

Aliments funcionals: cap a una dieta personalitzada

RESUM: *La indústria alimentària ha esmerçat grans esforços en el desenvolupament d'aliments funcionals, enriquint aliments tradicionals amb nutrients dels quals es coneixen els efectes beneficiosos sobre la salut. Recentment, a la Unió Europea han estat publicats els criteris de consens sobre els quals s'haurien de fonamentar les al·legacions sobre aliments funcionals. El grup de treball del projecte europeu va proposar que la ciència de l'alimentació funcional s'havia d'estructurar en set àrees temàtiques relatives a les funcions que poden millorar-se amb els aliments funcionals, i evitar la classificació segons els productes mateixos.*

En els darrers anys han aparegut nombroses evidències que els nutrients són capaços d'alterar l'expressió d'un gran nombre de gens. Aquest fet obre la possibilitat de modificar l'expressió gènica mitjançant la modificació de la dieta. La nutrigenòmica és la ciència que explica els mecanismes moleculars pels quals els nutrients afecten la salut dels individus i obre les portes al camp de la nutrició personalitzada.

En una segona part s'explica com a l'empresa Ordesa ha aplicat els avenços científics per innovar i ha llançat al mercat una gamma de llets infantils especialment dissenyades per ajudar a sincronitzar els ritmes circadianaris en els nadons.

SUMMARY: *Food industry has focused on functional food development, by enriching traditional food with acknowledged healthy nutrients. Recently, EU published agreed criteria on which functional food allegations should be substantiated. The taskforce of the European project proposed that the science of functional food should be structured in seven topics concerning functions to be improved, avoiding classification based on the nature of products.*

In the last few years, the potential of nutrients to alter a number of gene expressions has been evidenced, opening up the possibility to modify gene expression by modifying the diet. Nutrigenomics is the science aimed to elucidate the molecular mechanisms involved in health-related nutrients and opens up the field to customised nutrition.

The second part deals on how the firm Ordesa has applied scientific advances to innovate and launching in the market a range of children milk specially designed to help synchronising circadian cycles of newborns.

PARAULES CLAU: alimentació funcional, nutrigenòmica, nutrició personalitzada, llets infantils.

MONTSERRAT RIVERO¹ I JOAQUIM PUIGJANER²

1. Directora general científica de Grup Ordesa
2. Departament de Recerca i Desenvolupament Grup Ordesa
A/e: montserrat.rivero@ordesa.es

Ponència dictada a la jornada sobre «Ciència i tecnologia dels aliments al començament del segle XXI», el dia 14 de desembre de 2005, organitzada per l'ACCA.

1. INTRODUCCIÓ

Lesperança de vida dels europeus i nord-americans augmenta cada any en tres mesos. S'estima que a escala global el nombre d'ancians es triplicarà: es passarà dels 606 milions de l'any 2000 als 1.970 milions l'any 2050, mentre que la resta de grups d'edat de la població mundial creixeran tan sols la meitat. Aquest fet significa un nou repte per a les ciències de la vida en general i per a les ciències de la nutrició i l'alimentació en particular.

Vivim una nova revolució científica on els grans programes de genòmica dels darrers anys, no tan sols han aconseguit desxifrar el genoma sencer de molts organismes, entre ells l'home, sinó que també s'endinsen en la comprensió de la variabilitat genètica humana, la seva influència en les malalties i en la salut. Tots aquests nous coneixements obren una nova etapa en el camp de la nutrició.

L'informe 916 de l'OMS [1] de l'any 2003 ens recorda que «disposem d'un gran nombre de proves científiques contundents que els hàbits alimentaris i el grau d'activitat física no sols influeixen en l'estat de salut del moment sinó que determinen el risc que un individu

pateixi malalties cròniques com el càncer, les malalties cardiovasculars i la diabetis. Aquestes malalties cròniques continuen essent les principals causes de mortalitat prematura i discapacitat en els països industrialitzats i en la majoria de països en desenvolupament». És del tot evident, per tant, la relació directa que existeix entre dieta i salut.

En la mesura que anem comprènent els mecanismes d'acció dels diferents components de l'alimentació, podem entendre els problemes biològics que produeixen els dèficits o els excessos d'un determinat compost i dissenyar nous aliments millorats que optimitzin la salut humana [2, 3]. Són una nova generació d'aliments dotats de funcionalitat i que se'ls ha anomenat *aliments funcionals* [4].

2. ELS ALIMENTS FUNCIONALS

La creença que l'aliment està íntimament lligat a la salut no és un concepte nou: «Que l'aliment sigui la teva medicina i la medicina el teu aliment» era una màxima del metge grec Hipòcrates (s. IV aC). Gairebé 2.500 anys després, aquest enunciat continua essent de plena actualitat, ja que és la filosofia de l'aliment com

a medicina la que suporta el paradigma dels aliments funcionals [5].

L'any 1999 el grup de treball patrocinat per la Unió Europea en el marc del projecte «Functional Food Science in Europe» (acrònim FUFOSÉ) va proposar una definició de consens sobre el concepte de *aliment funcional*: un aliment pot considerar-se funcional si es demostra de manera satisfactòria que, a més dels seus efectes nutritius, afecta beneficiosament una o més funcions de l'organisme de manera que millora l'estat de salut o benestar o redueix el risc de malaltia [6]. A més un aliment funcional ha d'ésser sempre un aliment (s'exclouen explícitament píndoles o càpsules), però pot ésser un aliment natural o bé transformat tecnològicament per a retirar o modificar algun dels seus components o bé afegir-ne d'altres.

