

# Genòmica, nutrició personalitzada i sistema immunitari

Com seleccionar els components de la dieta en funció del genoma de cada persona

## *Genomics, personalized nutrition and the immune system*

*How to select the components of the diet based on each person's genome*

### GLORIA SABATER SALES

Doctora en farmàcia. Farmacèutica especialista en anàlisi i control de medicaments i drogues. Especialista en medicina antienvelliment per la Universitat de Mons a Charleroi. Especialista en genòmica nutricional.



### JOSÉ MANUEL BORREGO BURÓN

Farmacèutic i expert en estadística aplicada a la indústria farmacèutica per la Universitat de Barcelona (UB). Integrant del Departament de Genòmica i Eugènic.



**RESUM:** Un dels objectius actuals de la recerca en nutrició és millorar la salut mitjançant la personalització de la dieta. La disciplina de la nutrigenètica ha evolucionat per a abordar aquest problema. Actualment s'han identificat gens que presenten polimorfismes que confereixen un desavantatge significatiu en la salut del sistema immunitari i que poden ser superats amb modificacions dietètiques.

Un dels participants clau en la interacció nutrició-immunitat-genètica són les vitamines. Hi ha gens amb polimorfismes que poden predisposar les persones a tenir necessitats vitamíniques diferents de les del protocol habitual. Atès que l'activació immunitària és un procés metabòlicament exigent, la resposta immunitària genera una gran quantitat de radicals lliures. Afortunadament, el nostre cos compta amb una sèrie d'enzims especialitzats a neutralitzar aquests radicals i els seus efectes: la nostra defensa antioxidant. Aquests enzims i altres factors poden tenir variants genètiques que afebleixin aquesta protecció. Finalment, s'han descrit diversos polimorfismes genètics que afecten el bon funcionament dels mecanismes de reconeixement i senyalització de patògens i predisposen a la infecció.

Una bona dieta és essencial per al bon funcionament del nostre sistema immunitari. No obstant això, no totes les

**ABSTRACT:** *One of the current goals of nutrition research is to improve health by personalizing the diet. The discipline of nutrigenetics has evolved to address this problem. Currently, several genes have been identified as having polymorphisms that entail a significant disadvantage for the health of the immune system and that can be overcome with dietary interventions.*

*One of the key participants in the nutrition-immunity-genetics interaction are vitamins. There are genes with polymorphisms that may predispose people to have different vitamin needs than those of the usual protocol. Since immune activation is a metabolically demanding process, an immune response generates a large amount of free radicals. Fortunately, our body has a series of enzymes specialized in neutralizing these radicals and their effects: this is our antioxidant defense. However, these enzymes and other factors may have genetic variants that weaken this protection. Lastly, several genetic polymorphisms have been described that affect the proper functioning of pathogen recognition and signaling mechanisms, and that predispose to infection.*

*A good diet is essential for the proper functioning of our immune system. However, not every diet is optimal for*

dietes són òptimes per a tots els pacients i això dependrà dels seus hàbits de vida, però també de la seva genètica.

Podem veure com la descodificació del genoma humà i el desenvolupament de noves i millors tecnologies analítiques ens permeten trobar diferències genètiques entre les persones que, a través de molts estudis, proporcionen la possibilitat d'establir factors de risc per a determinades patologies. Amb una visió predictiva podem avaluar com prevenir i actuar a través d'una estratègia personalitzada sobre l'estil de vida, la nutrició i la suplementació necessària per a cada individu, tot això amb la finalitat de viure més sa en tots els aspectes.

**PARAULES CLAU:** genètica, immunitat, nutrició, alimentació personalitzada, medicina predictiva, polimorfismes.

*every patient, and this will depend on individuals' life habits and also on their genetics.*

*We can see how the decoding of the human genome and the development of new and improved analytical technology allow us to find genetic differences between people that, through many studies, provide the possibility of establishing risk factors for certain pathologies. With a predictive vision we can evaluate how to prevent and act through a personalized strategy on the lifestyle, nutrition and supplementation necessary for each individual in order to live healthier in all respects.*

**KEYWORDS:** genetics, immunity, nutrition, personalized diet, predictive medicine, polymorphisms.

## INTRODUCCIÓ

Segons el diccionari de la Reial Acadèmia Espanyola (RAE), *nutrició* és l'acció i el resultat de nodrir o nodrir-se; el conjunt de funcions orgàniques que transformen els aliments per obtenir l'energia necessària per a l'organisme. És obvi que de la correcta nutrició dependrà, en gran part, la salut de cada persona. Actualment gairebé totes les universitats tenen graus i màsters sobre dietètica i nutrició. Els dietistes nutricionistes estableixen dietes en funció dels requeriments de cada persona segons la seva mena de treball, activitats esportives i possibles patologies. Avui tots els equips esportius, i no tan sols els d'elit, tenen en el seu equip tècnic un nutricionista i s'admet que el rendiment dels esportistes depèn molt de si segueixen una dieta correcta. Les escoles amb alumnes a mitja pensió tenen ja nutricionistes i també els menjadors d'empreses o col·lectius amb interns com són, per exemple, casernes o presons.

Si reprenem la definició de la RAE i ens fixem en els termes «conjunt de funcions orgàniques que transformen els aliments», ens demanem: aquestes funcions orgàniques són idèntiques per a totes les persones o poden ser diferents? Òbviament hem d'admetre que puguin ser diferents i llavors sorgeix una altra pregunta: és correcte recomanar els mateixos nutrients, en qualitat i quantitat, a diferents persones, amb un determinat objectiu de salut, sense tenir en compte la seva resposta individual? Si som diferents, els mateixos criteris de dieta-nutrients seran iguals per a tots?

