



Informes Anticipando
**NUTRICIÓN
DE PRECISIÓN**





Informe Anticipando coordinado por:

Dolores Corella

Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública y directora de la Unidad de Investigación de Epidemiología Genética y Molecular en la Universidad de Valencia y jefa de grupo CIBER-OBN.



Expertos colaboradores:

Valentini Konstantinidou

Fundadora de DNANUTRICOACH® y Profesora Colaboradora de la Universitat Oberta de Catalunya.

José María Ordovás

Catedrático de Nutrición y director del laboratorio de Nutrición y Genética del Human Nutrition Research Center on Aging de la Universidad de Tufts de Boston, y Jefe de Grupo de Genómica Nutricional y Epigenómica en el Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Alimentación.

José Vicente Sorlí

Director de sección departamental del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Valencia, investigador del grupo de Epidemiología Genética y Molecular de la Universidad de Valencia y del grupo CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.



Comité Asesor del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro:

Joaquín Arenas

Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (+12).

Ángel Carracedo

Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

Profesor Titular de Genética Humana y Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz y Director científico del CIBERER.

Fernando Martín-Sánchez

Subdirector Gerente del Área de Informática Médica, Estrategia Digital e Innovación del Hospital Universitario La Paz.

Nº de depósito legal: M-25495-2024

ISBN edición online: 978-84-09-67148-9

©2024 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

www.institutoroche.es

Cómo citar este informe: *Fundación Instituto Roche. Informe Anticipando Nutrición de Precisión. 2024.*

Con la colaboración de Ascendo Sanidad&Farma

Contenidos

PRESENTACIÓN.....	4
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN.....	9
¿Qué es la Nutrición de Precisión?	9
Avances en el desarrollo de la Nutrición de Precisión	11
Las ciencias ómicas en el desarrollo de la Nutrición de Precisión.....	11
Otros avances para el estudio de la Nutrición de Precisión	13
APLICACIONES DE LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN.....	17
Aplicación de la Nutrición de Precisión en errores congénitos del metabolismo	17
Aplicación de la Nutrición de Precisión en enfermedades crónicas más prevalentes	18
Obesidad, diabetes y fenotipos relacionados.....	18
Enfermedades cardiovasculares.....	20
Enfermedades neurodegenerativas.....	21
Cáncer.....	21
Envejecimiento saludable.....	22
RETOS.....	23
Retos para la investigación de la Nutrición de Precisión.....	23
Retos de traslación a la práctica clínica.....	25
Retos éticos y sociales de la Nutrición de Precisión.	26
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	27
Recomendaciones	27
BIBLIOGRAFÍA	30

NUTRICIÓN DE PRECISIÓN





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro impulsado por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común de los avances en áreas de conocimiento incipiente relacionadas con la Medicina Personalizada de Precisión y que formarán parte de la Medicina del Futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el Dr. Ángel Carracedo, el Dr. Joaquín Arenas, el Dr. Pablo Lapunzina y el Dr. Fernando Martín-Sánchez. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre *“Nutrición de Precisión”* está coordinado por la [Dra. Dolores Corella](#), y en su elaboración han participado como expertos la [Dra. Valentini Konstantinidou](#), el [Dr. José María Ordovás](#), y el [Dr. José Vicente Sorlí](#).

La [Dra. Dolores Corella](#) es doctora en Farmacia y licenciada en Ciencia y Tecnología de los Alimentos por la Universidad de Valencia donde actualmente es catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública en la facultad de Medicina. También es jefa de grupo de investigación en el CIBER Fisiología de la Obesidad y Nutrición desde 2006. Su actividad investigadora ha destacado por la innovación, siendo pionera en España en la integración de la genómica en la epidemiología tradicional, creando en 1998 la Unidad de Epidemiología Genética y Molecular con el objetivo de analizar la contribución de las denominadas interacciones gen-ambiente en las distintas enfermedades. Entre los factores ambientales, el más complejo es la dieta, por lo que gran parte de sus investigaciones se ha centrado en el estudio de las interacciones gen-dieta, tanto desde el punto de vista metodológico como aplicado a enfermedades cardio-metabólicas. Contribuyó al

desarrollo de la genómica nutricional a nivel internacional y actualmente, sigue profundizando en el tema incorporando otras ómicas (epigenómica, transcriptómica, metabolómica, proteómica, exposómica y metagenómica) para avanzar hacia la nutrición personalizada o de precisión. Ha colaborado con múltiples grupos nacionales e internacionales a través de más de 50 proyectos de investigación. Ha recibido numerosos premios, entre ellos el Rei Jaume I de Investigación Médica en 2018.

La [Dra. Valentini Konstantinidou](#) es licenciada en Tecnología y Ciencia de los alimentos por la facultad de Tecnología de Alimentos del Instituto Educativo Tecnológico de Atenas y en Nutrición Humana y Dietética por la Universidad CEU San Pablo de Madrid. Inició su carrera investigadora en 2001 en el Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona y posteriormente realizó sus estudios de Máster y Doctorado en Biomedicina en la Universidad Pompeu Fabra. En el año 2015 fundó la startup DNANUTRICOACH® que ofrece servicios y programas de nutrigenética aplicada y *food coaching*, y en la que realiza su actividad asistencial. Compagina su actividad como dietista y nutricionista, con su actividad investigadora en el campo de la genética y genómica nutricional, y con la actividad formativa como profesora colaboradora del Máster de Nutrición y Salud de la Universitat Oberta de Catalunya. Además, a lo largo de los años, ha formado parte de numerosos ensayos clínicos en España y en Grecia para el estudio de patrones dietéticos, efectos nutrigenéticos y nutrigenómicos, y adherencia nutricional, y participa en proyectos europeos.

El [Dr. José María Ordovás](#) es licenciado en Química por la Universidad de Zaragoza, donde posteriormente se doctoró en Bioquímica. Realizó sus estudios posdoctorales en la Universidad de Harvard, el *Massachusetts Institute of Technology* y en la Universidad de Tufts (Boston, Estados Unidos), donde actualmente es Catedrático de

Nutrición, científico senior en su Centro de Investigación de Nutrición y Envejecimiento y director del Laboratorio de Nutrición y Genética. En España, lidera el grupo de Genómica Nutricional y Epigenómica en Instituto Madrileño de Estudios Avanzados (IMDEA) de Alimentación. El interés científico del Dr. Ordovás se centra en el estudio de los factores genéticos que predisponen a las enfermedades crónicas relacionadas con la edad como, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, obesidad, o diabetes; y su interacción con los factores ambientales y de comportamiento, con un especial foco en la dieta. En este sentido, se le considera uno de los expertos mundiales más distinguidos en interacciones entre los genes y la dieta relacionadas con rasgos cardiometabólicos. A lo largo de su carrera, el Dr. Ordovás ha recibido múltiples honores por sus logros científicos. Obtuvo un título honorífico en Medicina por la Universidad de Córdoba en España, otro por la Universidad San Pablo CEU, y es miembro de las Reales Academias de Ciencias, Medicina, Nutrición y Farmacia. Es miembro del Consejo de Alimentación y Nutrición de las Academias Nacionales y del Comité de Asesoramiento del Centro Nacional de Toxicología de la *Food and Drug Administration*.

El **Dr. José Vicente Sorlí** es licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, donde

posteriormente se doctoró y obtuvo el Premio Extraordinario de Doctorado y el premio a la mejor tesis doctoral leída en los últimos 5 años por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Valencia en el año 2010. Realizó su especialización en Medicina Familiar y Comunitaria en el Hospital General Universitario de Valencia y posteriormente continuó su carrera investigadora en el departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Valencia, donde es profesor contratado doctor. Su investigación se ha centrado en el campo de la nutrigenética y las interacciones gen-dieta, formando parte de proyectos tan relevantes a nivel nacional e internacional como el estudio PREDIMED, PREvención con Dieta MEDiterránea, o el PREDIMED PLUS, estudios enfocados a la evaluación de los efectos de la dieta mediterránea, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en sujetos de alto riesgo y sujetos con síndrome metabólico. Además, también forma parte de los grupos de investigación EPIGEM, de Epidemiología Genética y Molecular de la Universidad de Valencia y del grupo CIBEROBN, de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición del Centro de Investigación Biomédica en Red del Instituto de Salud Carlos III.





RESUMEN EJECUTIVO

Los estados de salud y enfermedad están condicionados tanto por la carga genética como por numerosos factores externos y de estilo de vida. Entre estos factores, la nutrición es un factor modificable que potencialmente puede influir en el impacto global de las enfermedades. Sin embargo, su uso como estrategia para la prevención de enfermedades y mejora de la salud y el bienestar se ha limitado a recomendaciones generalizadas basadas en dietas o patrones dietéticos saludables, como es el caso de la dieta mediterránea.

La **Nutrición de Precisión** se ha posicionado, en los últimos años, como una práctica innovadora y centrada en las particularidades genéticas e individuales de las personas. Esta aproximación tiene por objetivo **establecer intervenciones nutricionales personalizadas dirigidas a mejorar la salud y el bienestar de las personas y prevenir o tratar enfermedades mediante la integración de toda la información disponible de cada individuo**. De esta manera, la aplicación de la Nutrición de Precisión consiste en personalizar y adaptar la alimentación a

las características y las necesidades de cada individuo en concreto, dependiendo de su metabolismo, su estilo de vida y sus genes, considerando que lo que es beneficioso para una persona, no lo tiene que ser para otra.

En este contexto, si bien la Nutrición de Precisión se encuentra todavía en etapas tempranas, se espera que, los numerosos avances que acontecen en el contexto actual de la Medicina Personalizada de Precisión y la gran cantidad de conocimiento que se genere en este campo, permitan utilizar la nutrición personalizada como una estrategia complementaria para la prevención y el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes, la obesidad, enfermedades cardiovasculares, o neurodegenerativas, así como, para favorecer el envejecimiento saludable. Para ello, será necesario afrontar una serie de retos a nivel de investigación, a nivel de traslación a la práctica clínica, así como retos de carácter ético, con el fin de asegurar la adecuada aplicación de la Nutrición de Precisión, garantizando la seguridad de los individuos.

NUTRICIÓN DE PRECISIÓN





INTRODUCCIÓN

Los avances acontecidos en el campo de la Medicina Personalizada de Precisión con el desarrollo de las ciencias ómicas, están contribuyendo a conocer de manera más detallada **cómo la alimentación y la nutrición condicionan los estados de salud y enfermedad**, y **cómo puede responder cada persona a la dieta en función de sus características individuales**. Con la integración de los datos ómicos generados en este nuevo contexto, junto con el conocimiento de otros factores del individuo, desde factores epidemiológicos (edad, sexo, raza, etc.), factores sociodemográficos (nivel económico, marco social, etc.), factores relacionados con el estilo de vida (actividad física, sueño, etc.), hasta factores de la propia dieta (preferencias de sabor, contexto y cronología, composición, etc.), **será posible dejar atrás el enfoque “one-size-fits-all”**, ampliamente utilizado en la medicina “clásica”, para adoptar un **enfoque holístico en el futuro en el campo de la nutrición** que considere los múltiples factores que intervienen en ella, evolucionando hacia una **Nutrición de Precisión**.¹⁻³

Además, la **dieta**, como otros componentes del estilo de vida, tiene capacidad de influir en el impacto global de las enfermedades, al tratarse de un **factor que puede resultar clave en la prevención, el desarrollo y el abordaje de los problemas de salud**. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que algunas dietas y patrones de alimentación como, por ejemplo, la dieta mediterránea, se asocian con menor incidencia y mortalidad para varias enfermedades, por lo que constituyen opciones saludables frente a otros patrones para **prevenir enfermedades y promover un envejecimiento saludable**.⁴ Es por ello, que la **comprensión de los factores que influyen sobre la interacción entre el organismo y la dieta y su papel en el riesgo de enfermedades** abre un nuevo paradigma para la aplicación de **la nutrición en la Medicina del Futuro**.