La indústria alimentària ha esmerçat grans esforços en el desenvolupament d'aliments funcionals, enriquint aliments tradicionals amb nutrients dels quals es coneixen els efectes beneficiosos sobre la salut. Aquest és el cas, per exemple, dels làctics o sucs de fruita enriquits amb vitamines, antioxidants, o la fibra soluble amb efectes bifidogènics. Tots aquests exemples demostren l'enginy de la indústria alimentària, tot i que és necessari incidir en la importància que la comunicació als consumidors sigui honesta i tingui un suport científic sòlid.

Recentment han estat publicats els criteris de consens sobre els quals s'haurien de fonamentar les al·legacions sobre aliments funcionals, elaborades pel grup de treball patrocinat per la Unió Europea en el marc del projecte «Process of Assessment of Scientific Support for Claims on Foods» (acrònim: PASSCLAIM) [7]:

1. L'aliment o el component de l'aliment al qual se li atribueix l'efecte al·legat ha d'estar ben caracteritzat.
2. La fonamentació d'una al·legació s'ha de basar en dades obtingudes en estudis amb humans, principalment en estudis d'intervenció.
3. Quan l'objecte propi de l'al·legació no pot mesurar-se directament s'han d'utilitzar marcadors.

Un aliment pot considerar-se funcional si es demostra de manera satisfactòria que, a més dels seus efectes nutritius, afecta beneficiosament una o més funcions de l'organisme de manera que millora l'estat de salut o benestar o redueix el risc de malaltia

4. Els marcadors han d'ésser:
a) Biològicament vàlids en tant que tenen una relació coneguda amb l'esdeveniment que representen i la seva variabilitat en la població estudiada és coneguda.

b) Metodològicament vàlids respecte a les seves característiques analítiques.

5. La variable primària de l'estudi s'ha de modificar com a conseqüència de la intervenció de manera estadísticament significativa, i el canvi ha d'ésser biològicament significatiu per a la població en estudi i consistent amb l'al·legació.

6. Les al·legacions s'han de fonamentar científicament tenint en consideració la totalitat de les dades i valorant el pes de l'evidència.

El grup de treball del projecte FUFOSE va definir quins són els tipus de marcadors biològics rellevants en l'àmbit de l'alimentació funcional [6]:

A. MARCADORS D'EXPOSICIÓ: són aquells que demostren l'exposició a un aliment funcional o a un component funcional d'un aliment. Per exemple [8], concentració d'àcid fòlic en els eritròcits, concentracions d'àcids grassos $\omega 3$ en plasma o membrana cel·lular, presència d'un probiòtic en femtes, etc.

B. MARCADORS DE RESPOSTA: són aquells útils per mesurar la resposta d'una intervenció i, per tant, reflecteixen directament una funció biològica o psicològica. Per exemple, pressió arterial, temps de trànsit intestinal, qüestionaris de qualitat de vida, etc.

C. FACTORS FISIOPATOLÒGICS INTERMEDIS: són aquells marcadors que ens poden indicar una certa predisposició a patir algun tipus de patologia. Per exemple, la concentració d'hemoglobina glicosilada és un factor que prediu un desenvolupament de diabetis tipus 2.

El grup de treball del projecte FUFOSE va proposar que la ciència de l'alimentació funcional s'havia d'estructurar en àrees relatives a les funcions que poden millorar-se amb els aliments funcionals, i evitar la classificació d'acord amb els productes. Una classificació funcional

Recentment han estat publicats els criteris de consens sobre els quals s'haurien de fonamentar les al·legacions sobre aliments funcionals

s'adapta millor al caràcter de validesa i d'aplicabilitat universal que requereix una ciència. Va ésser el grup de treball del projecte PASSCLAIM [7] el qui va identificar i proposar set àrees temàtiques en les quals l'alimentació funcional pot demostrar efectes rellevants:

1. Patologia cardiovascular relacionada amb la dieta
2. Salut òssia i osteoporosi
3. Rendiment i forma física
4. Regulació del pes corporal, sensibilitat a insulina i diabetis
5. Càncer relacionat amb la dieta
6. Estat mental i rendiment psíquic
7. Salut gastrointestinal i immunitat.

3. CAP A UNA DIETA PERSONALITZADA: LA NUTRIGENÒMICA

Tradicionalment, s'ha assumit que l'expressió de gens en els eucariotes no estava influenciada directament

pels nutrients sinó per l'acció de les hormones, factors de creixement i citocines, però en els darrers anys han aparegut nombroses evidències que els nutrients són capaços d'alterar l'expressió d'un gran nombre de gens. Aquest fet obre la possibilitat de modificar l'expressió gènica mitjançant la modificació de la dieta [9].

La nutrigenòmica és la ciència que explica els mecanismes moleculars pels quals els nutrients afecten la salut dels individus mitjançant l'alteració de l'expressió de gens. Tant els nutrients majoritaris (glucosa, aminoàcids i àcids grassos) com els minoritaris (vitamines i minerals) participen de manera concertada amb moltes hormones en la regulació de l'expressió gènica en resposta a canvis nutricionals [4, 9, 10].

Així com la farmacogenòmica ha evolucionat cap als conceptes de *medicament personalitzat* i *fàrmacs de disseny*, la nutrigenòmica obre les portes al camp de la *nutrició personalitzada*. És a dir, coneixent l'estat nutricional d'un individu,

La nutrigenòmica és la ciència que explica els mecanismes moleculars pels quals els nutrients afecten la salut dels individus mitjançant l'alteració de l'expressió de gens

les seves necessitats nutricionals particulars i el seu genotip, la nutri-genòmica ens ha de proporcionar, en un futur no massa llunyà, un patró d'alimentació personalitzat que, finalment, desemboqui en una millora de l'estat de salut i del benestar, ajustant de manera precisa la seva dieta a la dotació genètica específica.