En la consulta és freqüent trobar persones que diuen «la meua parella i jo mengem el mateix i jo m'engreixo i la meua parella no». La resposta és evident: mengem el mateix, però som genèticament diferents. Finalment, a la pregunta de com podem conèixer aquestes diferències individuals, ara segueix el camí que condueix a la resposta.

## LA DESCODIFICACIÓ DEL GENOMA HUMÀ

L'any 1988, James Watson, premi Nobel de Medicina de l'any 1962 (juntament amb Francis Crick i Maurice Wilkins) pel seu descobriment de l'estructura de l'ADN l'any 1953, es va incorporar al NIH (National Institutes of Health dels Estats Units) amb l'encàrrec de posar en marxa un projecte per a la descodificació del genoma humà. Es van organitzar diversos grups de treball i es va començar l'àrdua tasca de descodificar-lo. El 2003, és a dir, quinze anys després, van lliurar els seus resultats a la comunitat científica. En resum, van concretar l'ordre dels 3.240 milions de parells de bases (identificades amb les lletres A, T, G i C) que formen el nostre ADN. A més, van estimar que tenim uns 23.500 gens que al seu torn codifiquen tantes proteïnes i més.

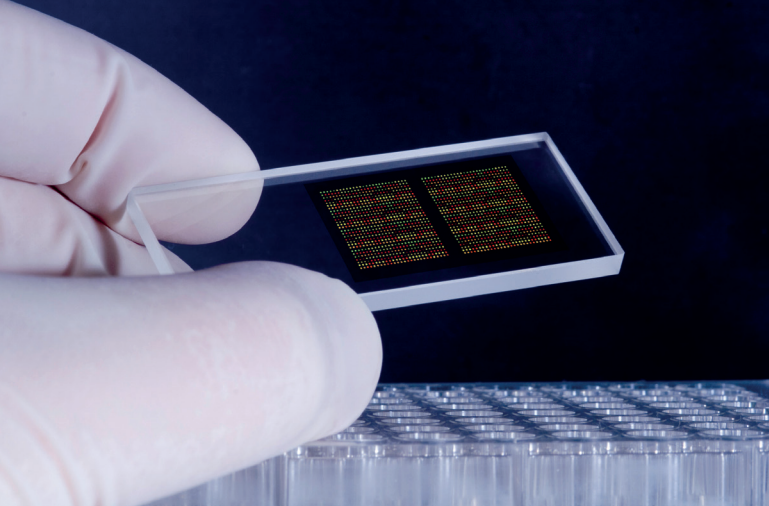


Figura 1. Fotografia d'un biochip per al genotipatge de variants genètiques. En aquest espai es poden avaluar centenars de milers de posicions del genoma per a desenes de pacients alhora. Aquesta i altres tecnologies han abaratit molt el cost de la genètica. Font: DNA microarray chips, Getty Images Signature, Canva ([canva.com/media/MAEJIA8AEYU](https://canva.com/media/MAEJIA8AEYU)).

Com a curiositat, escriure aquests 3.240 milions de lletres en majúscula i tipografia estàndard, ocuparia dos-cents volums de les pàgines grogues.

Una vegada aconseguides aquestes dades fruit d'un ingent treball que va costar 3.000 milions de dòlars, sorgeix la pregunta de per a què serveix aquesta important troballa. En realitat, així directament, per a res pràctic, és pura curiositat científica. Ara bé, la tecnologia desenvolupada permet, de forma cada vegada més assequible, fer genomes a milers de persones i, a través del tractament de dades amb supercomputadors, veure quines diferències tenim els humans. Entre persones ens diferenciem en el 0,1 % del nostre genoma, és a dir, en uns tres milions de bases dels 3.240 milions. Aleatòriament, tenim bases diferents i això és el que fa que cadascú sigui qui és i no sigui un altre.

Avui en dia disposem de tecnologia assequible que permet analitzar el genoma total o la porció que codifica proteïnes, que és només un 5 % del total, i amb resultats aplicables a la medicina assistencial, així com fer canvis puntuals en una posició ben definida del genoma.

## L'ESTUDI DE CANVIS EN EL GENOMA, APLICATS A LA PRÀCTICA CLÍNICA

En les estratègies d'estudi de canvis genètics, aplicades a la medicina assistencial, bàsicament hi ha dos enfocaments: un que podem assimilar al terme *GWAS* (Genome Wide Association Studies), que és el que vulgarment podríem qualificar com a «tècnica de la perdigonada», i un altre que és l'estudi de canvis de base en posicions concretes d'un gen, és a dir, la tècnica de «tir a un blanc

concret». El «blanc concret» va dirigit a punts que la recerca científica ha associat amb un canvi d'activitat de la proteïna que codifica el gen cap a més, menys o nul·la activitat funcional. Aquest canvi concret en posicions ben definides d'un gen es diu *polimorfisme* o *variant*.