¿QUÉ ES LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN?

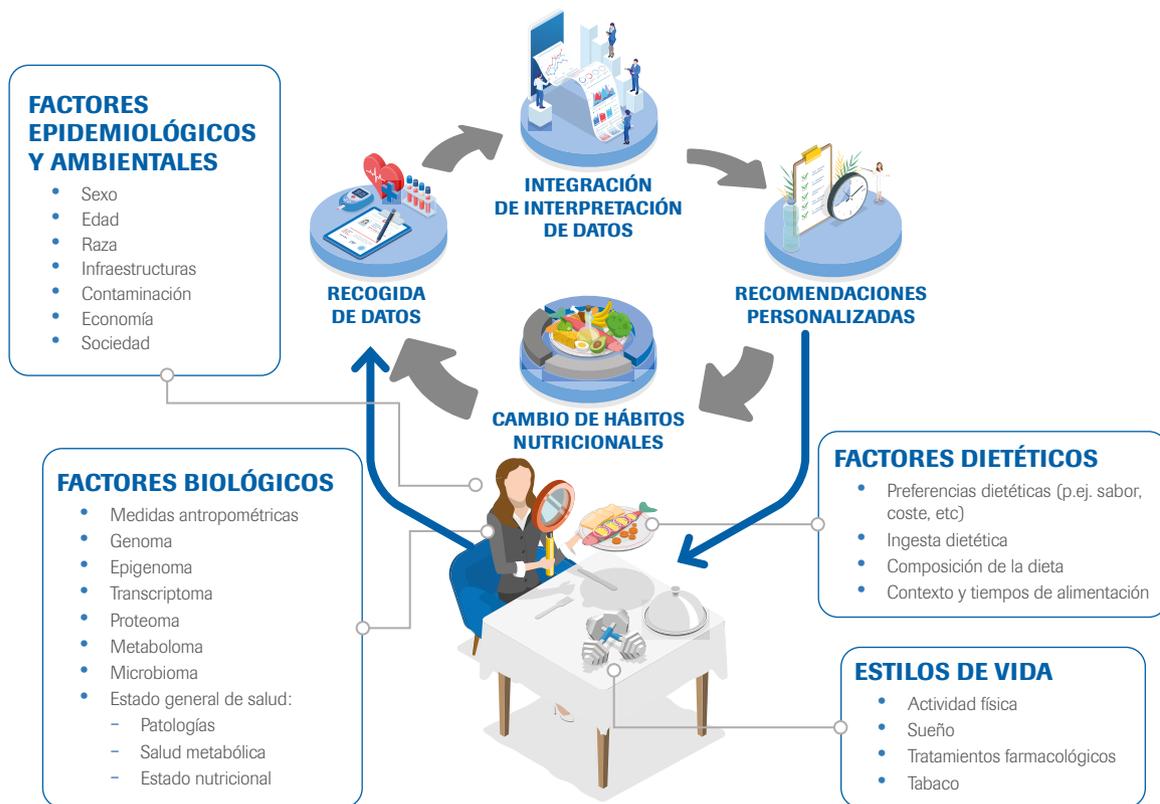
La **Nutrición de Precisión** o Nutrición Personalizada busca desarrollar recomendaciones nutricionales adaptadas a las características individuales de cada persona y dirigidas a mantener el estado de salud, prevenir o tratar enfermedades. Así, la Nutrición de Precisión busca integrar toda la información disponible de un individuo y los factores que pueden influir sobre la interacción de este con la alimentación y la nutrición, así como, las complejas relaciones que existen entre dichos factores, **utilizando nuevas tecnologías ómicas y nuevos métodos de computación avanzada** (Figura 1).^{1,5}

Para comprender la evolución en Nutrición de Precisión es preciso remontarse a la consolidación del **Proyecto Genoma Humano**.⁷ Desde entonces, el conocimiento sobre **la genética y la genómica** y su influencia sobre los estados de salud y enfermedad, **está contribuyendo a transformar distintos ámbitos relacionados con la salud, incluyendo la nutrición**.⁸⁻¹¹

En este contexto, y dentro del marco de la denominada genómica nutricional⁸ se han definido los conceptos de **nutrigenética y nutrigenómica**, para referirnos a las nuevas ciencias que estudian las **relaciones entre genes y nutrientes**.^{12,13} En ocasiones, estos conceptos se interpretan como sinónimos y no tienen una delimitación clara. En general, se puede definir la **nutrigenética** como la ciencia que estudia la **influencia de las variantes genéticas en el efecto de una determinada dieta, alimento/nutriente o patrón dietético sobre un fenotipo determinado**. Así, la nutrigenética estudia asociaciones estadísticas entre variantes genéticas, componentes de la dieta y fenotipos de salud o enfermedad. Por su parte, la **nutrigenómica** estudia **los mecanismos moleculares subyacentes que**



Figura 1. Nutrición de Precisión en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión.



La Nutrición de Precisión, en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión, considera todos aquellos factores que pueden tener un papel sobre la interacción del individuo con la alimentación y la nutrición y, consecuentemente sobre los fenotipos que se desencadenan por dicha interacción, haciendo uso de los avances tecnológicos, computacionales y de ciencias ómicas con el objetivo de establecer recomendaciones personalizadas. Desde el nivel socioeconómico que tiene una persona que puede influir en sus estilos de vida y más en concreto, sobre la dieta, hasta cómo aquello que ingiere un individuo provoca cambios a nivel del genoma, de su regulación o de su expresión dando lugar a distintos fenotipos, son aspectos que se deben considerar para poder realizar unas recomendaciones adecuadas a las características y circunstancias de cada sujeto. Adaptado de (6)

explican las distintas respuestas fenotípicas a la dieta en función del genotipo de cada individuo. Para ello, la nutrigenómica se sirve de la investigación básica, del uso de modelos celulares y animales y, cada vez más de la incorporación de otras ciencias ómicas. Para más información, ver el apartado de Aplicaciones de la Nutrición de Precisión, donde se desarrollan ejemplos concretos.

El uso de ambas aproximaciones constituye un enfoque adecuado para la realización de estudios en genómica nutricional y la base para generar evidencia en torno a cómo la nutrición puede utilizarse en la prevención y el abordaje de las enfermedades.^{10,11}

Además, ante los numerosos avances en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión que están contribuyendo a la generación de cada vez más datos y que pueden ser utilizados para la investigación y la práctica clínica, la capacidad de traslación de los resultados de los estudios de investigación se convierte en un elemento clave para la aplicación de los conocimientos sobre genómica nutricional a la práctica clínica real en este nuevo contexto. De este modo, la genómica nutricional ha evolucionado hacia un concepto más amplio de “Nutrición de Precisión” también denominada “Nutrición Personalizada”, si bien, todavía no se dispone de una definición única universalmente aceptada, ni una



diferenciación clara frente al concepto de genómica nutricional.^{11,14-17}

De manera general, la **Nutrición de Precisión** consistiría en la **aplicación de las investigaciones en genómica nutricional a la prevención y tratamiento de las enfermedades, haciendo uso de los nuevos avances tecnológicos y en ciencias ómicas**. En este sentido, si bien tradicionalmente los estudios de genómica nutricional han considerado algunos factores **que influyen sobre la interacción del organismo con la alimentación y la nutrición** como, por ejemplo, la actividad física, el tabaco, el sueño o el estrés, **el desarrollo actual de las ciencias ómicas unido a los avances en tecnologías computacionales avanzadas está permitiendo estudiar otros factores que influyen en esta relación**, destacando, entre otros el microbioma^a, el exposoma^b o el metaboloma^c, que cobran cada vez más relevancia. Asimismo, estos avances están permitiendo también el estudio del epigenoma^d, el proteoma^e o el transcriptoma^f completos ofreciendo **nuevas herramientas con un potencial importante en el desarrollo de estudios de Nutrición de Precisión, más precisos y con un mayor potencial de traslación**.

En definitiva, el desarrollo y aplicación de la **Nutrición de Precisión** o Nutrición Personalizada de la mano de los avances tecnológicos, computacionales y en ciencias ómicas, permitirá utilizar la nutrición como herramienta para **mantener el estado de salud, prevenir y/o tratar enfermedades con un enfoque centrado en el individuo, en línea con el propósito de la Medicina Personalizada de Precisión**.^{1,5}

AVANCES EN EL DESARROLLO DE LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

A pesar de los avances en genómica nutricional y las grandes cantidades de conocimiento que se han generado en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión en las últimas décadas, la Nutrición de Precisión se trata de un campo emergente, todavía en fases de estudio y generación de conocimiento previo a su aplicación práctica. El avance de las ciencias ómicas, junto con el aumento de la capacidad de análisis de información, gracias a los avances tecnológicos y computacionales, abre

un nuevo paradigma para el estudio y la investigación en este campo.^{1,18}

LAS CIENCIAS ÓMICAS EN EL DESARROLLO DE LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

El creciente desarrollo de las **ciencias ómicas** está teniendo un **papel crucial, por ejemplo, en el estudio de enfermedades en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión** (para más información sobre las ciencias ómicas, puede ver el **“Informe Anticipando sobre “Ciencias Ómicas”**). Se espera que la **aplicación del conocimiento derivado de las ciencias ómicas en el campo de la nutrición** permita emplearla **como una herramienta complementaria en la prevención y abordaje de enfermedades con un enfoque personalizado**.^{18,19}

A continuación, se resume cómo las ciencias y las tecnologías ómicas pueden emplearse en el campo de la Nutrición de Precisión para comprender y obtener información sobre **la variabilidad inter-individual en el genoma, epigenoma o en distintos fenotipos, así como los mecanismos moleculares y celulares que pueden explicar las interacciones con los componentes de la dieta**, si bien, de cara a la futura implementación de la Nutrición de Precisión será necesario generar herramientas que permitan integrar todo este conocimiento.¹⁸

- **Genómica**. La genómica fue la primera de las ómicas incorporadas a los estudios nutricionales para tratar de identificar la variabilidad inter-individual en la secuencia de ADN, así como las posibles interacciones gen-dieta y realizar estimaciones estadísticas sobre si una misma dieta tenía efectos diferentes en función del genotipo. Inicialmente, se realizaron estudios con genes candidatos debido a la complejidad y el elevado coste de analizar todo el genoma. Posteriormente, el uso de tecnología de microarrays⁹ permitió estudiar el genoma completo hasta la realización de los denominados estudios de asociación de genoma completo (GWAS), así como, la secuenciación directa del ADN.²⁰ Por ejemplo, una de las primeras investigaciones de la aplicación de la genómica en las interacciones gen-dieta que influyó en el desarrollo de esta disciplina se realizó en el marco del estudio

^a Población global de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano. ^b Conjunto de factores no genéticos a los que un individuo está expuesto a lo largo de toda su vida y que condicionan el estado de salud o enfermedad. ^c Conjunto de metabolitos que se pueden encontrar en una muestra biológica, célula o tejido de un organismo. ^d Conjunto de marcas epigenéticas, es decir, aquellas modificaciones químicas que se producen en el entorno de la molécula de ADN, sin modificar su secuencia, y que regulan la expresión génica. ^e Conjunto de proteínas que se expresan o pueden expresarse dentro de un organismo como resultado de la traducción de su genoma. ^f Conjunto de moléculas de ARN mensajero (mARN) y de ARN no-codificante presentes en una célula o tejido concreto. ⁹ Tecnología para el estudio de la expresión de múltiples genes a la vez a través del uso de chips de ADN.

