento farmacológico, lo que ha propiciado el desarrollo de la farmacogenética. En el caso de los transportadores ABCG, por ejemplo, se ha descrito que un polimorfismo en el gen que codifica para ABCG8 (variante ABCG8 D19H) se asocia a una mayor respuesta a la atorvastatina en cuanto a reducción de los valores de cLDL⁹. Los mismos conceptos de la farmacogenética pueden aplicarse a la variabilidad en las respuestas interindividuales que se observan tras seguir determinadas dietas. De hecho, la existencia de componentes genéticos que condicionan la respuesta a recomendaciones nutricionales o intervenciones dietéticas (interacción genes-dieta) se conoce desde hace décadas, pero sólo en épocas recientes se ha comenzado a explorar las bases moleculares de este fenómeno. Surge así la nutrigenética, que examina el efecto de la variabilidad genética en los requerimientos nutricionales de cada individuo y su respuesta a componentes de la dieta o a la terapia nutricional. La identificación de variantes genéticas asociadas a respuestas diferenciales ante una intervención dietética permitirá generar recomendaciones específicas sobre los beneficios y riesgos asociados a determinados nutrientes: en otras palabras, la nutrición personalizada. Por ejemplo, se ha descrito un polimorfismo en ABCG5 que resulta en un mayor incremento en los valores de cLDL tras el consumo de una dieta rica en huevo¹⁰. Por otra parte, Plat et al¹¹ concluyeron que variantes genéticas en ABCG8 son causantes no sólo de variaciones en los valores plasmáticos de esteroides vegetales, sino que también determinan las respuestas individuales a intervenciones dietéticas basadas en el consumo de estanoles vegetales. En el presente número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, Fuentes et al¹² estudian el efecto de los polimorfismos de genes que codifican para los transportadores ABCG5 y G8 sobre la respuesta lipídica a dietas pobres en grasa con distintas cantidades de colesterol y sitostanol, en pacientes con HF. Los resultados obtenidos muestran que el genotipo de ABCG8 no influye en la reducción de los valores de cLDL tras la intervención dietética. Sin embargo, el estudio ha permitido identificar una variante genética en ABCG8 (genotipo AA) que responde a la dieta baja en grasas con un aumento de los valores plasmáticos de cHDL y apo A-I. Muy recientemente, Wittenburg et al¹³ han sugerido que polimorfismos en los genes ABCG5 y ABCG8 pue-

den contribuir a la variación en los valores plasmáticos de cHDL. De hecho, ratones hembra que sobreexpresan ABCG5/ABCG8 presentan concentraciones de cHDL superiores a los correspondientes controles, aunque este efecto no se observa en los ratones transgénicos macho¹⁴. El mecanismo es difícil de explicar, ya que los sujetos con marcadores de absorción de colesterol bajos suelen presentar bajas concentraciones de cHDL¹⁵. Sin embargo, la baja absorción de colesterol asociada a ciertos polimorfismos en ABCG8 no se correlaciona con alteraciones en los valores de cHDL¹⁶. Sea cual sea el mecanismo implicado, lo cierto es que el incremento de los valores de cHDL es uno de los objetivos clave de la terapia antiaterosclerótica. Diversos estudios prospectivos han concluido que por cada mg/dl de incremento en los valores de HDL se reduce un 2-3% el riesgo de enfermedad coronaria, independientemente de los valores de LDL y de triglicéridos. El primer paso para conseguir aumentar los valores de cHDL es realizar cambios en el estilo de vida, incluidas las intervenciones dietéticas adecuadas. Estudios como el de Fuentes et al¹² permiten la identificación de subgrupos de pacientes que responden mejor a este objetivo, posibilitando en un futuro el diseño de dietas "a medida", no de "talla única", que previsiblemente originarán mejores resultados terapéuticos.

La nutrigenética es, por tanto, un campo emergente con un importante potencial futuro en la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Estamos empezando a entender las bases de la variabilidad interindividual en la respuesta a las modificaciones dietéticas. Sin embargo, muchos interrogantes quedan todavía por resolver. La mayoría de nuestros conocimientos derivan de pequeños estudios observacionales que han proporcionado una serie de evidencias, a menudo poco consistentes. La estrecha colaboración entre investigadores básicos y clínicos debe ser la base para responder a muchas de las cuestiones que se nos plantean actualmente y llegar a la meta que se persigue: conseguir que el conocimiento del genotipo de cada paciente conduzca a consejos dietéticos e intervenciones terapéuticas individualizadas que resulten en una prevención cardiovascular más eficaz.

Bibliografía

1. Ellsworth DL, Sholinsky P, Jaquish C, Fabsitz RR, Manolio TA. Coronary heart disease. At the interface of molecular genetics and preventive medicine. *Am J Prev Med.* 1999;16:122-33.
2. Bertolini S, Pisciotta L, Di Scala L, Langheim S, Bellocchio A, Masturzo P, et al. Genetic polymorphisms affecting the phenoty-

- pic expression of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;174:57-65.
3. Stefkova J, Poledne R, Hubacek JA. ATP-binding cassette (ABC) transporters in human metabolism and diseases. *Physiol Res*. 2004;53:235-43.
 4. Cavelier C, Lorenzi I, Rohrer L, Von Eckardstein A. Lipid efflux by the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761:655-66.
 5. Krishnamurthy P, Schuetz JD. Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:381-410.
 6. Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet*. 2001;27:79-83.
 7. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000;290:1771-5.
 8. Hubacek JA, Berge KE, Stefkova J, Pitha J, Skodova Z, Lanska V, et al. Polymorphisms in ABCG5 and ABCG8 transporters and plasma cholesterol levels. *Physiol Res*. 2004; 53:395-401.
 9. Kajinami K, Brousseau ME, Nartsupha C, Ordovas JM, Schaefer EJ. ATP binding cassette transporter G5 and G8 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin. *J Lipid Res*. 2004;45:653-6.
 10. Herron K, McGrane MM, Waters D, Logfren IE, Clark RM, Ordovas JM, et al. The ABCG5 polymorphism contributes to individual responses to dietary cholesterol and carotenoids in eggs. *J Nutr*. 2006;136:1161-5.
 11. Plat J, Bragt MC, Mensink RP. Common sequence variations in ABCG8 are related to plant sterol metabolism in healthy volunteers. *J Lipid Res*. 2005;46:68-75.
 12. Fuentes FJ, López-Miranda J, García A, Cofán M, Moreno M, Moreno R, et al. Efecto del polimorfismo C54Y del gen del transportador ABCG8 en los valores de cHDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar. *Clin Invest Arterioscler*. 2006;18:176-81.
 13. Wittenburg H, Lyons MA, Li R, Kurtz U, Wang X, Mossner J, et al. QTL mapping for genetic determinants of lipoprotein cholesterol levels in independent and combined crosses of inbred mouse strains. *J Lipid Res*. 2006;47:1780-90.
 14. Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, Berge KE, Horton JD, Cohen JC, et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest*. 2002;110:671-80.
 15. Gylling H, Hallikainen M, Pihlajamäki J, Agren J, Laakso M, Rajaratnam RA, et al. Polymorphisms in the ABCG5 and ABCG8 genes associated with cholesterol absorption and insulin sensitivity. *J Lipid Res*. 2004;45:1660-5.
 16. Toth PP. High-density lipoprotein as a therapeutic target: clinical evidence and treatment strategies. *Am J Cardiol*. 2005;96:50K-8K.