Les bases conceptuals de la nutrigenòmica es poden resumir en els punts següents [11]:

- Els components dels aliments actuen en el genoma humà, directament o indirecta, alterant l'expressió o l'estructura gènica.
- En algunes circumstàncies i en alguns individus, la dieta és un factor de risc important per a algunes malalties.
- Alguns gens regulats per la dieta i les seves variants comunes normals, probablement tenen un paper en l'inici, la progressió i la severitat de les malalties cròniques.
- El grau en què la dieta influeix en el balanç entre els estats de salut i malaltia pot dependre de la dotació genètica individual.
- La intervenció basada en el coneixement dels requeriments nutricionals, de l'estat nutritiu i del genotip pot ésser utilitzada per prevenir, alleugerir o curar malalties.

Interacció entre el genoma i la dieta: el cas de la hipercolesterolèmia familiar

La hipercolesterolèmia familiar és una malaltia deguda a mutacions (se n'han descrit més de set-centes) del gen que codifica per al receptor (LDLR) de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL). Malgrat que és una malaltia monogènica, les seves manifestacions fenotípiques en termes d'inici i de severitat de malaltia ateroscleròtica varien considerablement. Una explicació plausible seria que el tipus de mutació determina el fenotip, de manera que els fenotips més severos coincidirien amb les mutacions que comporten l'absència d'expressió de la proteïna. Però aquesta hipòtesi no ha estat confirmada i, de fet, s'han observat manifestacions clíniques molt diverses

fins i tot entre individus que comparteixen la mateixa mutació o que són membres d'una mateixa família. Per tant, és evident que hi ha factors addicionals que desemboquen en variacions molt importants en les manifestacions clíniques de la malaltia. Així, per exemple, el grup de Williams i col·laboradors [12] varen estudiar quatre famílies de Utah, on els homes heterozigots tenien uns valors mitjans de colesterol en plasma de 352 mg/dl, infarts de miocardi a una mitjana d'edat de quaranta-dos anys i mort per causes coronàries a una mitjana d'edat de quaranta-cinc anys. En canvi, els quatre homes antecessors, considerats els fundadors de cadascuna de les quatre mutacions i nascuts abans del 1880, varen viure fins a l'edat de seixanta-dos, seixanta-vuit, setanta-dos i vuitanta-un anys. Aquests individus tenien un estil de vida amb molta més activitat física i una dieta amb un contingut total de greixos, especialment els saturats, molt més baix que els seus descendents. De fet, un dels membres actuals d'una d'aquestes famílies va ésser capaç de disminuir la concentració de colesterol en sang de 426 a 248 mg/dl amb una adherència estricta a una dieta baixa en greixos i sense l'ajut de cap tipus de fàrmac.

La variabilitat en el fenotip clínic de la hipercolesterolèmia familiar demostra que els factors ambientals (inclosa la dieta) i d'altres factors genètics tenen un paper clau fins i tot en una malaltia de caràcter monogènic.

Variabilitat genètica: implicacions nutricionals

La interacció entre la genètica i els factors ambientals influeix decisivament en els processos que determinen l'estat de salut dels individus. Tenint en compte que la nutrició és un factor ambiental de primera magnitud, és evident que nutrició i genètica són fenòmens íntimament relacionats. De la mateixa manera que els nutrients poden modificar i regular l'expressió gènica, la càrrega genètica d'un individu pot influir en els efectes que una determinada

dieta pot tenir sobre la seva salut. Així doncs, els individus responen diferent davant d'una mateixa dieta perquè hi ha variacions genètiques entre ells.

La seqüència del genoma humà és idèntica en un 99,99 % de persona a persona, però existeixen diferències que en la majoria dels casos són canvis en un únic nucleòtid (SNP: *single nucleotide polymorphisms*), tot i que també existeixen canvis que són duplicacions o delecions de seqüència. Aquestes petites variacions són les que poden determinar la vulnerabilitat de cada persona a patir una malaltia, la resposta a una determinada dieta o les característiques físiques com el color dels ulls o cabells, l'alçada o la constitució física de cada individu.

Aquestes petites diferències en la seqüència del genoma poden produir-se en les regions codificadores dels gens i, per tant, provocar canvis en la seqüència de les proteïnes codificades amb els corresponents canvis en la funció biològica o bé en les zones que regulen l'expressió i, per tant, alterar-ne la concentració intra o extracel·lular de les proteïnes afectades.

Efectes nutricionals del polimorfisme de la 5,10-metilè-tetrahidrofolat reductasa (C677T): un SNP que canvia la seqüència de la proteïna (NUHEAL: *nutraceutical for a healthier life*)

L'enzim 5,10-metilè-tetrahidrofolat reductasa catalitza la conversió del 5,10-metilè-tetrahidrofolat a 5-metil-tetrahidrofolat, que és la forma circulant majoritària del folat i a la vegada un metabòlit imprescindible en el metabolisme de transferència d'un carboni, necessari entre d'altres per a la síntesi d'àcids nucleics.

En l'home s'han descrit vint-i-sis mutacions del gen de la MTHFR, de les quals vint-i-quatre corresponen a individus amb hiperhomocistinèmia i les altres dues corresponen a mutacions que provoquen canvis en l'activitat enzimàtica de l'enzim: el C677A i l'A1298C (C677A vol dir que en la posició 677 de la seqüència del

gen la citosina ha estat substituïda per una tirosina) [13].