En primer lloc, l'enfocament GWAS busca analitzar centenars de milers de punts del genoma alhora, amb l'esperança d'aconseguir informació clau respecte d'una malaltia o condició en alguns d'ells. Els estudis GWAS s'organitzen en dues fases. La primera inclou molts pacients (5.000-10.000, per exemple) amb una determinada patologia o disfunció i la mateixa quantitat de grups de control, dels quals s'estudien molts polimorfismes en cerca de la diferència entre tots dos grups. S'analitzen de l'ordre de 500.000 a 700.000 variants. Una vegada obtinguts els resultats, aquests han de tractar-se a través de supercomputadors amb la finalitat de seleccionar les diferències entre tots dos grups i el seu índex de diferenciació. Solen identificar-se'n poques com a prou significatives, de l'ordre de 20-50. La segona fase són estudis multicèntrics que inclouen uns 1.000-2.000 pacients i la mateixa quantitat de grups de control, s'estudien els 20-50 polimorfismes identificats i es concreta la validesa dels resultats de la primera fase. Estudis posteriors permeten investigar l'aplicació clínica de les variants descobertes. Per exemple, després de tot aquest procés i en un total de més de 50.000 dones, entre pacients de càncer de mama i pacients del grup de control, es van definir amb significació estadística set variants que aporten una gran informació sobre el risc que cada dona té de patir un càncer de mama esporàdic (no familiar o hereditari) i en funció d'aquest risc es van poder recomanar accions preventives de periodicitat d'exploracions i fins i tot hi ha ja normes de tractament farmacològic preventiu.

En segon lloc, altres estudis són de «tir fix». Un exemple senzill: coneixem el polimorfisme que condiciona que una persona sigui intolerant a la lactosa. En una posició concreta de la porció reguladora del gen de la lactasa (rs4988235 = -13910C), al llarg de desenes de milers d'anys, es va produir una mutació adaptativa en la qual la C (citosina) va mutar a una T (timina) i la conseqüència va ser que el gen no es desprogramés i es continués sintetitzant lactasa durant tota la vida. A Espanya el 20 % de la població tenen tots dos al·lels ancestrals (CC) i són els intolerants. La resta de la població són CT o TT i la toleren, perquè continuen sintetitzant lactasa durant tota la vida i, per tant, poden ingerir lactosa. El més freqüent és que la intolerància aparegui als quatre o cinc anys, és a dir, quan el petit mamífer ja no mama. Però la desprogramació és variable, pot aparèixer en l'edat adulta i, a vegades, un adult pot passar-se anys amb problemes digestius

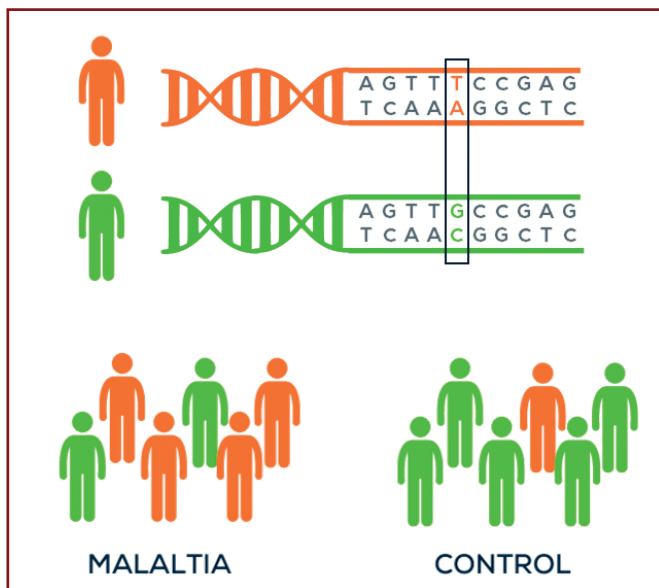


Figura 2. Diagrama sobre les variants genètiques i els estudis d'associació. Només un canvi en una posició determinada del genoma pot ser causant d'una predisposició per a una malaltia. Els estudis d'associació compararan la freqüència de cada variant en grups de malalts i grups de control i, així, podrem conèixer si tenen predisposició per a la malaltia. Font: Elaboració pròpia.

i simplement és que es va manifestant progressivament aquesta intolerància a la lactosa. L'anàlisi del polimorfisme genètic permet diagnosticar i/o avisar que tard o d'hora la patirem.

El resum d'aquests conceptes bàsics és que en l'actualitat l'anàlisi de polimorfismes és cada vegada més barata i a més hi ha molta informació. Dels perfils genòmics amb aplicació clínica, la part «cara» és transformar la informació en coneixement, és a dir, sobre la base de la gran quantitat de literatura, saber amb evidència que un determinat polimorfisme o grup de polimorfismes afecten d'una forma o una altra la nostra salut, i a partir d'aquest coneixement suggerir pautes preventives o correctores.

## COM EL GENOMA I LA NUTRICIÓ AFECTEN EL SISTEMA IMMUNITARI

El nostre sistema immunitari és una complexa màquina que intenta protegir-nos dels patògens i tots aquells agents externs que puguin comprometre la salut. La resposta immune es compon *grosso modo* del reconeixement de l'agent patògen, d'una activació de les nostres defenses, el seu atac i, finalment, un procés de resolució en el qual es torna a l'estat basal. No obstant això, cap màquina funciona correctament sense un combustible adequat. És per això que les deficiències nutricionals poden provocar deficiències immunològiques i comprometre

la resistència enfront dels patògens. A més, òrgans com la melsa, els ganglis limfàtics i l'intestí estan densament innervats, de manera que les respostes immunitàries que ocorren en aquests teixits desencadenen respostes neurològiques.