Framingham^h. Concretamente, se analizaron las interacciones entre genes y nutrientes que afectan a las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDLc)ⁱ y cómo pueden contribuir a la variabilidad interindividual del riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con la ingesta de grasas en la dieta.^{21,22}

- **Epigenómica.** Algunos elementos, como la metilación y desmetilación del ADN, el microARN y secuencias no codificantes, o la modificación de histonas, regulan la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN y pueden tener un papel relevante en la Nutrición de Precisión.²¹ Además, el epigenoma varía en función del tipo célula, y también a lo largo del tiempo, por lo que resulta complejo estudiar los cambios epigenómicos (*para más información ver el Informe Anticipando sobre “Epigenómica”*). Sin embargo, es un reto actual y cada vez se están realizando más estudios sobre la influencia de la dieta en la metilación del ADN. En general, se está constatando que personas que siguen dietas de baja calidad según los indicadores de calidad de la dieta^a, presentan patrones de metilación del ADN en células circulantes asociados con un mayor riesgo cardiovascular y de mortalidad respecto de la población sana.²³ Asimismo, se ha demostrado que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con mejores indicadores de edad biológica como, por ejemplo, una mayor longitud de los telómeros medida mediante metilación del ADN.²³
- **Transcriptómica.** La transcriptómica es una ómica fundamental para comprender cómo los alimentos y nutrientes afectan a la expresión génica. Estos cambios a su vez pueden impactar sobre el metabolismo y los procesos celulares.²¹ Sin embargo, su estudio puede verse dificultado ya que, como sucede con el epigenoma, el transcriptoma^k es tejido-dependiente, y la obtención de muestras de calidad de ARN no es fácil. Por ello, en general, se utiliza de manera integrada con otras ómicas.^{1,21} Por ejemplo, algunos estudios sobre los efectos del consumo de dietas con un elevado contenido en grasas y en azúcares, han revelado modificaciones sobre la expresión de genes como PPARG^l, que desempeña un papel crucial en el mantenimiento del equilibrio de los lípidos y de la glucosa. Sin embargo, se ha observado que los re-

sultados difieren según el tejido estudiado. Por ejemplo, en el tejido adiposo estos cambios se relacionan frecuentemente con un aumento de la inflamación, mientras que en el hígado se asocian a cambios en el metabolismo lipídico o en las vías de señalización de la insulina.²⁴

- **Proteómica.** La proteómica estudia las proteínas obtenidas del proceso de expresión génica, las cuales están más estrechamente relacionadas con las funciones biológicas y, como tal, ofrecen una mayor información del estado funcional del organismo. En este sentido, el estudio de las alteraciones en el proteoma puede ofrecer información relevante sobre las respuestas celulares en función de la alimentación y nutrición.¹ El desarrollo tecnológico en este ámbito está contribuyendo a identificar numerosas proteínas en el plasma y a incorporarlas en estudios nutricionales que se prevé que generarán resultados muy relevantes.²⁵ Por ejemplo, algunos estudios han identificado correlaciones entre distintos patrones dietéticos y la presencia de distintas proteínas claves para determinados procesos biológicos, como las concentraciones de E selectina^m, que se relacionan con la presencia de una variante del gen ABOⁿ asociada a un mayor riesgo cardiometabólico.²⁶
- **Metabolómica.** El desarrollo de la metabolómica se prevé que tendrá importantes aplicaciones en Nutrición de Precisión ya que, el estudio de los metabolitos^o puede ofrecer información sobre los perfiles metabólicos en la población o cómo la dieta afecta a las diferentes rutas metabólicas y vías de señalización celulares, y cómo se relaciona la dieta con la enfermedad. Por ejemplo, algunos estudios han asociado el exceso o defecto de determinados metabolitos con un riesgo potencial de distintas enfermedades o con el riesgo potencial para su desarrollo, de manera que podrían ser prevenidas mediante intervenciones dietéticas dirigidas como ocurre en los errores congénitos del metabolismo, que se detallan posteriormente en el documento.^{27,28} Además, en los últimos años, se están realizando importantes esfuerzos en metabolómica para la identificación de biomarcadores nutricionales de ingesta de alimentos y obtener medidas más objetivas que la derivadas de los cuestionarios de dieta.²⁷⁻²⁹



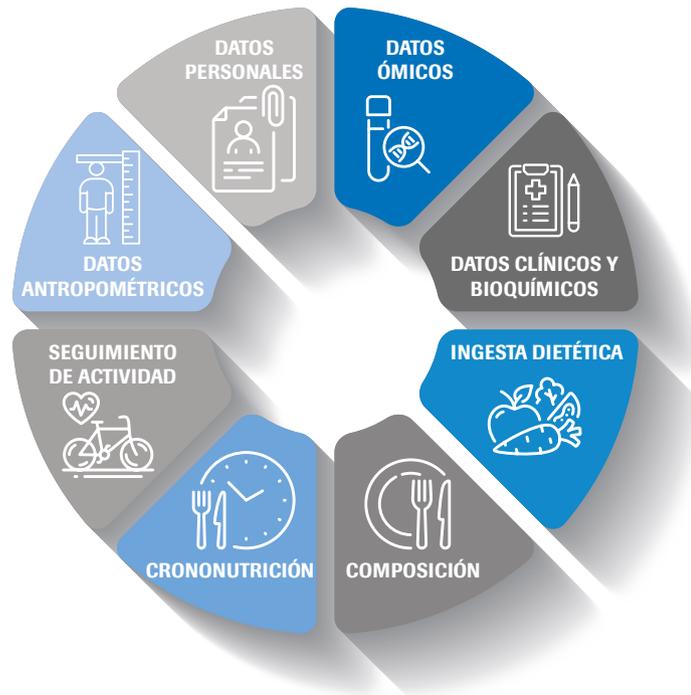
- **Microbiómica.** El microbioma es un componente esencial del organismo, y alteraciones en el microbioma constituyen un potencial factor de riesgo para distintas enfermedades crónicas (*para ampliar la información ver el [Informe Anticipando sobre Microbioma](#)*). De hecho, para metabolizar determinados nutrientes, es necesario que alcancen el intestino grueso ya que precisan ser metabolizados por enzimas propias de los microorganismos de las que los seres humanos carecemos.³⁰ Por lo tanto, el microbioma se sirve de nutrientes, ya sean nutrientes ingeridos o productos del metabolismo, procedentes del organismo hospedador para su supervivencia, y cualquier modificación en la ingesta puede tener un impacto sobre él, tanto a nivel funcional como de composición y, consecuentemente, sobre los esta-

dos de salud y enfermedad.³⁰ Por ejemplo, una dieta de mala calidad puede provocar desequilibrios en la microbiota intestinal, reduciendo su diversidad, afectando a sus funciones y, en consecuencia, aumenta el riesgo de desarrollar otras enfermedades.³¹

OTROS AVANCES PARA EL ESTUDIO DE LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

La **Nutrición de Precisión**, además de basarse en el conocimiento derivado de las ciencias ómicas, **puede integrar muchos otros datos de distinto origen** (Figura 2), para lo que es necesario **adoptar nuevas metodologías de recogida, integración, análisis e interpretación de información.**

Figura 2. Datos para la Nutrición de Precisión.



La Nutrición de Precisión debe integrar datos procedentes de distintas fuentes. Estos datos pueden ser recogidos a través de distintos medios como, por ejemplo, la historia clínica para la recogida de datos personales o antropométricos, análisis realizados en la práctica o en la investigación clínica y sus correspondientes informes en el caso de los datos clínicos y bioquímicos, así como, los datos ómicos; encuestas, cuestionarios y nuevas herramientas tecnológicas o dispositivos de medida (p. ej. Wearables o apps) para el seguimiento de la actividad (actividad física, ciclos del sueño, etc.), la ingesta dietética, los tiempos (crononutrición) o la composición. Adaptado de (2)

NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

Son muchos los avances tecnológicos y computacionales que se están produciendo en la **recogida de datos relevantes para la Nutrición de Precisión** como, datos de carácter personal, antropométrico, clínico, o información sobre estilos de vida como, por ejemplo, la dieta, la actividad física o las horas de ingesta, sueño o realización de ejercicio (cronobiología^p y crononutrición^q). Históricamente, para recoger estos datos se han utilizado **cuestionarios y/o encuestas**, sin embargo, estos métodos se enfrentan a **múltiples limitaciones y sesgos** en función de quién los complete. **Nuevas tecnologías, como los wearables^r** (p. ej. relojes que recogen las pulsaciones, la actividad física realizada o el tiempo y calidad del sueño, etc.) **permiten recoger en tiempo real información de una manera más precisa y registrarla en aplicaciones u otros sistemas informáticos** (p. ej. Historia Clínica Electrónica) para que **sea utilizada por el usuario o por un profesional** con distintos fines (p. ej. modificar los hábitos de vida en base a la actividad física diaria).