En el cas del polimorfisme C677T del MTHFR el canvi en la seqüència de l'ADN es tradueix en un canvi d'aminoàcid en la posició 222 de la proteïna on una alanina és substituïda per una valina. Aquest canvi en provoca un altre en l'afinitat de l'enzim pel seu cofactor (NADPH), a la vegada que l'enzim és més inestable. Com a conseqüència d'això es produeix una reducció de l'activitat enzimàtica d'un 70 %. En presència de concentracions elevades de folat l'enzim augmenta la seva afinitat pel cofactor i la seva estabilitat i, per tant, els efectes de la mutació reverteixen.

Els individus homozigots (TT) presenten increments moderats de la concentració plasmàtica d'homocisteïna, especialment aquells que tenen una ingesta baixa d'àcid fòlic. La hiperhomocistinèmia moderada és un factor de risc per a les malalties cardiovasculars [14].

S'ha demostrat que aquest polimorfisme també està relacionat amb el risc de patir malalties relacionades amb defectes del tub neural [15]. La taula 1 mostra el risc de patir un defecte del tub neural segons el genotip C677T de la MTHFR.

Recentment, i dins del projecte europeu «Nutraceutical for a healthier life» (NUHEAL), amb la participació del nostre grup de recerca, hem observat que el genotip TT està relacionat amb un risc més elevat de dèficit de folat tant en mares embarassades com en els lactants acabats de néixer [16]. A la vegada tant les mares com els nadons amb un genotip TT que reben suplementes de 5-metil-tetrahidrofolat (5-MTHF) són molt més sensibles a aquesta suplementació i les concentracions plasmàtiques d'homocisteïna disminueixen significativament respecte al genotip salvatge (CC) (vegeu figura 1).

Per tant, és evident que la resposta en cada individu a la suplementació nutricional amb àcid fòlic serà diferent, en termes de reducció del risc de patir certes malalties, depenent del tipus de polimorfisme del qual és portador.

TAULA 1. Risc de patir un defecte del tub neural segons el genotip C677T de la MTHFR^[15]

Genotip	Raó de probabilitats (95 % CI)	P
CC (genotip salvatge)	1,00	–
CT (heterozigot)	1,52 (1,16-2,00)	0,0015
TT (homozigot)	2,56 (1,75-3,74)	< 0,0001
CT o TT	1,73 (1,40-2,14)	< 0,0001

Efectes nutricionals del polimorfisme del gen 5-lipoxigenasa: un polimorfisme que afecta la seqüència reguladora del gen

La 5-lipoxigenasa és l'enzim clau en la biosíntesi dels leucotriens i catalitza les etapes inicials de la conversió de l'àcid araquidònic en aquests potents mediadors lipídics.

Els leucotriens són molècules amb un potent efecte proinflamatori *in vivo* [17, 18]. Així, per exemple, s'ha demostrat la relació dels leucotriens i l'asma [19]. Recentment, han aparegut resultats que indiquen la relació entre la 5-lipoxigenasa (5-LO) i les malalties cardiovasculars. En les lesions ateroscleròtiques s'ha detectat la presència de LTB₄ i LTE₄ i a més s'ha pogut comprovar l'expressió del gen de la 5-LO [20, 21]. Molt recentment, s'ha postulat fins

i tot la «hipòtesi ateroscleròtica de la 5-lipoxigenasa» [22].

S'han descrit polimorfismes en el gen de la 5-LO, que en aquest cas no són SNP ni afecten la regió codificadora del gen sinó la zona del promotor. En aquest cas els polimorfismes són deguts a delecions o addicions en la zona del promotor. Dwyer i col·laboradors han pogut demostrar una relació entre el genotip i el gruix de les capes íntima i mèdia de la caròtide (IMT) [23]. La IMT és un indicador de l'aterosclerosis que prediu de manera consistent els events aterotrombòtics. Els individus amb els dos al·lels mutants tenen un valor significativament més elevat de la IMT.

Però el resultat més important d'aquest estudi és la influència de la dieta sobre els valors de la IMT. Així, per exemple, en els individus porta-

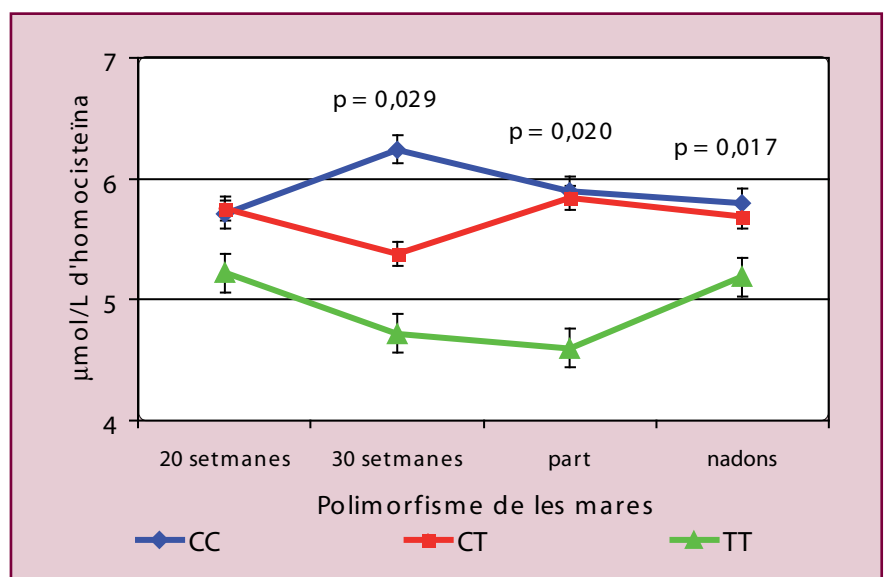


FIGURA 1. Concentracions plasmàtiques d'homocisteïna en mares que prenen suplementes de 400 µg/dia de 5-MTHF en diferents moments de la gestació i en els seus nadons, respecte al genotip C677T de la MTHFR.