Els principals requisits nutricionals de diversos aspectes del sistema immunitari inclouen:

1. Minerals i cofactors que tenen un paper en la regulació transcripcional de la maduració immunològica.
2. Necessitats específiques de vitamines, proteïnes i lípids relacionades amb les respostes immunitàries.
3. Protecció antioxidant i factors de reparació de teixits, com a conseqüència de l'activació immunitària, que condueixen a una major demanda d'aquestes substàncies.

Aquestes necessitats són un reflex de la nutrició molecular del sistema immunitari. No obstant això, tant en els mateixos processos immunitaris com en les vies d'absorció, metabolisme o acció dels nutrients existeix una variabilitat interpersonal deguda a la genètica.

Com que els gens s'activen i desactiven en funció de diferents senyals metabòlics enviats per factors interns i externs, les diferències en la seva activitat poden ser notables en l'efecte final que percebem. D'entre els factors més influents que governen l'expressió gènica, la diferenciació cel·lular i el creixement cel·lular, es troben els nutrients, micronutrients i fitoquímics presents en els aliments.

D'aquesta manera, la complexa interacció entre els gens, la nutrició i altres factors del nostre entorn (com l'exposició a contaminants) i el nostre sistema immunitari pot canviar l'equilibri entre les condicions sanes i malaltes.

Un dels objectius actuals de la recerca en nutrició és millorar la salut mitjançant la personalització de la dieta per a l'optimització de la salut. La disciplina de la nutrigenètica ha evolucionat per a abordar aquest problema.

**Actualment, s'han identificat gens que tenen polimorfismes que semblen conferir un desavantatge significatiu sobre la salut del sistema immune i que poden superar-se amb modificacions dietètiques.**

Veiem en un article recent un clar reflex de la situació actual que estem vivim, en el qual s'analitza l'evidència de la influència de la nutrigenètica en la pandèmia de la COVID-19. En l'estudi es van seleccionar variants genètiques prèviament identificades en altres estudis d'associació (GWAS) com a factors que influeixen en l'estat nutricional. Això va permetre realitzar una aproximació de quins països podrien presentar un major risc pel que fa a determinats micronutrients i es va veure, en concret, que les vitamines B<sub>12</sub>, C i D i el ferro estan inversament associats amb una major incidència i/o mortalitat per COVID-19, particularment en poblacions genèticament predisposades a mostrar un estat de micronutrients més baix.

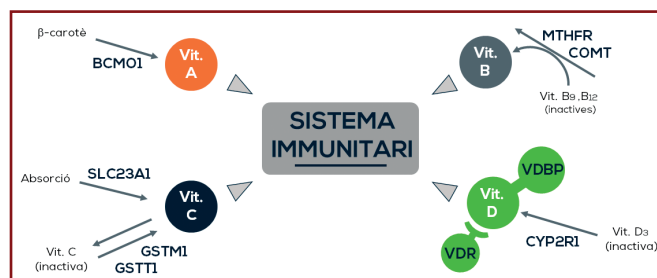
## LES NECESSITATS VITAMÍNIQUES MARCADES PELS GENS

No hi ha dubte, doncs, que per al bon funcionament del sistema immunitari entren en joc diverses vitamines. Són cofactors de molts processos metabòlics essencials i s'usen en suplementes com a ajuda a les nostres defenses. No obstant això, com s'ha vist, alguns gens presenten polimorfismes que ens poden predisposar a tenir unes necessitats vitamíniques diferents del protocol habitual.

Estem parlant de gens que codifiquen proteïnes involucrades en l'absorció, metabolisme o acció d'aquestes vitamines i que, per tant, si tenen polimorfismes, poden predisposar el pacient a no percebre'n els beneficis o, fins i tot, a presentar-ne dèficits.

En primer lloc, la **vitamina A** s'obté de la dieta habitualment en forma de betacarotè que es forma a través d'un enzim en retinol actiu. Diversos polimorfismes en el gen que codifica aquest enzim (BCMO1) impliquen una disminució de la seva activitat, amb la qual cosa la persona no podria activar aquesta provitamina A i necessitaria una aportació preferiblement en forma de retinol.

En el cas de les **vitamines del grup B**, els gens que més en determinen els requeriments codifiquen els enzims MTHFR (metilentetrahidrofolat-reductasa) i COMT (catecol-*O*-metiltransferasa). El primer és el responsable de transformar la cobalamina (B<sub>12</sub>) i l'àcid fòlic (B<sub>9</sub>) en les seves formes metilades i actives. Fins i tot amb una aportació adequada, una persona que pels seus polimorfismes genètics no les pugui metilar tindrà fisiològicament un dèficit d'aquestes vitamines. Per tant, els polimorfismes que redueixen l'activitat de la MTHFR indiquen una necessitat d'aportar les vitamines en la seva forma activa metilada, disponibles comercialment. A més, l'enzim COMT s'encarrega de l'eliminació de



**Figura 3.** Diagrama sobre els gens que modulen les necessitats vitamíniques. Les vitamines donen lloc a efectes diferents en funció del seu metabolisme, unió a proteïnes i receptors, etc. Aquests processos es veuen modificats per la presència de certs polimorfismes als gens que codifiquen les proteïnes implicades. Font: Elaboració pròpia.

neurotransmissors i toxines, consumint vitamines B en el procés. És per això que segons les seves variants els requeriments nutricionals d'aquest grup de vitamines poden ser majors als habituals.