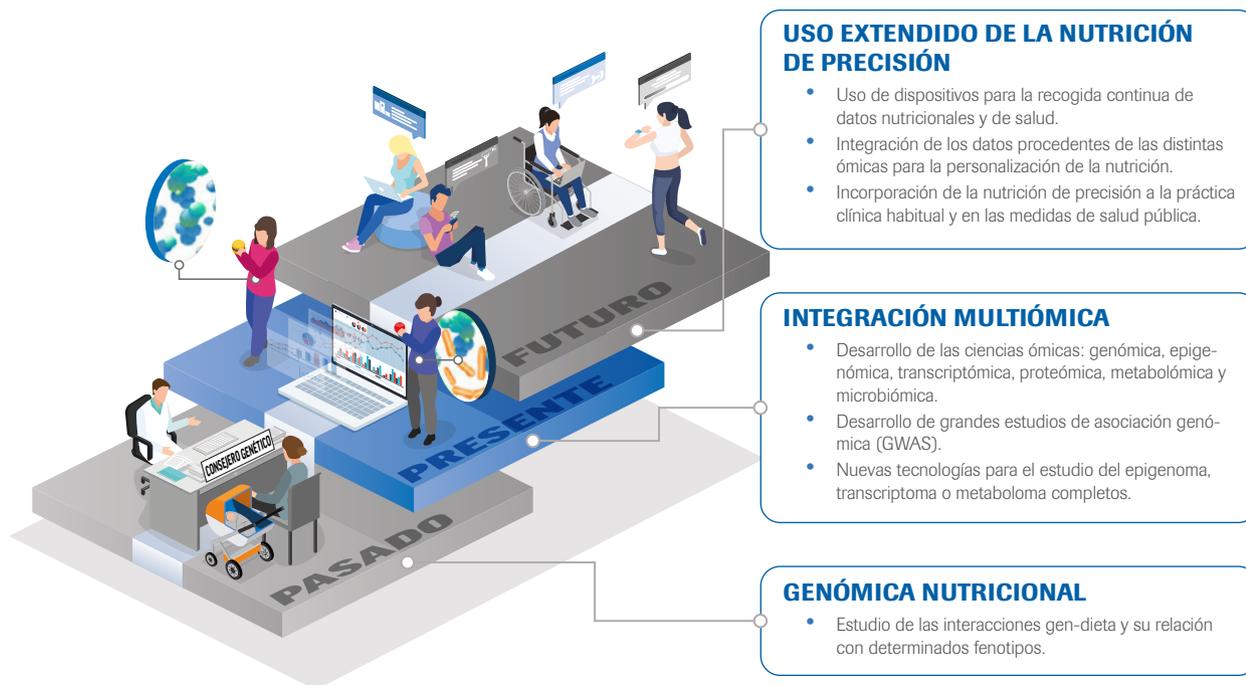
Otra área tecnológica en desarrollo y relevante por su potencial impacto en el futuro de la Nutrición de Precisión son los **biosensores^s**. Este tipo de dispositivos **pueden monitorizar distintos componentes derivados de la ingesta**, como los metabolitos, **y procesar y registrar la información para poder tomar decisiones respecto a la dieta**. Un ejemplo actual es el **dispositivo de monitorización continua de glucosa** que calcula automáticamente los niveles de glucosa en sangre y envían los datos a una aplicación móvil. La información puede ser tratada por los investigadores o compartida con un profesional sanitario **para que los tenga en cuenta de cara a la toma de decisiones clínicas y relacionadas con la alimentación**.^{32,33}

Por otro lado, **el Big Data y la Inteligencia Artificial**, están revolucionando la manera de **obtener, analizar, interpretar e integrar datos para generar conocimiento** aplicable en la práctica clínica.^{34,35} Sin embargo, para que todo este conocimiento pueda ser **empleado en nutrición de manera personalizada para la prevención y el tratamiento de enfermedades**, es necesario investigar y validar los algoritmos de Inteligencia Artificial en distintos contextos.³⁶ Existen también proyectos e iniciativas para el desarrollo de herramientas que permitan usar los datos y ofrecer soluciones aplicables a la práctica clínica.³⁵ Por ejemplo, la iniciativa **Nutrition for Precision Health**, impulsada por el programa de investigación *All of Us*,³⁷ **estudia diferencias de individuos en respuesta a diferentes dietas** considerando las interacciones entre la dieta, genes, proteínas, microbioma, metabolismo y otros factores, para **desarrollar algoritmos basados en Inteligencia Artificial que permitan predecir respuestas a alimentos y patrones dietéticos y, con ello, establecer recomendaciones individualizadas**.³⁸

Así, **el estudio y desarrollo de la Nutrición de Precisión ha evolucionado desde un enfoque basado en la genómica nutricional**, mediante el estudio de interacciones gen-dieta y su relación con unos pocos fenotipos, hasta un **nuevo enfoque que**, apoyado por el creciente desarrollo e integración de la información procedente de las ciencias ómicas, así como, por el desarrollo de nuevas tecnologías que facilitan la recogida e integración de multitud de datos, **se espera que permita desarrollar y aplicar estrategias personalizadas de Nutrición de Precisión en la práctica clínica habitual para la prevención, monitorización y tratamiento de enfermedades** (Figura 3).⁶



Figura 3. Pasado, presente y futuro de la nutrición.



Desde sus inicios con el desarrollo de la genómica nutricional, la Nutrición de Precisión ha ido incorporando cada vez más datos en sus estudios con el objetivo de generar evidencia relevante para el desarrollo de estrategias de nutrición personalizadas y aplicables a la práctica clínica real como complemento de las medidas preventivas y los tratamientos de distintas enfermedades. Para ello, los avances científicos y tecnológicos en el ámbito de las ciencias ómicas y el manejo de datos, están teniendo un papel clave en el desarrollo de la Nutrición de Precisión. Adaptado de (6).

NUTRICIÓN DE PRECISIÓN





APLICACIONES DE LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

Los crecientes avances en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión han puesto de manifiesto la importancia de la variabilidad interindividual y de otros factores que no eran considerados como la cronobiología, la microbiota, el exposoma, etc., en los efectos de la dieta, en los inicios de la genómica nutricional.

Precisamente, la naturaleza individual de dichas interacciones hace necesario que la aplicación de la nutrición en la práctica se aleje de la prescripción y/o recomendación de dietas genéricas, y avanzar hacia una Nutrición de Precisión.² Sin embargo, las aplicaciones actuales son todavía reducidas y varios autores reflexionan sobre las expectativas que se están generando en torno al potencial de su aplicación que, todavía está alejado de la realidad.³⁹ Por ello, es preciso conocer las ventajas y limitaciones que existen en el contexto actual de la Nutrición de Precisión para explotar su potencial de cara a su futura aplicación en la práctica clínica real.

A continuación, se presentan algunos ejemplos de aplicaciones actuales y de posibles aplicaciones futuras de la Nutrición de Precisión, desde la adaptación de dietas saludables genéricas para mejorar aspectos como la adherencia o la sostenibilidad; hasta el uso de la nutrición como una herramienta de prevención y/o tratamiento, tanto en enfermedades crónicas complejas, como en enfermedades monogénicas como, por ejemplo, defectos genéticos y epigenéticos que afectan al metabolismo.

APLICACIÓN DE LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN EN ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Los errores congénitos del metabolismo son un grupo de enfermedades cuyo origen se encuentra en la mutación de un gen que provoca alteraciones a nivel bioquímico alterando la concentración, estructura o función de la proteína que codifican, lo que conduce a un déficit o acumulación de unos o varios metabolitos y, como consecuencia, se ve alterado el funcionamiento normal del organismo.⁴⁰

Generalmente, la detección y diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo se realiza mediante programas de cribado neonatal^u por su gravedad y capacidad de acción. Esta prueba permite detectar anomalías en alrededor de 40 metabolitos que pueden estar relacionados con este tipo de patologías, y así pueden establecer medidas para suplementar o eliminar nutrientes relacionados con dicha alteración funcional.⁴⁰

Un ejemplo de ello es la fenilcetonuria, una enfermedad debida a mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa^v, que pierde su funcionalidad y como consecuencia la fenilalanina no se puede hidrolizar y se acumula en el organismo, dando lugar a derivados neurotóxicos. Si no se detecta a tiempo, los productos oxidados de la fenilalanina pueden provocar retraso mental, trastornos convulsivos, trastornos del

^u También conocido como "prueba del talón", se trata de un análisis de sangre que se realiza a recién nacidos con el objetivo de detectar de manera precoz enfermedades congénitas tratar o prevenir posibles afectaciones graves asociadas. ^v Enzima responsable de la conversión de la fenilalanina a tirosina.

comportamiento, etc. Por ello, con el objetivo minimizar la toxicidad de los derivados neurotóxicos de la fenilalanina y sus fenotipos relacionados, y dado que no se puede restaurar la funcionalidad genética de la mutación, se busca restringir la cantidad de fenilalanina. La fenilalanina es un aminoácido que se encuentra fundamentalmente en las proteínas de origen animal como, por ejemplo, la leche, por ello, con el objetivo de prevenir estos fenotipos, se recomiendan, desde el nacimiento, **alimentos bajos en fenilalanina y otros componentes que dan lugar a esta tras la digestión en aquellos neonatos que tienen este error congénito.** Además, a medida que avanzan en las distintas etapas de la vida, estas personas deben dietas bajas en fenilalanina adaptadas a sus disfuncionalidad genética, considerándose un ejemplo claro de aplicación en nutrición personalizada.⁴¹

Otro ejemplo es la cetoaciduria de cadena ramificada o **enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce**, una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia del complejo de la deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada como la leucina, la isoleucina o la valina. Este déficit hace que se **eleve la concentración de aminoácidos de cadena ramificada en sangre**, provocando una acumulación de los mismos y la generación de productos tóxicos derivados, que **se relaciona con daños en el cerebro permanentes e irreversibles.** Con el objetivo de evitar dichos daños se han **formulado alimentos y dietas que contienen todos los aminoácidos excepto los previamente mencionados**, y lo **combinan con una dieta equilibrada en proteínas, vitaminas, grasas y carbohidratos para asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo del individuo**, evitando los daños cerebrales.^{29,42}

APLICACIÓN DE LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN EN ENFERMEDADES CRÓNICAS MÁS PREVALENTES

La aplicación de la Nutrición de Precisión en el abordaje de **enfermedades más prevalentes es más compleja debido al carácter poligénico y multifactorial de sus causas.** Sin embargo, **la nutrición ha demostrado ser un factor relevante en el desarrollo de enfermedades crónicas y se han desarrollado guías en distintos países**

para la prevención de dichas enfermedades a través de estrategias basadas en nutrición. A lo largo del tiempo, se ha pasado de recomendar dietas bajas en grasas para la prevención de enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas, a recomendaciones generales basadas en dieta mediterránea.⁴³ Sin embargo, a pesar de las recomendaciones generales, se sabe que la respuesta a la misma dieta difiere según los factores individuales que influyen sobre los distintos fenotipos de enfermedades, por lo que es necesario profundizar más en la investigación y **desarrollar intervenciones nutricionales personalizadas a nivel individual o por estratos de población.**^{3,10} A continuación, se resume la situación actual y se identifican algunos ejemplos en estudio de la aplicación de la Nutrición de Precisión en varias enfermedades crónicas.