El triptòfan és el precursor metabòlic de la melatonina, una hormona reguladora dels cicles de son i de vigília. La concentració de triptòfan en la llet materna varia de manera circadiària

dors de dos al·lells mutants la ingesta de més de 0,06 g/100 kcal d'àcid araquidònic i de més de 5,6 g/100 kcal d'àcid linoleic incrementa significativament el gruix de la IMT, mentre que la ingesta de menys de 0,02 g/100 kcal de DHA + EPA també està significativament relacionada amb un increment de la IMT. Dit d'una altra manera, aquells individus amb dos al·lells mutats i que tenen una ingesta de DHA + EPA superior als 0,02 g/100 kcal presenten uns valors de la IMT semblants als individus portadors d'almenys un al·lel salvatge. Els àcids grassos monoinsaturats no mostren cap efecte pel que fa al valor de la IMT ni en els individus portadors d'un gen salvatge ni en els portadors de dos al·lells mutats. Pel que fa als individus portadors d'almenys un al·lel salvatge, no s'observa cap efecte ni dels àcids grassos de la sèrie $\omega 3$ ni dels de la sèrie $\omega 6$ pel que fa als valors de la IMT.

De nou és evident que la resposta d'un individu davant un determinat nutrient, en aquest cas diferents tipus d'àcids grassos, està clarament condicionada per les característiques genètiques de cada persona.

Genòmica i recerca en l'àmbit de la nutrició: l'exemple d'Ordesa

L'esperit històricament innovador d'Ordesa és el que ha portat la companyia a incorporar les noves metodologies genòmiques en el camp de la recerca nutricional. Recentment, Ordesa ha desenvolupat i llançat al mercat una gamma de llets infantils especialment dissenyades per ajudar a sincronitzar els ritmes circadianis en els nadons. La idea sorgeix després d'haver observat que la composició de la llet materna té variacions, de manera que la concentració d'alguns dels seus nutrients segueix un ritme circadiari [24]. Aquestes variacions poden ajudar el nadó a sincro-

nitzar els seus ritmes de son i de vigília. Alguns d'aquests nutrients, com és el cas del triptòfan, tenen una relació molt directa amb la fisiologia del son. El triptòfan és el precursor metabòlic de la melatonina, una hormona reguladora dels cicles de son i de vigília. La concentració de triptòfan en la llet materna varia de manera circadiària.

Seguint aquest patró i mitjançant un esforç investigador de més de cinc anys, hem desenvolupat una gamma de llets en què alguns nutrients s'han dissociat entre dues fórmules infantils, una especialment dissenyada per a la seva ingestió durant el dia i una altra per a la nit. La taula 2 resumeix la composició nutricional entre les dues fórmules desenvolupades.

Una vegada es varen dissenyar les fórmules, se'n va procedir a una avaluació nutrigenòmica. Es varen utilitzar rates acabades de néixer, separades en tres grups:

1. Alimentació amb llet materna + fórmula estàndard
2. Alimentació amb llet materna + fórmula dia
3. Alimentació amb llet materna + fórmula nit.

Al cap de cinc dies les rates se sacrificaven i s'obtenia l'ARN misatger del seu cerebel, es marcava amb fluoròfors i s'hibridava en un xip d'ADN que contenia sondes per a 1.265 gens. Els gens es varen incloure per la seva possible relació amb ritmes circadianis o bé pel seu interès toxicològic. Malgrat que la intervenció nutricional era parcial (alimentació mixta) i tenint en compte que els canvis d'expressió genètica induïts per una intervenció nutricional no són mai de la mateixa magnitud que una intervenció farmacològica, vàrem poder observar canvis en l'expressió de gens en els alimentats amb alguna de les dues noves fórmules respecte als animals alimentats amb la fórmula estàndard. La figura 2 resumeix els resultats obtinguts en aquests experiments.

La fórmula nit reprimeix l'expressió de gens relacionats amb l'estrès oxidatiu (Cyt-C oxidasa, Cyt

TAULA 2. Diferències en la composició de les fórmules de dia i nit

Ingredient	Dia	Nit
Triptòfan	+	+++
α -lactoalbumina	+	+++
AGPI-CL / MCT	+ / -	- / +
Adenosina, uridina	-	++
Citidina, guanosina, inosina	++	-
Vitamines A, C, E i B ₁₂	++	+
Hidrats de carboni	++	+++

P450) i l'apoptosi (Bcl-2, Bax), gens que habitualment estan associats amb una alta activitat cel·lular (la fase de son està associada amb una baixa activitat cel·lular). D'altra banda, la fórmula nit activa l'expressió del factor de transcripció nuclear NF-KB. Aquest factor de transcripció estimula la producció de diverses proteïnes que s'han descrit com a estimuladors del son: la interleucina-1, el TNF i el NGF [25].

La fórmula dia reprimeix l'expressió dels receptors GABA i el factor de necrosi tumoral (TNF). Els receptors GABA estan implicats en el mecanisme d'inducció del son, i de fet són dianes terapèutiques per a fàrmacs inductors del son [26]. Els descensos en les concentracions de TNF s'han associat amb la supressió de la son espontània [27].