D'altra banda, les variants que més afecten les necessitats de la **vitamina C** pertanyen al transportador SLC23A1 i als enzims GST (glutatió-S-transferases). El primer està involucrat en l'absorció de la vitamina C, mentre que els segons reciclen la vitamina de la seva forma oxidada a la seva forma activa perquè pugui tornar a exercir d'antioxidant i augmentar el seu efecte en el nostre organisme. Un impediment genètic sobre l'exercici de les seves funcions de manera correcta comporta una necessitat de més dosi per a assegurar els nivells de vitamina C en sang i/o un efecte prolongat.

Finalment, en el cas de la **vitamina D** s'han estudiat extensament variants que afecten la seva síntesi endògena (CYP2R1), transport en sang (VDBP) i receptors (VDR). Tenint en compte que una gran part de la població ja és deficitària en vitamina D, assegurar una aportació suficient d'aquesta vitamina pot ser fins i tot més difícil si el pacient presenta variants genètiques que el predisposen a aquest dèficit.

## LA GENÈTICA DE LA INFLAMACIÓ

Un dels mecanismes imprescindibles i més determinants de la resposta immunitària és la inflamació. Per exemple, quan es produeix un tall o una contusió, les cèl·lules danyades alliberen missatgers químics que avisen les cèl·lules del sistema immunitari que hi ha una potencial infecció. Es posa en marxa el mecanisme de la inflamació, que consisteix en un augment del flux de sang cap a la zona afectada i una important extravasació de líquid sobre el teixit connectiu i epitelial de manera que s'infla, entumeix i fa mal.

Aquests i altres missatgers entre les cèl·lules que coordinaran la resposta immunitària es diuen citocines. Entre les que regulen especialment la inflamació es troben les interleucines (IL) i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). El seu paper pot ser el de promoure la inflamació (especialment IL-6 i TNF- $\alpha$ ) o el de resoldre-la, és a dir, un paper antiinflamatori (sobretot IL-10).

Certs polimorfismes als gens que les codifiquen es relacionen amb nivells alterats en sang que, al seu torn, predisposen a multitud de processos inflamatoris a través d'una inflamació basal crònica de forma sostinguda (que *a priori* no és necessària per a combatre un patògen). Si una persona té una predisposició genètica per a tenir aquesta inflamació basal, tindrà més risc de patir malalties inflamatòries cròniques com l'artritis, l'obesitat, la hipertensió o la síndrome metabòlica, entre altres.

**Davant un major risc genètic d'inflamació, al pacient hauríem de recomanar-li fer una dieta antiinflamatòria.** Una dieta de baix índex glucèmic i una pauta d'exercici són molt recomanables, perquè en diversos estudis s'ha vist que aquestes intervencions redueixen el TNF- $\alpha$  en adults obesos.

D'altra banda, s'ha vist que les dietes vegetarianes s'associen amb menor inflamació, mesura especialment efectiva respecte als nivells sèrics de proteïna C reactiva (PCR) i les citocines IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$ . A més, la dieta mediterrània i els aliments integrals poden reduir els nivells d'IL-6, citocina proinflamatòria.

No obstant això, cal aprofundir una mica sobre el concepte de la dieta mediterrània perquè, en analitzar quins aliments consumeixen els pacients, és molt habitual veure que en realitat no segueixen la dieta mediterrània original.

Les primeres referències científiques a aquesta dieta són de l'any 1948, quan l'epidemiòleg Leland G. Allbaugh va estudiar la manera de vida dels habitants de l'illa de Creta i, entre altres aspectes, va comparar la seva alimentació amb la de Grècia i els Estats Units. D'altra banda, el fisiòleg nord-americà Ancel Keys va encapçalar un estudi sobre les malalties coronàries, el colesterol en sang i l'estil de vida de set països (Itàlia, Iugoslàvia, Grècia, Països Baixos, Finlàndia, els Estats Units i el Japó).

Les propietats saludables que s'atribueixen a la dieta mediterrània es basen en la constatació que, encara que als països mediterranis es consumeixen més greixos que als Estats Units, la incidència de malalties cardiovasculars és molt menor. Les causes de tals propietats semblen es-

tar en el major consum de productes rics en àcids grassos monoinsaturats, presents en l'oli d'oliva, en el consum de peix blau, ric en àcids grassos omega-3 i, finalment, en el consum moderat de vi negre (pels seus antocians i resveratrol).

Els polifenols estilbens, que es troben en la pell del raïm i es concentren en el vi negre, els lignans, presents en les olives, l'oli d'oliva verge, les llavors de lli, les llavors de sèsam i els cereals integrals, i els esmentats àcids grassos insaturats són els nutrients responsables dels efectes protectors enfront de la mortalitat cardiovascular. Per això, el seu consum és tant més important en la prevenció de malalties cardiovasculars, obesitat i diabetis, com més gran sigui el risc genètic de la persona.

**Ja existeixen perfils genètics per a personalitzar l'enfocament nutricional del pacient de cara a la seva millora immune.**

## LA DEFENSA ANTIOXIDANT, EN FUNCIONAMENT CONSTANT

Si pensem en aliments i nutrients antioxidants, molt probablement pensem immediatament en els cítrics i la vitamina C com uns dels més representatius. No obstant això, ja som conscients que el seu efecte pot veure's alterat per certes variants genètiques.

**Els antioxidants són totes aquelles substàncies que ens defensen enfront dels radicals lliures que oxiden les nostres cèl·lules.** En tot procés cel·lular es produeixen aquests radicals lliures, generalment derivats de l'oxigen, que són petites molècules altament reactives. Per això, amb gran facilitat interaccionen amb pràcticament qualsevol molècula que trobin al seu pas i aquestes solen ser els nostres propis components cel·lulars.