OBESIDAD, DIABETES Y FENOTIPOS RELACIONADOS

La obesidad es una **enfermedad compleja que comprende factores genéticos, epigenéticos, microbiómicos, así como, factores ambientales y psicosociales.** Además, es un **factor de riesgo para otras enfermedades entre las que se encuentra la diabetes y algunos tipos de cáncer.** Por su parte, la diabetes es **otro de los grandes retos para la salud a nivel mundial** ya que, además de incrementar el riesgo cardiovascular, sus complicaciones como, por ejemplo, la nefropatía o la neuropatía, entre otras, suponen un elevado coste sanitario y aumentan el riesgo de defunción.⁴⁴

Históricamente, **se han estudiado los mecanismos fisiopatológicos relacionados con dichas patologías** incluyendo factores como la dislipemia, el peso y la grasa corporal, la glucosa en sangre o la resistencia a la insulina entre otros. Sin embargo, **la dieta y el sedentarismo se consideran los principales factores influyentes en el desarrollo y progresión de éstas**, convirtiéndose en dos aspectos prioritarios en su abordaje.^{44,45} En este sentido, teniendo en cuenta **la heterogeneidad de estas patologías y la variabilidad en la respuesta a las dietas y programas de ejercicio físico**, es necesario cambiar el enfoque poblacional hacia el **establecimiento de intervenciones centradas en cada persona.**

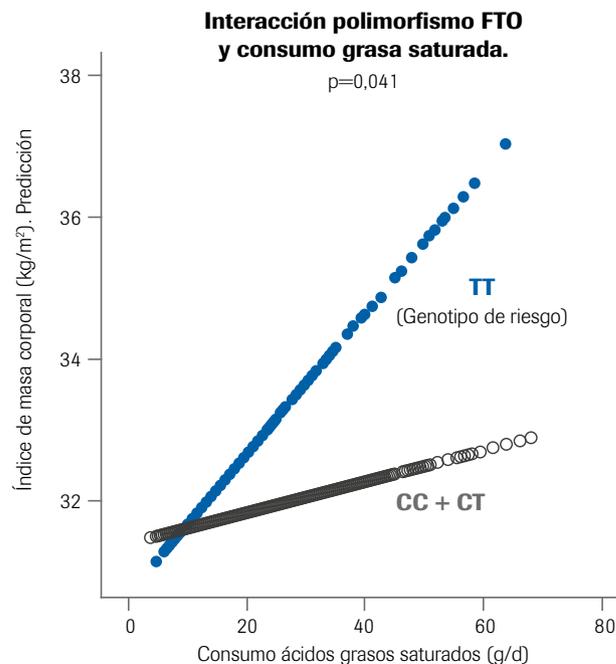


Sin embargo, el nivel de evidencia científica de la aplicación de la Nutrición de Precisión en la prevención de la obesidad, diabetes tipo 2 y fenotipos relacionados es todavía muy bajo.⁴⁶ En los últimos años, el desarrollo de GWAS de grandes tamaños muestrales, ha permitido identificar variantes genéticas asociadas con un mayor riesgo de estas patologías y otros fenotipos relacionados con estas enfermedades,⁴⁷⁻⁴⁹ y construir las estimas de riesgo poligénico^w (para más información ver el Informe Anticipando sobre “Predicción de riesgo de enfermedades en la era de la Medicina Personalizada de Precisión”).⁵⁰⁻⁵² A pesar de ello, se han identificado escasas interacciones gen-dieta con resultados consistentes

que respalden su aplicación en Nutrición de Precisión para la prevención y abordaje de estas patologías y fenotipos.^{53,54}

Por ejemplo, el gen asociado a masa grasa y obesidad, o *FTO*, por sus siglas en inglés, fue uno de los primeros genes identificados en GWAS que se ha asociado más significativamente con obesidad común. Además, ha mostrado una interacción significativa con la dieta. Así, varios estudios observacionales han reportado que la variante (rs9939609), asociada con un riesgo mayor de obesidad, es modulada por la grasa de la dieta, aumentando el riesgo con dietas altas en grasas, fundamentalmente saturadas (Figura 4).^{55,56}

Figura 4. Interacción entre el polimorfismo en el gen *FTO* y la ingesta de ácidos grasos saturados (AGS) de la dieta determinando el índice de masa corporal (IMC).



Las personas homocigotas para el alelo de riesgo (TT) tienen un mayor incremento en el índice de masa corporal a medida que su consumo de ácidos grasos saturados es más alto. Esta mayor pendiente en la recta se compara con los otros genotipos (CC+CT) donde la misma ingesta de AGS no se asocia con tanto incremento de IMC (menor pendiente en la recta). Adaptado de 56.

^w Medida global del riesgo genético de desarrollar una enfermedad por parte de una persona respecto de la población general, permiten incorporar información sobre variantes en las secuencias de los genes asociadas al riesgo de desarrollar enfermedades

De manera interesante, se ha observado también que dicha variante está **modulada también por la actividad física**, siendo aquellas **personas portadoras de la variante de más riesgo de obesidad, las que tienen un menor peso realizando la misma actividad física**.⁵⁷ Otro ejemplo es el **gen del factor de transcripción 7 tipo 2, o TCF7L2** por sus siglas en inglés. En este caso, **el polimorfismo rs7903146 de dicho gen, se ha asociado con un mayor riesgo de diabetes tipo 2** de manera consistente en múltiples estudios, observándose además su **potencial para ser modulado por una dieta saludable** y, en concreto, por una mayor adherencia a la **dieta mediterránea**.^{58,59}

Estas interacciones gen-dieta tienen un **elevado potencial de traslación a la práctica clínica en Nutrición de Precisión**, si bien, son necesarios todavía más estudios, fundamentalmente ensayos clínicos, que aporten **mayor nivel de evidencia y permitan conocer mejor los mecanismos subyacentes a dichas interacciones**.

Por otra parte, existen múltiples **estudios que han analizado los perfiles de metilación asociados con la obesidad y sus fenotipos** (peso, perímetro de cintura, porcentaje de masa grasa, etc.) **y con la diabetes**. Sin embargo, los resultados de dichos estudios son poco consistentes debido, entre otros, al dinamismo y variabilidad de la metilación del ADN, así como la influencia de los factores ambientales sobre la misma. De manera similar, se han publicado múltiples trabajos sobre las **huellas metabólicas asociadas a la obesidad y a la diabetes, así como perfiles proteómicos y de la microbiota**, si bien todavía no existe una aplicación directa y es necesario realizar más estudios en este ámbito.^{5,28}

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Al igual que en los casos anteriores, las enfermedades cardiovasculares también son multifactoriales y de elevada complejidad. Sin embargo, **la identificación de genes asociados al desarrollo de estas enfermedades ha sido exitosa debido a la caracterización de múltiples fenotipos intermedios relacionados** como, por ejemplo, las concentraciones plasmáticas de lípidos, glucemia, presión arterial y marcadores de inflamación, entre otros. Esto **ha facilitado a su vez, la realización de GWAS para los fenotipos intermedios y finales de enfermedad**

cardiovascular y se han formado grandes Consorcios Internacionales, que han permitido **identificar asociaciones muy robustas con genes relacionados con el metabolismo lipídico** como, por ejemplo, los genes de la apolipoproteína E, o APOE; y otros fenotipos.⁶⁰⁻⁶² Asimismo, **también se han desarrollado estimas de riesgo poligénico para enfermedades cardiovasculares y se han estudiado las interacciones de estas con la dieta**. Sin embargo, los resultados no son todavía suficientes como para trasladarlos a la práctica habitual y es, por tanto, necesario, **avanzar en el desarrollo de estudios que permitan dotar a dichas asociaciones de la consistencia suficiente a través de la integración con otras ómicas y la realización de mejoras metodológicas**.^{63,64}

Los **estudios iniciales** basados en el análisis de estos genes **han descrito múltiples interacciones gen-dieta**. Entre ellas destacan las interacciones entre el **consumo de ácidos grasos poliinsaturados*** (Omega-3 y/u Omega-6) **y determinados polimorfismos** y el efecto que estas interacciones tienen **sobre el metabolismo de los lípidos**. Por ejemplo, se ha detectado que polimorfismos en determinados genes, como en gen del receptor alfa-activado por el proliferador de peroxisomas (PPARA), el gen APOA5, el gen de la lipoproteinlipasa (LPL), o el gen MLXIPL, en personas con una dieta baja en ácidos grasos poliinsaturados presentan niveles elevados de triglicéridos en sagres.⁶⁵⁻⁷⁰ Así, hay una **heterogeneidad genética y variabilidad en el efecto de los polimorfismos sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular en función del aporte de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta**.

Por su parte, el desarrollo de los GWAS, ha permitido **analizar interacciones gen-dieta a nivel de genoma completo**. Por ejemplo, en estos estudios, se han identificado **polimorfismos que se relacionan con las concentraciones séricas de ácidos grasos Omega-3, según el nivel de adherencia a la dieta mediterránea, con resultados significativamente diferentes en función de que la adherencia sea alta o baja**. Entre ellos, destaca el gen enzima málico 1 o ME1 por sus siglas en inglés, un gen implicado en la inflamación, el estrés oxidativo y otros parámetros relacionados con las enfermedades cardiovasculares⁷¹ concluyendo así, que los efectos de las mutaciones en el gen ME1 en las concentraciones séricas de omega-3 son altamente dependientes del nivel de adherencia a la dieta mediterránea.



Asimismo, **se están estudiando los perfiles epigenómicos, metabolómicos y de microbiota asociados con las enfermedades cardiovasculares y sus principales fenotipos, y cómo la dieta puede ayudar a modularlos.** Sin embargo, para la aplicación de este conocimiento para la prevención o tratamiento de estas enfermedades es necesario realizar más investigaciones para obtener una mayor consistencia y resultados que sean accionables.^{5,28}

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

La **neuroinflamación, el daño oxidativo, o los cambios eje intestino-cerebro^y** son, entre otros, los principales mecanismos fisiopatológicos que se relacionan con la pérdida de la salud cerebral y neuronal.^{5,72} Estos aspectos están relacionados con factores ómicos y ambientales, entre los que se incluyen **la alimentación para un funcionamiento óptimo del cerebro a lo largo de la vida.** En los últimos años, con los avances en el estudio de la microbiota intestinal y de la metabolómica, se ha generado conocimiento en torno a la variación en la composición de la microbiota con la dieta y su relación con el deterioro cognitivo y otras enfermedades neurodegenerativas.^{73,74}

Los **polifenoles^z** ingeridos en la dieta han demostrado un **efecto neuroprotector** a través de **diferentes mecanismos de acción, incluyendo su modulación por la microbiota.** Por ejemplo, algunos polifenoles (p. ej. **ácido elágico**) presentes en alimentos como las castañas, la granada y otros frutos rojos pueden ser transformados a urolitina A por la microbiota intestinal en personas con determinadas variantes genéticas.⁷⁵ Este metabolito está demostrando protección frente a enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. Por ello, estos resultados muestran un potencial muy relevante para la Nutrición de Precisión en aquellas personas cuya microbiota no pueda generar dicho compuesto.⁷⁶ Otro ejemplo es el de los **ácidos grasos Omega-3** cuya ingesta se ha relacionado con el **mantenimiento de las funciones cognitivas y de memoria, la conservación de las neuronas y la prevención de la neurodegeneración,** a través de la **prevención del daño oxidativo y la neuroinflamación,** así como, **mejorando la circulación sanguínea y el aporte de oxígeno en el cerebro.**^{77,78}

Por otro lado, **cada vez es mayor la evidencia sobre la genética de las enfermedades neurodegenerativas**

como, por ejemplo, el mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas asociado a la presencia del alelo E4 del gen de la APOE. Además de ello, se han identificado otros genes relacionados y se han propuesto estimas de riesgo poligénico gracias a los GWAS realizados en este ámbito.⁷⁹ De manera similar, los **avances en epigenética también están aportando resultados interesantes en relación con el desarrollo y el riesgo de las enfermedades neurodegenerativas.**⁸⁰ Todo conocimiento habrá de ser integrado para el establecimiento de **relaciones con la dieta y sus componentes que puedan tener un potencial para el futuro desarrollo de la Nutrición de Precisión y su aplicación en el abordaje de este tipo de enfermedades.**