Els nostres resultats semblen indicar que les composicions específicament dissenyades de les dues fórmules influeixen sobre l'expressió de gens relacionats amb l'estimulació o la repressió del son [28]. A més, una altra dada important és que en cap cas es va detectar cap variació en l'expressió gènica dels gens que se sap que poden estar relacionats amb possibles efectes tòxics.

Posteriorment, es va realitzar un assaig clínic per demostrar l'eficàcia de les dues fórmules pel que fa a paràmetres clínics de son, i els resultats varen ésser molt satisfactoris i concorden amb les dades que es varen obtenir en l'avaluació nutrigènica. Els principals resultats de l'assaig clínic estan resumits en la figura 3. Els nens que prenen la combinació de les dues fórmules dia

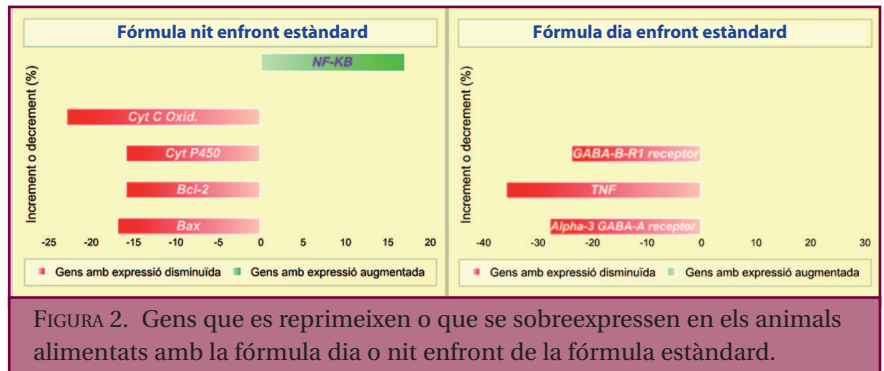


FIGURA 2. Gens que es reprimeixen o que se sobreexpressen en els animals alimentats amb la fórmula dia o nit enfront de la fórmula estàndard.

i nit dormien més hores, tenien més minuts d'immobilitat i els costava menys temps adormir-se que els nens que prenen la fórmula estàndard [29].

4. CONCLUSIONS I REFLEXIONS

Els grans avenços científics en diverses àrees del coneixement i més concretament en el camp de les ciències «òmiques» permet i permetrà obtenir una quantitat d'informació suficientment acurada per poder avançar cap al concepte de nutrició personalitzada. Òbviament, la transició del concepte actual de nutrició fins a arribar al nou concepte de nutrició personalitzada serà un procés gradual. Es passarà d'un criteri de selecció de la dieta on el consumidor la decideix per si mateix, dependent del seu estil de vida i dels seus propis coneixements personals, sense pràcticament cap tipus de consulta a professionals sanitaris i, per tant, sense cap tipus de recomanació específica sobre la seva nutrició, a una fase on la nutrició es començarà a centrar en grups específics de població i on els crite-

ris nutricionals es basaran més en proves clíniques i proves genètiques, on hi haurà un procés de consulta a professionals sanitaris i, per tant, hi haurà un procés de recomanació nutricional específica per a cada grup i, conseqüentment, apareixeran aliments o suplementos dietètics específics per a grups poblacionals, fins a arribar a la fase de nutrició personalitzada, que es basarà igualment en proves clíniques i genètiques que determinin de manera molt específica les necessitats nutricionals, així com també en l'anàlisi molt específica dels aliments, on la consulta a experts nutricionals serà un factor fonamental per obtenir recomanacions específiques i personalitzades i on hauran de desenvolupar-se aliments o suplementos que permetin la individualització. La taula 3 resumeix l'evolució del mercat de l'alimentació i les seves característiques a mesura que els coneixements i els avenços tecnològics vagin progressant.

Tal com hem exposat en apartats anteriors, és evident que els diferents nutrients tenen la capacitat de modificar i regular l'expressió gènica i, per tant, de produir efectes

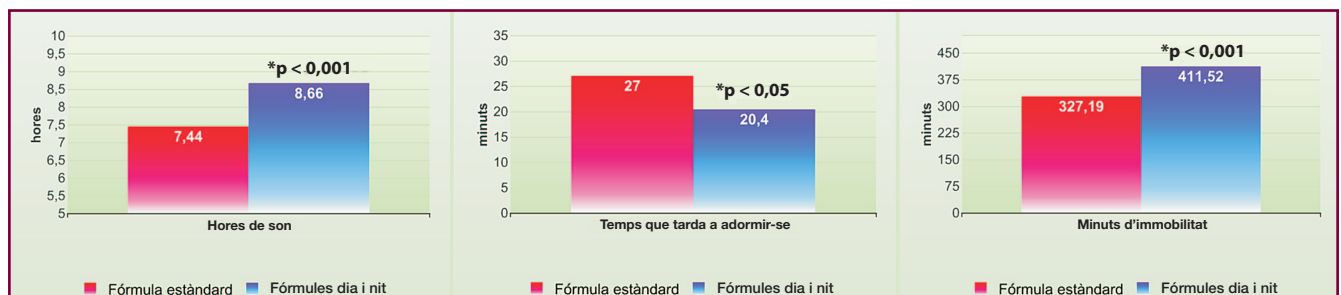


FIGURA 3. Principals resultats de l'assaig clínic doble cec i aleatoritzat on es compara l'eficàcia de la combinació de les dues fórmules dia i nit respecte de la fórmula estàndard.