Aquests radicals lliures poden provocar danys als lípids de les membranes, a les proteïnes i fins i tot a l'ADN, per tant, si es produeixen en excés, poden conduir a malal-

**«Els antioxidants són totes aquelles substàncies que ens defensen enfront dels radicals lliures que oxiden les nostres cèl·lules.»**

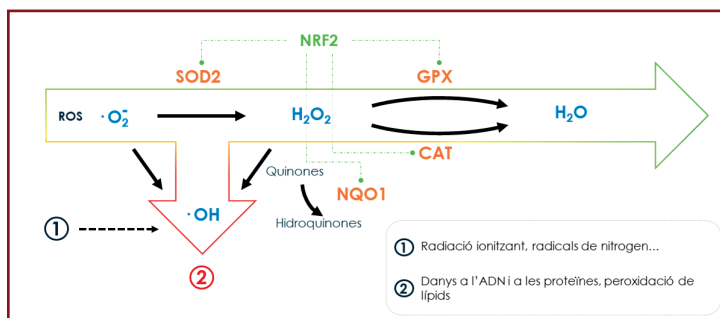
ties cardiovasculars, neurodegeneratives, inflammatòries, envelliment i fins i tot càncer. A més, les proteïnes que han estat atacades poden modificar-se, passar a ser estranyes per al nostre organisme i desencadenar una resposta immunitària en processos autoimmunes.

No obstant això, aquests radicals lliures tenen un paper fonamental en la resposta immunitària, ja que són la munició dels nostres leucòcits contra els patògens. Les nostres cèl·lules usen l'alta reactivitat dels radicals per a desestabilitzar les estructures moleculars dels microorganismes. Tenint això en compte, així com el fet que l'activació immunitària és un procés metabòlicament exigent, una resposta immune genera una gran quantitat de radicals lliures.

Per sort el nostre organisme té una sèrie d'enzims especialitzats en la neutralització d'aquests radicals i els seus efectes: la nostra defensa antioxidant. Si l'equilibri entre la producció de radicals i la defensa antioxidant es trenca a favor dels radicals es produeix l'estrès oxidatiu. Per tant, una resposta immunitària sempre serà font d'aquest estrès que, si es dona de forma prolongada, pot ser factor de risc de diverses malalties. Aquest procés està, per tant, estretament lligat a la inflamació basal crònica que hem vist.

La nostra defensa antioxidant està formada per enzims antioxidants, que neutralitzen activament els radicals lliures, i factors reguladors, que activen o desactiven la funció dels primers. Hi ha variants genètiques que poden disminuir l'activitat d'aquests enzims, especialment dels enzims SOD, que són responsables del primer pas limitant en la neutralització dels radicals superòxid. Una persona amb les variants de risc podria estar menys protegida enfront de l'estrès oxidatiu.

**La genètica no sols pot afectar els enzims que activament combaten els radicals, sinó que també pot modificar la funció dels factors reguladors, sobretot l'Nrf2.**



**Figura 4.** Diagrama sobre la defensa antioxidant. Els processos de neutralització dels radicals lliures són fonamentals i constitueixen la nostra defensa antioxidant. Polimorfismes als gens que codifiquen els enzims antioxidants i el factor regulador mestre modulen la nostra capacitat de protegir-nos de l'estrès oxidatiu. Font: Elaboració pròpia.

Es tracta de l'anomenat *master regulator* (regulador mestre), ja que és responsable de l'activació de molts enzims davant l'arribada d'una sobrecàrrega oxidativa. És el capità de l'exèrcit que anima els soldats quan la batalla s'intensifica. No obstant això, un polimorfisme del seu gen (NFE2L2) és capaç d'impedir que activi tant els enzims, per la qual cosa, fins i tot si aquests funcionen correctament, la persona estaria desprotegida davant la sobrecàrrega oxidativa pròpia d'una resposta immunitària.

Com abordar el cas d'un pacient amb una genètica que redueix la seva defensa antioxidant? La primera resposta és evident: augmentar el consum d'aliments rics en substàncies antioxidants i/o valorar la prescripció dels seus suplementos. D'aquesta manera es pot personalitzar el requeriment d'aquests aliments en funció de la necessitat del pacient. Però en la teràpia preventiva podem anar un pas més enllà i actuar de manera específica sobre el regulador mestre, l'Nrf2. En cas que el pacient presentés la variant que en disminueix l'activitat, és possible incloure en l'alimentació substàncies inductores d'aquest factor, és a dir, que n'augmentin l'expressió. D'aquesta manera es pretén compensar l'efecte de la variant genètica.

Entre els inductors de l'Nrf2, sobre la base de la seva evidència científica, destaquen:

- **Curcumina:** a causa de la presència de dos grups funcionals fenòlics, s'activa eficaçment la via de senyalització Keap1-Nrf2-ARE, mitjançant la qual actua l'Nrf2. A més, la curcumina pot induir la regulació positiva dels enzims del metabolisme de fase II, afavorint l'eliminació de xenobiòtics, i també pot inhibir l'activació de carcinògens per enzims CYP450 de fase I.
- **Quercetina:** un antioxidant flavonoide polifenòlic que es troba a la ceba i que augmenta el nivell de l'Nrf2 cel·lular no sols en inhibir la seva degradació sinó també en promoure la síntesi d'ARNm del factor.
- **Carnosol:** un catecol procedent del romaní (*Rosmarinus officinalis*).
- **Isotiocianats naturals (ITC):** es formen després de menjar les crucíferes, que contenen glucosinolats transformats per acció de la flora intestinal en els isotiocianats actius. Cal destacar el paper clau de l'ecosistema intestinal perquè molts dels components dels aliments puguin transformar-se en els seus metabòlits actius i puguin actuar.