CÁNCER

El **cáncer** es una de las **principales causas de mortalidad a nivel mundial** y la Organización Mundial de la Salud atribuye muchos de los fallecimientos por cáncer a la presencia **de factores de riesgo modificables.** Entre estos factores, se encuentra la dieta que tiene especial relevancia en determinados tipos de cáncer como, por ejemplo, el cáncer de estómago, el colorrectal, el cáncer de mama o el de pulmón.¹⁰ Por ello, **la nutrición en oncología está teniendo cada vez un papel más clave en el tratamiento y abordaje del cáncer y sus consecuencias,** a través de iniciativas como, por ejemplo, el proyecto europeo MENTORING, liderado en España por el Instituto iMdea Alimentación. El **Proyecto MENTORING,** apuesta por un enfoque integral y pionero en el campo de la **Nutrición de Precisión combinando los conocimientos en microbiómica, glicómica y las nuevas tecnologías digitales para la integración de datos para identificar interacciones entre la dieta, el microbioma y la salud metabólica de los pacientes de cáncer.** El objetivo es realizar **intervenciones personalizadas dirigidas a la mejora de la calidad de vida de los pacientes, la eficacia de los tratamientos y, en última instancia, la supervivencia.** Se trata de un proyecto diseñado para el cáncer de pulmón, si bien, no se descarta su futura expansión a otros tipos de cáncer y enfermedades crónicas.⁸¹

Por otro lado, **el cáncer en general tiene un elevado componente genético y, de hecho, se han realizado multitud de estudios dirigidos a la identificación de**

^y Sistema de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro basado en conexiones complejas entre la microbiota, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central. ^z Compuestos presentes en frutas y verduras caracterizados por la presencia de grupos hidroxilo en los anillos aromáticos que actúan como antioxidantes.

genes asociados con el riesgo de cáncer, incluyendo la cuantificación de la contribución genética tanto para la agregación familiar, como para la población general. Sin embargo, **a pesar de los descubrimientos realizados en torno a la genética del cáncer, en las últimas décadas, el estudio de las interacciones gen-dieta**, tanto para la prevención como para el tratamiento de la enfermedad, **es todavía limitado**.^{82,83} Entre los estudios de interacción gen-dieta, es interesante mencionar el recientemente llevado a cabo por un consorcio de investigadores en el que se analiza la consistencia de las interacciones en 10 cohortes diferentes de cáncer colorrectal.⁸⁴ En él, se analizaron las interacciones gen-dieta a nivel de genoma completo, incluyendo más de 9000 casos y 9000 controles de dicho cáncer y analizando alrededor de 3 millones de variantes genéticas. Encontraron varias interacciones significativas, pero la más relevante y consistente observada en las 10 cohortes fue la encontrada con el **SNP rs4143094** (10p14/cerca del gen GATA3) y el **consumo de carne procesada**. Según esta interacción, las personas con el genotipo TG o TT para este SNP tenían aproximadamente un 30% más de riesgo de cáncer colorrectal con el consumo alto de carne procesada que las personas GG. Estos resultados pueden guiar el establecimiento de recomendaciones personalizadas orientadas a la restricción del consumo de carne procesada en personas con los genotipos de riesgo. Igualmente, es necesario generar más investigaciones al respecto para comprobar su consistencia en otras poblaciones, así como mejorar los diseños de los estudios a nivel epidemiológico, de cara a la aplicación de la Nutrición de Precisión en el área de la oncología, tanto en prevención como en tratamiento. En este sentido, el uso de los nuevos recursos computacionales y la integración de todas las ómicas en el estudio del cáncer y la nutrición puede ser de gran utilidad para generar el conocimiento necesario, con el fin último de desarrollar esta aplicación.

ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

En las últimas décadas, **la esperanza de vida a nivel mundial ha aumentado de manera relevante, acompañada de un aumento de las enfermedades crónicas**, tales como las que se han comentado en los apartados anteriores. **Muchas de estas enfermedades se asocian a dietas y estilos de vida poco saludables**. De este

modo, el **envejecimiento saludable** se convierte en una prioridad para mejorar la longevidad libre de enfermedades.⁴

La Medicina Personalizada de Precisión está permitiendo **avanzar en el conocimiento de los factores que afectan al envejecimiento saludable, incluyendo aspectos relacionados con la alimentación y la nutrición**. Por ejemplo, **las dietas bajas en calorías y el ayuno intermitente** se han relacionado con un aumento de la longevidad y un retraso en la aparición de enfermedades relacionadas con la edad a través de mecanismos como la **autofagia⁸⁵, o la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo**.⁴

Por otro lado, **el desarrollo de las ómicas y de la Inteligencia Artificial ha permitido conocer la diferencia entre la edad cronológica y la edad biológica** de un individuo, lo que se conoce como **envejecimiento acelerado**, y medirlo a través de biomarcadores. Los **biomarcadores de envejecimiento se basan en la metilación del ADN** y, en concreto, en las regiones CpG que incluyen. Recientemente, se ha observado que **la dieta puede modificar la metilación del ADN y, en consecuencia, influir sobre la edad biológica de los individuos**. De hecho, **la modulación de la metilación del ADN por la dieta y los cambios en los biomarcadores de envejecimiento acelerado**, es una línea de investigación en la que se está trabajando **para comprender mejor los mecanismos asociados al proceso de envejecimiento y aplicarlos a la prevención** del mismo o al proceso de “rejuvenecimiento”.⁸⁵

Cabe mencionar que existe un **Consortio Internacional de Biomarcadores de Envejecimiento, encargado de validar los marcadores metilómicos** y, además, trabaja en el **desarrollo e identificación de nuevos biomarcadores** que puedan ser integrados para mejorar los estudios en este ámbito.⁸⁶

De manera similar, **se está avanzando a gran velocidad en el conocimiento de los perfiles proteómicos, metabolómicos y transcriptómicos asociados con el envejecimiento** acelerado, obteniéndose resultados bastante consistentes en los distintos estudios. Todo ello está despertando un enorme interés internacional e importantes inversiones en este ámbito de conocimiento.⁸⁷⁻⁹⁰



RETOS

La Nutrición de Precisión es un campo emergente que está **siendo impulsado por los numerosos desarrollos que se están produciendo en el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión**. La integración de toda la información derivada del estudio de las ómicas con la información de carácter epidemiológico, socioeconómico y de estilos de vida, con el objetivo de establecer recomendaciones personalizadas y precisas de alimentación y estilos de vida saludables, **se enfrenta a múltiples retos**. En este sentido, la Nutrición de Precisión se encuentra todavía en fase de generación de conocimiento y evidencia científica, en la que es necesario abordar retos de diferente naturaleza para su aplicación futura en la práctica habitual.

RETOS PARA LA INVESTIGACIÓN DE LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

El carácter multifactorial de la Nutrición de Precisión hace que la investigación sobre la misma esté en constante evolución. A medida que se da respuesta a preguntas de investigación, surgen nuevas cuestiones que abren un nuevo reto para los investigadores. A continuación, algunos de los **retos para la investigación en Nutrición de Precisión**.

- **Necesidad de mejorar el diseño de los estudios epidemiológicos.** En muchos casos, los estudios epidemiológicos en el ámbito de la Nutrición de Precisión no tienen un diseño adecuado. Algunos de los principales errores en estos diseños incluyen: el control insuficiente de sesgos, los cálculos en el tamaño de muestra, el limitado poder estadístico para detectar asociaciones e interacciones, o la realización de extrapolaciones incorrectas como, por ejemplo, la
- **Sesgos asociados a la subjetividad de los cuestionarios nutricionales y de estilos de vida.** Una de las limitaciones más relevantes en los estudios nutricionales es la dificultad para medir la dieta con suficiente validez y precisión a través de cuestionarios subjetivos. Esto hace que no dispongamos de datos totalmente válidos sobre la ingesta si se utilizan cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos. Por ello, se está trabajando en nuevos biomarcadores metabólicos de ingesta que permitan disponer de medidas más objetivas de los alimentos consumidos, así como su procesado mediante algoritmos de Inteligencia Artificial.⁹³⁻⁹⁵ Igualmente, se están empleando registros de imágenes de los alimentos consumidos en tiempo real mediante cámaras de distintos tipos y su análisis mediante Inteligencia Artificial.^{96,97} Los investigadores del proyecto europeo CoDIET están trabajando en estas medidas y su validación con marcadores ómicos. También se recomienda el uso de otros dispositivos para medir objetivamente las covariables como actividad física o sueño mediante acelerómetros, etc.
- **Escasez de estudios longitudinales y de ensayos de intervención para el análisis de los efectos de la Nutrición de Precisión a medio-largo plazo.** Aunque existen algunas iniciativas como, por ejemplo, el estudio PREDIMED-Plus^{bb,98} o el CordioPrev^{cc,99} centrados en enfermedades cardiometabólicas, es necesario realizar más estudios y en otras patologías, que permitan conocer los efectos de las dietas a lo largo del tiempo sobre diferentes factores y estudiar

^{bb} Estudio desarrollado con el objetivo de evaluar el efecto de una intervención intensiva con objetivos de pérdida de peso, basada en el consumo de dieta mediterránea hipocalórica, promoción de actividad física y terapia conductual en la prevención de enfermedades cardiovasculares. ^{cc} Estudio a 7 años que compara los efectos de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva frente a una dieta baja en grasas sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades coronarias.

intervenciones o adaptaciones a lo largo del proceso, no solo con diseños observacionales, sino también a través de ensayos clínicos. Sin embargo, estos diseños son caros y requieren la colaboración de grandes equipos multidisciplinares. Además, la mayoría de las grandes cohortes longitudinales no se diseñaron con el enfoque de Nutrición de Precisión y aunque se están analizando datos nutricionales y datos ómicos en muestras almacenadas, existen sesgos asociados. Paralelamente, se están publicando ensayos nutricionales de intervención diseñados específicamente para la Nutrición de Precisión.¹⁰⁰

- **Falta de estudios en poblaciones específicas.** A pesar de que la diversidad étnica, racial y cultural se han reconocido como factores relevantes en alimentación y nutrición, los estudios de Nutrición de Precisión en muchas ocasiones no han contemplado dichas diferencias. Por ejemplo, muchos estudios se realizan en poblaciones caucásicas de Estados Unidos y de Europa, no siendo directamente extrapolables los resultados a otros subgrupos poblacionales, como población afroamericana, hispana o asiática, cuyas diferencias culturales y genotípicas pueden limitar en gran medida la extrapolación de los resultados obtenidos.⁵
- **Escasa integración de la perspectiva de género en los estudios nutricionales.** Aunque las diferencias entre hombres y mujeres son notables en muchos aspectos relacionados con la salud, incluyendo la alimentación y la nutrición, en la mayoría de los estudios nutricionales no se han tenido en cuenta las diferencias por sexo. A pesar de que la perspectiva de género se está introduciendo de manera progresiva en la investigación, los estudios en el ámbito de la Nutrición de Precisión tienen una oportunidad única para analizar la heterogeneidad u homogeneidad entre hombres y mujeres, resultados que serán fundamentales para la futura aplicación de estrategias de nutrición personalizadas y precisas.¹⁰¹
- **Necesidad de optimizar los cálculos y validar las estimas de riesgo poligénico.** Actualmente existe una gran proliferación de estimas de riesgo poligénico con el objetivo de considerar la contribución de

distintas variantes genéticas sobre un determinado fenotipo. Sin embargo, estas estimas de riesgo poligénico son poco reproducibles en otros contextos y se tienen que mejorar los algoritmos para su estimación.^{98,102} Además, son una medida compleja para el análisis de las interacciones gen-dieta y, en ocasiones, no tienen en cuenta la heterogeneidad de la población en cuanto a origen geográfico, edad, sexo o interacción con factores ambientales. Del mismo modo, es necesario optimizar las estimas de riesgo epigenético teniendo en cuenta la diversidad poblacional, así como, un mejor abordaje computacional para el estudio de las interacciones con la dieta.^{103,104}