TAULA 3. Evolució del mercat de l'alimentació: increment de la individualització, de la complexitat i de la base tecnològica

Autoselecció	Orientat a grups específics	Individualitzat
Criteris de decisió Estil de vida Coneixements personals	Criteris de decisió Estil de vida Proves clíniques Proves genètiques	Criteris de decisió Estil de vida Proves clíniques Proves genètiques Anàlisi acurada dels aliments
Consulta No	Consulta Sí +	Consulta Sí + + +
Recomanacions No	Recomanacions Aliments orientats a grups específics	Recomanacions Aliments i suplementes individualitzats

macroscòpics finals que poden beneficiar o perjudicar el nostre estat de salut i/o benestar. A la vegada, cadascun de nosaltres pot respondre d'una manera o una altra a la ingesta de determinats nutrients segons la dotació genètica individual. Tenint en compte el nombre de gens, el nombre de nutrients i el nombre de possibles variacions genètiques individuals, és obvi que la complexitat de les interaccions és enorme. És per això que el desenvolupament de les anomenades ciències «òmiques» seria del tot impos-

sible sense l'ajut de potents eines bioinformàtiques que permeten processar i interpretar l'enorme quantitat de dades que generen les tècniques d'alt rendiment associades a la genòmica, proteòmica o metabolòmica.

Aquest increment espectacular en la quantitat d'informació disponible, conjuntament amb els avenços tecnològics, possibilitaran la progressió cap a la nutrició personalitzada (vegeu figura 4).

Podem concloure, per tant, que els coneixements, d'una banda, de

quina forma i en quina magnitud els nutrients alteren, modifiquen o regulen l'expressió genètica i, de l'altra, de com la dotació genètica individual afecta la resposta a una determinada dieta, són els que permetran avançar cap al concepte de nutrició personalitzada.

BIBLIOGRAFIA

- [1] «Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases». A: WHO technical report series; 916 [en línia]. <www.who.int/nut/documents/trs_916.pdf>
- [2] RIVERO, M.; SANTAMARÍA, A.; RODRÍGUEZ-PALMERO, M. (2005). «La importancia de los ingredientes funcionales en las leches y cereales infantiles». *Nutr. Hosp.*, vol. 20, p. 135-146.
- [3] RIVERO, M.; RODRÍGUEZ-PALMERO, M. (2003). «Ingredientes funcionales en las leches infantiles: componentes con influencia sobre el sistema inmune del lactante». A: MARCOS, A. *Actualización en nutrición, inmunidad e infección*. Panamericana, p. 67-75.
- [4] RIVERO, M. (2005). *Alimentación del siglo XXI: Alimentos funcionales y nutrigenómica*. Gispert Edicions. [Discurs d'ingrés com a acadèmic corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya]
- [5] HASLER, C. M. (1996). «Functional foods: the western perspective». *Nutr. Rev.*, vol. 54, p. 6-10.
- [6] DIPLOCK, A. T.; AGGET, P. J.; ASWELL, M.; BORNET, E.; FERN, E. B.; ROBERFROID, M. B. (1999). «Scientific Concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document». *Brit. J. Nutr.*, vol. 81, p. 1-27.
- [7] AGGET, P. J.; ANTOINE, J. M.; ASP, N. G.; BELLISTE, E.; CONTOR, L.; CUMMINGS, J. H.; HOWLET, J.; MULLER, D. J.; PERSIN, C.; PIJLS, L. T.; RECHKEMMER, G.; TUIJTELARS, S.; VERGHAGEN, H. (2005). «PASSCLAIM: Consensus on criteria». *Eur. J. Nutr.*, núm. 44, supl. 1, p. 5-30.
- [8] ASHWELL, M. (2002). *Concepts of functional foods*. ILSI Europe Concise Monograph Series.
- [9] GIL, A.; THOMPSON, O. (2005). «Nutrigenómica. Regulación de la expresión génica mediada por nutrientes». A: GIL, A. [ed.]. *Tratado de nutrición*. Madrid: Acción Médica.
- [10] JUMP, D. B.; CLARKE, S. D. (1999). «Regulation of gene expression by dietary fat». *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 19, p. 63-90.
- [11] KAPUT, J.; RODRÍGUEZ, R. L. (2004). «Nutritional genomics: the next fron-

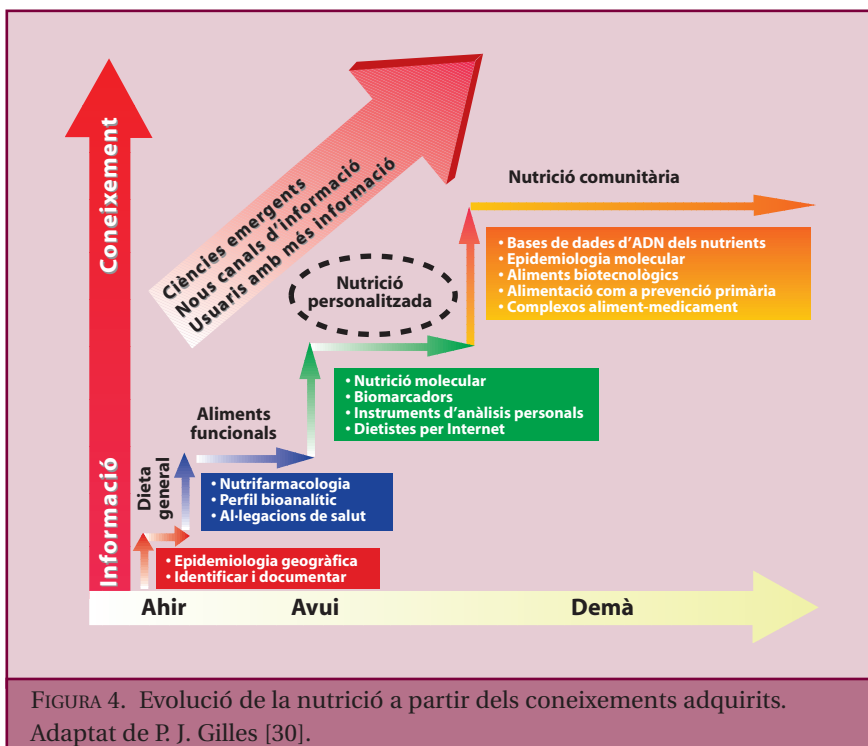


FIGURA 4. Evolució de la nutrició a partir dels coneixements adquirits. Adaptat de P. J. Gilles [30].