No sols és important l'efecte de certes substàncies com a inductores de l'Nrf2, sinó que també han de tenir-se en compte aquelles que en redueixen l'efecte. Els inhibidors d'aquest factor solen actuar a dosis altes que a través de la dieta són difícils d'aconseguir. No obstant això, l'ús de suplementos i/o medicaments sí que podria ajudar. Els més importants són la luteolina (flavonoide comú en api, farigola, dent de lleó, etc.), les ocratoxines (en productes a granel mal conservats), la tretinoïna (tractament de l'acne) i la vitamina C. És curiós que l'efecte, per tots conegut, d'aquesta vitamina sigui antioxidant, però que a dosis altes sigui el contrari per la inhibició de l'Nrf2. Per això, és important tenir en compte les variants genètiques que afecten la biodisponibilitat de l'àcid ascòrbic, però també no sobrecompensar-lo amb suplementos a dosis molt altes si el pacient presenta variants que redueixen la capacitat de l'Nrf2.

## COM DEFENSAR LES NOSTRES DEFENSES?

**Finalment, la tríada *nutrició-immunitat-genètica* també té un efecte sobre el principal objectiu del nostre sistema immunitari: la defensa contra patògens.** S'han descrit diversos polimorfismes genètics que afecten el bon funcionament de mecanismes de reconeixement i senyalització dels patògens i que predisposen a sofrir infeccions.

La lectina d'unió a manosa (MBL2, per la sigla en anglès) és una proteïna que té un paper important en el sistema immunitari innat, ja que té la capacitat de reconèixer i unir-se als sucres presents a les membranes de nombrosos microorganismes, especialment virus i bacteris. D'aquesta manera poden, d'una banda, senyalitzar la seva presència i avisar les nostres defenses i, de l'altra, dificultar l'acció patògena del microorganisme. Hi ha deficiències congènites d'aquesta proteïna que impliquen augments considerables del risc a infeccions, però també s'han descrit variants que, malgrat no augmenten tant el risc, són molt més freqüents. En aquests casos és convenient que el pacient segueixi de forma més estricta les recomanacions preventives generals d'higiene alimentària però també s'ha estudiat l'efectivitat d'un increment del consum de lectines vegetals amb una activitat similar a la lectina humana. Una dieta rica en porro i altres hortalisses del gènere *Allium* és una forma viable de suplementació en lectines.

Un dels tipus d'infeccions més rellevants en salut pública a escala mundial són les infeccions virals respiratòries. Les malalties causades per virus com el de la grip, la

«Un dels tipus d'infeccions més rellevants en salut pública a escala mundial són les infeccions virals respiratòries.»

síndrome sincicial respiratòria o el rinovirus, i els SARS-CoV-1 i 2 poden tenir gran prevalença i estacionalitat i, com és avui dia molt evident, són causa d'epidèmies. Cal destacar l'existència d'unes variants genètiques que s'han relacionat amb un augment del risc a patir algunes d'aquestes malalties, però és més interessant fins i tot la seva relació amb alguns nutrients. Aquest és el cas de la vitamina D i el seleni.

En nombroses publicacions s'ha constatat el seu efecte immunoprotector i molts dels mecanismes pels quals actuen. Diversos estudis clínics indiquen que nivells baixos de vitamina D en sèrum s'associen de manera significativa amb infeccions com la grip, efecte rellevant en ser tan freqüent el seu dèficit en la població. Fins i tot s'ha establert com a factor de risc per a la severitat de la COVID-19 i és freqüent en pacients amb hipertensió, diabetis o obesitat. Un dels mecanismes proposats es fonamenta en el seu efecte inhibidor de la tempesta de citocines que es produeix a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), la diana del mecanisme de moltes infeccions víriques, entre elles la COVID-19. Aquest sistema hormonal regula la tensió arterial, el volum extracel·lular i el balanç de sodi i potassi, però també estimula la secreció de citocines que modulen el sistema immunitari. Gràcies a l'acció dels enzims convertidors d'angiotensina 1 i 2 (ACE i ACE2, respectivament), s'estableix un equilibri entre les hormones proinflamatòries i hipertensives i les antiinflamatòries i antihipertensives. No obstant això, ACE2 és diana de virus com el SARS-CoV-2 de manera que reconeix aquesta proteïna i la utilitza per a infectar les cèl·lules. En aquest procés, s'inactiva l'acció d'ACE2: la producció de l'hormona antiinflamatòria. Això comporta l'acumulació de l'hormona proinflamatòria i un desequilibri causant de molts dels símptomes més greus de la malaltia.

Les variants genètiques que afecten l'expressió d'ACE i ACE2 s'han associat amb modificacions en el risc de grip i COVID-19, entre altres. Hi ha variants que augmenten l'expressió d'ACE, l'enzim que fabrica l'hormona proinflamatòria, de manera que en aquest cas el desequilibri en el sistema RAA és més probable. Com mitigar-ho? Una dieta antiinflamatòria i rica en micronutrients serà essencial, però, a més, com s'ha esmentat, la



vitamina D és protectora sobre aquest sistema i el seleni és inhibidor d'ACE, amb la qual cosa s'ajudaria de forma personalitzada el pacient.