- **Falta de integración de las ómicas y métodos avanzados de computación.** Inicialmente, la mayoría de los estudios en Genómica Nutricional y Nutrición de Precisión estaban focalizados en la genómica y, puntualmente, en transcriptómica. Sin embargo, con el desarrollo de otras ómicas como la metabolómica, la proteómica, la epigenómica, o la microbiómica, es necesario promover la integración de las mismas a distintos niveles de complejidad.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ Ello implica la necesidad de incrementar los tamaños de muestra y de utilizar nuevos métodos para el análisis de datos. Actualmente, se están realizando avances en Inteligencia Artificial, pero también tiene limitaciones que hay que abordar desde la complejidad añadida de la Nutrición de Precisión.^{109,110}
- **Dificultades en la armonización de datos para su comparabilidad.** Dada la necesidad de incrementar el tamaño de muestra y la diversidad de la misma, en los últimos años se han desarrollado grandes consorcios de investigación con el objetivo de integrar y analizar los datos obtenidos por cada grupo de trabajo de manera conjunta. Sin embargo, existen dificultades cuando se utilizan metodologías o herramientas diferentes en el proceso de investigación (p. ej. Distintos tipos de cuestionarios, distintos métodos ómicos, etc.). Esta heterogeneidad hace que, en algunos casos, los resultados no sean comparables entre sí, y la armonización para su análisis conjunto resulta en importantes sesgos.



RETOS DE TRASLACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Además de los retos de investigación, existen una serie de **barreras para la implementación**, en parte, debido a que la Nutrición de Precisión, si bien lleva décadas estudiándose, se encuentra todavía en etapas de generación de conocimiento y su aplicación se percibe, todavía, lejana por parte de los profesionales sanitarios.

- **Falta de especialistas de genética en el sistema sanitario.** La ausencia de profesionales sanitarios especialistas en genética clínica limita en gran medida la posibilidad de realizar test genéticos a las personas susceptibles de beneficiarse de la aplicación de la Nutrición de Precisión.
- **Falta de formación y concienciación sobre el potencial de la Nutrición de Precisión entre los profesionales sanitarios.** A pesar de que la alimentación saludable y la nutrición se considera un aspecto clave para el mantenimiento de la salud de las personas, ésta se incluye en los planes formativos de profesionales sanitarios de manera muy superficial y, en muchos casos centrándose únicamente en la promoción de la dieta mediterránea. Esto, dificulta la integración de nuevos avances y el cambio de enfoque hacia una Nutrición de Precisión. Además, a esto se le suma el desconocimiento del potencial de la Nutrición de Precisión entre los profesionales sanitarios, y como consecuencia, en muchas ocasiones, no se tiene en cuenta la posibilidad de solicitar pruebas genéticas para aplicar esta aproximación en la práctica clínica.
- **Desconocimiento de la aplicación de las ciencias ómicas y nuevas tecnologías en el campo de la Nutrición de Precisión por parte de los profesionales sanitarios.** Tanto las ciencias ómicas para el estudio de las enfermedades, como los avances computacionales para la integración de los datos e información generada en el contexto actual, están experimentando un notable crecimiento y su aplicación está contribuyendo tanto al estudio como a la práctica en el abordaje de distintas enfermedades. Sin embargo, los clínicos y otros profesionales de la salud que serán, en última instancia los usuarios todos estos avances, no están suficientemente formados y capacitados para implementarlos de manera eficiente en un futuro próximo en la práctica de la Nutrición de Precisión.
- **Desinformación de la población en torno a la genómica, otras ómicas y su aplicación en nutrición.** En general, el conocimiento de la población sobre aspectos relacionados con la salud y la nutrición es limitado. Esto unido a una falta de información científicamente contrastada, veraz y accesible a la población general, hace que, en muchas ocasiones se desconozca el alcance de las soluciones que integran aspectos relacionados con la genética, generando falsas expectativas. En el caso concreto de su aplicación a la nutrición, dichas expectativas pueden influir, por ejemplo, en la adherencia a los consejos nutricionales.
- **Información insuficiente en el ámbito de la Nutrición de Precisión por parte de los profesionales.** En la actualidad, el acceso a la información es cada vez más descontrolado. Por ello, de cara a la implementación de soluciones de Nutrición de Precisión basadas en la evidencia, es importante que los profesionales sanitarios sean capaces de comunicar y trasladar la información para evitar la desinformación y controversias, así como, a promover la confianza de los pacientes y consumidores, mejorando la adherencia a las recomendaciones.
- **Falta de coordinación entre profesionales de distintos ámbitos.** Para una adecuada integración e interpretación de la información procedente de diferentes fuentes que permita obtener una visión holística de los factores que afectan a la salud relacionados con la nutrición, de cada persona, es esencial el trabajo de profesionales de distintos ámbitos. Sin embargo, hay muchos profesionales como, por ejemplo, dietistas y nutricionistas, profesionales del ejercicio físico, psicólogos o incluso profesionales del trabajo social que no están incluidos en los equipos de atención y, sin embargo, tienen un gran papel en el planteamiento de estrategias y tratamientos basados en el estilo de vida, incluyendo la nutrición *per se*.
- **Necesidad de recursos humanos y económicos para el desarrollo e implementación de nuevas tecnologías y herramientas.** Las múltiples ciencias

y tecnologías de las que se nutre la Nutrición de Precisión para el desarrollo de soluciones requieren de infraestructuras y herramientas específicas. Desde las etapas de estudio, donde se necesitan nuevas tecnologías que optimicen la recogida de datos de pacientes y los análisis ómicos, y la integración de toda esa información, hasta las etapas de intervención, donde se necesitan nuevos desarrollos en tecnología farmacéutica y alimentaria para la elaboración de complementos alimenticios o la modificación de alimentos.

RETOS ÉTICOS Y SOCIALES DE LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

La Nutrición de Precisión es un aspecto de interés para la población en general. Por ello, de cara a avanzar hacia una adecuada implementación de la Nutrición de Precisión, es necesario abordar retos éticos y sociales para garantizar la equidad y el beneficio de la sociedad de una manera justa y segura.

- **Inequidades de acceso a pruebas genéticas (y/o epigenéticas) y de cribado.** Las pruebas incluidas en la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud como, por ejemplo, el cribado neonatal o “prueba del talón” son universales y, por tanto, accesibles a toda la población. Sin embargo, otras pruebas de cribado o determinaciones de algunas variantes genéticas que pueden ofrecer información relevante para la Nutrición de Precisión no son accesibles en todas las Comunidades Autónomas o para acceder a ellas se ha de hacer de manera individual asumiendo unos costes elevados.
- **Falta de regulación de los canales de información y comunicación.** Las fuentes de información que tratan aspectos relacionados con la nutrición y la salud, así como, el acceso a las mismas es cada vez mayor (p. ej. A través de redes sociales). Esta información, en muchos casos no está científicamente contrastada y puede tener consecuencias sobre la vida de las personas. Sin embargo, no hay un organismo, ni unas directrices que regulen este tipo de información, así como, el acceso a las mismas.⁶

mucha precaución en su interpretación y no concluir que se trata de asociaciones causales o no causales solamente con los resultados de estos estudios.

- **Aprovechar las herramientas tecnológicas y computacionales y crear nuevas para el análisis y explotación de los datos.** La multitud de factores que influyen sobre las interacciones entre el organismo y la nutrición requieren de nuevas tecnologías para su recopilación, integración, análisis e interpretación. Algunas de las herramientas y tecnologías que se están utilizando y/o desarrollando con un potencial para su aplicación en la Nutrición de Precisión son los dispositivos *wearables*, o sensores de medición, la Inteligencia Artificial y el *Big Data*, etc.
- **Centrar las investigaciones y/o la interpretación de resultados en las interacciones biológicas.** En general, los estudios de interacciones gen-dieta se sirven de modelos matemáticos en los que la significancia estadística se analiza a través del valor de P que, sino es significativo, se concluye que no hay interacción gen-dieta. Sin embargo, este procedimiento ha llevado a descartar, en ocasiones, resultados relevantes sobre cómo la dieta modula la susceptibilidad genética.¹¹⁴ Por ello, es necesario considerar interacciones biológicas, más allá de las relaciones estadísticas, que son clínicamente relevantes y que permiten contrarrestar una mayor susceptibilidad genética a ciertas enfermedades a través de componentes de dieta específicos.^{12,115}
- **Crear equipos multidisciplinares e interdisciplinares de investigación.** Los profesionales involucrados en la Nutrición de Precisión van más allá de los dietistas y nutricionistas. Es necesaria la experiencia y especialización de multitud de profesionales del entorno sanitario y social para estudiar e integrar todo el conocimiento sobre los distintos aspectos que pueden tener relevancia en el desarrollo de este campo, desde los propios clínicos, genetistas, nutricionistas, hasta profesionales del ámbito privado, profesionales de la administración, profesionales del ámbito social, etc.
- **Promover la colaboración entre distintos grupos de investigación en Nutrición de Precisión.** Es frecuente que distintos grupos de investigación realicen estudios con objetivos similares en este ámbito, si bien, en ocasiones, estos grupos trabajan de diferente manera, por lo que los resultados que se obtienen pueden no ser comparables entre sí. En este sentido, es interesante fomentar la colaboración para facilitar la generación y contraste de la evidencia en distintas poblaciones y a distintos niveles. Para ello, se están creando grandes consorcios de investigación que tienen por objetivo integrar las investigaciones realizadas por los distintos grupos.
- **Capacitar y formar a los profesionales sanitarios en Nutrición de Precisión.** En la actualidad, la inclusión de la nutrición en los planes formativos de los profesionales sanitarios es escasa. En este sentido, y de cara a la futura aplicación de la Nutrición de Precisión en la práctica clínica, es preciso que los profesionales sanitarios dispongan de los conocimientos suficientes para poder realizar recomendaciones nutricionales y consejos dietéticos de calidad.
- **Abordar de manera realista las expectativas de los profesionales sanitarios en torno a la Nutrición de Precisión.** A pesar de los avances en el campo, la Nutrición de Precisión está todavía lejos de ser aplicada de forma generalizada en la práctica clínica habitual de las distintas enfermedades. Los profesionales sanitarios han de estar concienciados sobre la aplicabilidad de la Nutrición de Precisión que, en ningún caso, será una guía generalizada sobre recomendaciones nutricionales como las que existen actualmente.
- **Informar a nivel institucional, político y de prensa para evitar la desinformación de la población.** La nutrición en general es un aspecto de gran interés para la población y se manejan grandes cantidades de información pública al respecto siendo, en ocasiones bulos y recomendaciones no contrastadas científicamente que pueden tener efectos perjudiciales para la salud de las personas y desacreditar la Nutrición de Precisión basada en la evidencia como, por ejemplo, dietas “milagro” para pacientes oncológicos. Es por ello, necesario, garantizar la ética de las recomendaciones y consejos nutricionales y manejar las expectativas de la población de manera alineada con los avances de la ciencia.