- tier in the postgenomic era». *Physiol. Genomics*, vol. 16, p. 166-177.
- [12] WILLIAMS, J. R.; HASSTED, S. J.; WILSON, D. E.; ASH, K. O.; YANOWITZ, F. F. *et al.* (1986). «Evidence that men with familiar hipercolesterolemia can avoid early coronary death. An analysis of 77 gene carriers in four Utah pedigrees». *JAMA*, vol. 255, p. 219-224.
- [13] GOS, M.; SZPECHT-POTOCKA. (2002). «Genetic basis of neural tube defects. II Genes correlated with folate and methionine metabolism». *J. Appl. Genet.*, vol. 43, p. 511-524.
- [14] WALD, D. S.; LAW, M.; MORRIS, J. K. (2002). «Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis». *BMJ*, vol. 325, p. 1202.
- [15] KIRKE, P. N.; MILLS, J. L.; MOHILLO, A. M.; BRODY, L. C.; O'LEARY, V. B. *et al.* (2004). «Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study». *BMJ*, p. 1535-1536.
- [16] CAMPOY, C.; DOLZ, V.; MOLLOY, A.; SCOTT, J.; JIMÉNEZ, M.; CAÑO, A.; PARDILLO, S.; RIVERO, M.; DÉCSI, T.; KOLETZKO, B. (2005). «Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677c→t polymorphism in spanish pregnant woman and in their offspring». *SAJCN*, vol. 49, supl. 1, p. 115.
- [17] SAMUELSSON, B. (1983). «Leukotriens: mediators of immediate hypersensitivity actions and inflammation». *Science*, vol. 220, p. 568-575.
- [18] FUNK, C. D. (2001). «Prostaglandins and leukotriens: advances in eicosanoid biology». *Science*, vol. 294, p. 1871-1875.
- [19] DRAZEN, J. M.; ISRAEL, E.; O'BYRNE, P. M. (1999). «Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway». *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, p. 197-206.
- [20] DE CATERINA, R. *et al.* (1988). «Leukotriene B₄ production in human atherosclerotic plaques». *Biomed. Biochim. Acta*, vol. 47, p. 182-185.
- [21] SPANBROEK *et al.* (2003). «Expanding expression of the 5-Lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 100, p. 1238-1243.
- [22] LOTZER, K.; FUNK, C. D.; HABENICHT, A. J. R. (2005). «The 5-lipoxygenase pathway in arterial wall biology and atherosclerosis». *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1736, p. 30-37.
- [23] DWYER, J. H.; ALAYEE, H.; DWYER, K. N.; FAN, J.; WU, H.; MAR, R.; LUSIS, A. J. (2004). «Arachinodate 5-Lipoxygenase promoter genotype, Dietary Arachidonic Acid and Atherosclerosis». *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, p. 29-37.
- [24] CUBERO, J.; SÁNCHEZ, J.; VALERO, V.; ESTEBAN, S.; RODRÍGUEZ, A.; BARRIGA, C. (2005). «The circadian rhythm of aminoacid tryptophan in breast milk». *J. Physiol. Biochem.*, vol. 61, p. 1.
- [25] KUBOTA, T.; KUSHIKATA, T.; FANG, J.; KRUEGER, J. M. (2000). «Nuclear factor-kappaB inhibitor peptide inhibits spontaneous and interleukin-1beta-induced sleep». *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 48, núm. 2, p. R404-413.
- [26] STALEY, K. J.; SOLDI, B. L.; PROCTOR, W. R. (1995). «Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA receptors». *Science*, vol. 269, p. 977-981.
- [27] TAKAHASHI, S.; TOOLEY, D. D.; KAPAS, L.; FANG, J.; SEYER, J. M.; KRUEGER, J. M. (1995). «Inhibition of tumor necrosis factor in the brain suppresses rabbit sleep». *Pflugers Arch.*, vol. 431, p. 155-160.
- [28] PUIGJANER, J.; FÁBREGA, J.; DIEGO, I. de; SUBIRADA, E.; DURANY, O.; RIVERO, M. (2005). «Two circadian infant formulas produce differential cerebellum gen expression in lactating rat neonates». *A: Proceedings of the 3rd International Nutrigenomics Conference*, p. 89.
- [29] RIVERO, M.; BARRIGA, C.; RODRÍGUEZ, A. B.; CUBERO, J.; NARCISO, D.; APARICIO, S.; GARAU, C.; CHIFRÉ, R.; MARTÍN, M.; RIAL, R. V. (2005). «Circadian dissociated baby formula consolidates the wake/sleep rhythm in lactating neonates». *SAJCN*, vol. 49, supl. 1, p. 393.
- [30] GILLIES, P. J. (2003). «Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition». *J. Am. Diet Assoc.*, vol. 103, supl. 2, núm. 12, p. 50-55.



Fotografia cedida pel Museu de l'Institut Químic de Sarrià.