## CONCLUSIONS

Per al bon funcionament del nostre sistema immunitari és imprescindible tenir una bona alimentació. No obstant això, no tota alimentació és l'òptima per a cada pacient i això dependrà dels seus hàbits de vida, però també de la seva genètica.

Podem veure com la descodificació del genoma humà i la metodologia analítica desenvolupada permeten conèixer diferències genètiques entre persones que, a través de molts estudis, donen la possibilitat d'establir factors de risc per a determinades patologies. Amb una visió predictiva podem avaluar com prevenir i actuar mitjançant una estratègia personalitzada sobre l'estil de vida, l'alimentació i suplementació necessàries per a cada individu, tot això per a poder viure amb major salut en tots els aspectes.

## BIBLIOGRAFIA

- BALL, M. P. [et al.] (2012). «A public resource facilitating clinical use of genomes». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [en línia], vol. 109, núm. 30, p. 11920-11927. <<https://doi.org/10.1073/pnas.1201904109>>.
- CHIAPPELLI, F. (2020). «CoViD-19 susceptibility». *Bioinformatics* [en línia], vol. 16, núm. 7, p. 501-504. <<https://doi.org/10.6026/97320630016501>>.
- CRAWFORD, J.; ASPINALL, M. G. (2012). «The business value and cost-effectiveness of genomic medicine». *Personalized Medicine* [en línia], vol. 9, núm. 3, p. 265-286. <<https://doi.org/10.2217/pme.12.23>>.
- DEVAUX, C. A.; ROLAIN, J.-M.; RAOULT, D. (2020). «ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome». *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [en línia], vol. 53, núm. 3, p. 425-435. <<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>>.
- DUELL, E. J. [et al.] (2013). «Vitamin C transporter gene (SLC23A1 and SLC23A2) polymorphisms, plasma vitamin C levels, and gastric cancer risk in the EPIC cohort». *Genes and Nutrition* [en línia], vol. 8, p. 549-560. <<https://doi.org/10.1007/s12263-013-0346-6>>.
- EISEN, D. P.; MINCHINTON, R. (2003). «Impact of Mannose-Binding Lectin on susceptibility to infectious diseases». *Clinical Infectious Diseases* [en línia], vol. 37, núm. 11, p. 1496-1505. <<https://doi.org/10.1086/379324>>.
- ESPINOSA-DÍEZ, C. [et al.] (2015). «Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress». *Redox Biology* [en línia], vol. 6, p. 183-197. <<https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.008>>.
- FABBRI, A.; INFANTE, M.; RICORDI, D. (2020). «Editorial – Vitamin D status: A key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections». *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [en línia], vol. 24, núm. 7, p. 4048-4052. <[http://doi.org/10.26355/eurrev\\_202004\\_20876](http://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20876)>.
- FOLSE, H. J. [et al.] (2013). «Cost-effectiveness of a Genetic Test for Breast Cancer Risk». *Cancer Prevention Research* [en línia], vol. 6, núm. 12, p. 1328-1336. <<http://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0056>>.
- ISSA, A. M. (2007). «Personalized medicine and the practice of medicine in the 21st century». *McGill Journal of Medicine*, vol. 10, núm. 1, p. 53-57.
- LAU, K. K. (2020). «Reducing COVID-19 risk through dietary supplementation of plant mannose binding lectins». *International Journal of Coronaviruses* [en línia], vol. 1, núm. 4, p. 4-11. <<http://doi.org/10.14302/issn.2692-1537.ijcv-20-3492>>.
- LIETZ, G. [et al.] (2012). «Single nucleotide polymorphisms upstream from the  $\beta$ -Carotene 15,15'-Monooxygenase gene influence provitamin A conversion efficiency in female volunteers». *The Journal of Nutrition* [en línia], vol. 142, núm. 1, p. 161S-165S. <<https://doi.org/10.3945/jn.111.140756>>.
- LIEW, S.-C.; GUPTA, E. D. (2015). «Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases». *European Journal of Medical Genetics* [en línia], vol. 58, núm. 1, p. 1-10. <<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>>.
- LÓPEZ DE PADILLA, C. M.; NIEWOLD, T. (2016). «The type I interferons: Basic concepts and clinical relevance in immune-mediated inflammatory diseases». *Gene* [en línia], vol. 576, núm. 1, part 1, p. 14-21. <<https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.058>>.
- POON, A. H. [et al.] (2012). «Very important pharmacogene summary for VDR». *Pharmacogenetics and Genomics* [en línia], vol. 22, núm. 10, p. 758-763. <<http://doi.org/10.1097/fpc.0b013e328354455c>>.
- RHODES, J. M. [et al.] (2020). «Letter: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35° North supports vitamin D as a factor determining severity. Authors' reply». *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* [en línia], vol. 52, núm. 2, p. 412-413. <<https://doi.org/10.1111/apt.15823>>.
- SUHRE, K. [et al.] (2011). «Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research». *Nature* [en línia], vol. 477, p. 54-60. <<https://doi.org/10.1038/nature10354>>.
- WANG, H. [et al.] (2019). «Correlations between TLR polymorphisms and inflammatory bowel disease: A meta-analysis of 49 case-control studies». *Immunologic Research* [en línia], vol. 67, p. 142-150. <<https://doi.org/10.1007/s12026-018-9061-0>>.