-
- **Poner el foco en los individuos como eje central de las estrategias de Nutrición de Precisión y tener en cuenta sus preferencias.** La alimentación saludable es un estilo de vida y, por tanto, el individuo es el principal responsable de su modificación. A lo largo del documento, se ha visto la relevancia de considerar las características individuales y cómo pueden influir sobre la interacción del organismo con la nutrición, a fin de establecer recomendaciones personalizadas y adaptadas. Sin embargo, es el individuo quien, en última instancia, decidirá adoptar o no dichas recomendaciones. Por ello, más allá de los factores biológicos, es esencial considerar las preferencias del individuo en cuanto a sus gustos, o incluso en cuanto a su contexto económico y laboral (p. ej. Horarios, precio de los alimentos, etc.). Aunque la investigación en Nutrición de Precisión nos informe sobre cuál es la mejor dieta para cada persona en la prevención o tratamiento de una enfermedad, esta dieta de poco servirá si la persona no la consume de manera correcta. Por ello, actualmente un área muy importante de la Nutrición de Precisión está centrada en conocer los factores de cada persona que determinan la mayor o menor adherencia a la dieta (pueden ser genéticos, epigenéticos o ambientales) para tenerlos en cuenta en las recomendaciones.
 - **Aprovechar los elementos beneficiosos de las dietas consolidadas como saludables para generar estrategias personalizadas.**⁴ Aunque actualmente no existe una dieta que sea universalmente eficaz, algunas dietas y estilos de vida ampliamente utilizados por determinadas poblaciones como, por ejemplo, la dieta mediterránea, la dieta nórdica o la dieta asiática contemporánea, comparten características y componentes que las convierten, en general, en dietas saludables. Esta diversidad entre las distintas poblaciones y culturas ofrece la posibilidad de explorar diferentes elementos de una misma dieta con un enfoque hacia la mejora de la salud, promoviendo además el disfrute y la adherencia.
 - **Adoptar estrategias combinadas centradas en el individuo que puedan mejorar los resultados de las intervenciones nutricionales.** Dado que la salud y el bienestar dependen de múltiples factores que interactúan de manera dinámica, es recomendable adoptar enfoques que engloben de manera holística todos los ellos. Por ello, además de la personalización de las recomendaciones dietéticas basadas en parámetros genéticos, metabólicos y ambientales, es fundamental incorporar componentes como el ejercicio físico, la psicología y el asesoramiento nutricional.

1. Sawicki C, Haslam D, Bhupathiraju S. Utilising the precision nutrition toolkit in the path towards precision medicine. *Proc Nutr Soc.* 2023;82(3):359-369. doi:10.1017/S0029665123003038
2. Kirk D, Catal C, Tekinerdogan B. Precision nutrition: A systematic literature review. *Comput Biol Med.* 2021;133. doi:10.1016/j.combiomed.2021.104365
3. Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ (Online).* 2018;361. doi:10.1136/bmj.k2173
4. Hu FB. Diet strategies for promoting healthy aging and longevity: An epidemiological perspective. *J Intern Med.* 2024;295(4):508-531. doi:10.1111/joim.13728
5. Lee BY, Ordovas JM, Parks EJ, et al. Research gaps and opportunities in precision nutrition: an NIH workshop report. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(6):1877-1900. doi:10.1093/ajcn/nqac237
6. Berciano S, Figueredo J, Brisbois T, Alford S, Koecher K, Eckhouse S. Precision Nutrition: Maintaining Scientific Integrity While Realizing Market Potential.
7. Proyecto Genoma Humano. National Human Genome Research Institute. May 7, 2024. Accessed May 8, 2024. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Proyecto-Genoma-Humano>
8. Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5:71-118. doi:10.1146/annurev.genom.5.061903.180008
9. Ordovas JM, Kaput J, Corella D. Nutrition in the genomics era: Cardiovascular disease risk and the Mediterranean diet. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(10):1293-1299. doi:10.1002/mnfr.200700041
10. Marcum JA. Nutrigenetics/Nutrigenomics, Personalized Nutrition, and Precision Healthcare. *Curr Nutr Rep.* 2020;9(4):338-345. doi:10.1007/s13668-020-00327-z
11. Álvarez Ríos SM. Nutrición de Precisión. Genotipia.
12. Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(6):637-651. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.891366
13. Corella D, Barragán R, Ordovas JM, Coltell Ó. Nutri-genética, nutri-genómica y dieta mediterránea: una nueva visión para la gastronomía. *Nutr Hosp.* 2018;35(4):19-27. doi:10.20960/nh.2120
14. Kussmann M, Fay LB. Nutrigenomics and personalized nutrition: Science and concept. *Per Med.* 2008;5(5):447-455. doi:10.2217/17410541.5.5.447
15. Koromina M, Konstantinidou V, Georgaka M, Innocenti F, Patrinos GP. Nutrigenetics and nutrigenomics: Ready for clinical use or still a way to go? In: *Personalized Medicine. Vol 17. Future Medicine Ltd.*; 2020:171-173. doi:10.2217/pme-2020-0007
16. Mathers JC. Nutrigenomics in the modern era. In: *Proceedings of the Nutrition Society. Vol 76. Cambridge University Press*; 2017:265-275. doi:10.1017/S002966511600080X
17. Zeisel SH. Precision (Personalized) Nutrition: Understanding Metabolic Heterogeneity. 2024;35:4. doi:10.1146/annurev-food-032519
18. Brennan L, De Roos B. Nutrigenomics: Lessons learned and future perspectives. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2021;113(3):503-516. doi:10.1093/ajcn/nqaa366
19. Ramos-Lopez O, Martinez JA, Milagro FI. Holistic Integration of Omics Tools for Precision Nutrition in Health and Disease. *Nutrients.* 2022;14(19). doi:10.3390/nu14194074
20. Corella D, Ordovas JM. Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2017;70(9):744-753. doi:10.1016/j.rec.2017.05.011
21. Corella D, Ordovas JMA. The role of omics in precision nutrition: Strengths and weaknesses. *Nutr Hosp.* 2018;35(4):10-18. doi:10.20960/nh.2119
22. Ordovas JM, Corella D, Demissie S, et al. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: Evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham study. *Circulation.* 2002;106(18):2315-2321. doi:10.1161/01.CIR.0000036597.52291.C9
23. Coltell O, Asensio EM, Sorlí J V., et al. Associations between the New DNA-Methylation-Based



- Telomere Length Estimator, the Mediterranean Diet and Genetics in a Spanish Population at High Cardiovascular Risk. *Antioxidants*. 2023;12(11). doi:10.3390/antiox12112004
24. Zhao Y, Barrere-Cain RE, Yang X. Nutritional systems biology of type 2 diabetes. *Genes Nutr*. 2015;10(5). doi:10.1007/s12263-015-0481-3
 25. Pietzner M, Uluvar B, Kolnes KJ, et al. Systemic proteome adaptations to 7-day complete caloric restriction in humans. *Nat Metab*. 2024;(6):764-777.
 26. Walker ME, Song RJ, Xu X, et al. Proteomic and metabolomic correlates of healthy dietary patterns: The framingham heart study. *Nutrients*. 2020;12(5). doi:10.3390/nu12051476
 27. Kortensniemi M, Noerman S, Kårlund A, et al. Nutritional metabolomics: Recent developments and future needs. *Curr Opin Chem Biol*. 2023;77. doi:10.1016/j.cbpa.2023.102400
 28. Ferguson JF, Allayee H, Gerszten RE, et al. Nutrigenomics, the microbiome, and gene-environment interactions: New directions in cardiovascular disease research, prevention, and treatment. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(3):291-313. doi:10.1161/HCG.0000000000000030
 29. Levatte M, Keshteli AH, Zarei P, Wishart DS. Applications of Metabolomics to Precision Nutrition. *Lifestyle Genom*. 2022;15(1):1-9. doi:10.1159/000518489
 30. Brennan L, De Roos B. Nutrigenomics: Lessons learned and future perspectives. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;113(3):503-516. doi:10.1093/ajcn/nqaa366
 31. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision nutrition and the microbiome, part I: Current state of the science. *Nutrients*. 2019;11(4). doi:10.3390/nu11040923
 32. Sempionatto JR, Montiel VRV, Vargas E, Teymourian H, Wang J. Wearable and Mobile Sensors for Personalized Nutrition. *ACS Sens*. 2021;6(5):1745-1760. doi:10.1021/acssensors.1c00553
 33. Mortazavi BJ, Gutierrez-Osuna R. A Review of Digital Innovations for Diet Monitoring and Precision Nutrition. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;17(1):217-223. doi:10.1177/19322968211041356
 34. Özdemir V, Kolker E. Precision Nutrition 4.0: A Big Data and Ethics Foresight Analysis-Convergence of Agrigenomics, Nutrigenomics, Nutriproteomics, and Nutrimetabolomics. *OMICS*. 2016;20(2):69-75. doi:10.1089/omi.2015.0193
 35. Kirk D, Kok E, Tufano M, Tekinerdogan B, Feskens EJM, Camps G. Machine Learning in Nutrition Research. *Advances in Nutrition*. 2022;13(6):2573-2589. doi:10.1093/advances/nmac103
 36. Atwal K. Artificial intelligence in clinical nutrition and dietetics: A brief overview of current evidence. *Nutrition in Clinical Practice*. 2024;39(4):736-742.
 37. All of Us Research Program. National Institutes of Health.
 38. Nutrition for Precision Health, powered by the All of Us Research Program. National Institutes of Health.
 39. Bailey RL, Stover PJ. Precision Nutrition: The Hype Is Exceeding the Science and Evidentiary Standards Needed to Inform Public Health Recommendations for Prevention of Chronic Disease. 2024;06:57. doi:10.1146/annurev-nutr-061021
 40. Heinken A, El Kouche S, Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL. Towards personalized genome-scale modeling of inborn errors of metabolism for systems medicine applications. *Metabolism*. 2024;150. doi:10.1016/j.metabol.2023.155738
 41. Rondanelli M, Porta F, Gasparri C, et al. A food pyramid for adult patients with phenylketonuria and a systematic review on the current evidences regarding the optimal dietary treatment of adult patients with PKU. *Clinical Nutrition*. 2023;42(5):732-763. doi:10.1016/j.clnu.2023.03.007
 42. Kumru B, Oztürk Hismi B. Investigation of L-Carnitine Concentrations in Treated Patients with Maple Syrupe Urine Disease. *J Pediatr Genet*. 2019;8(3):113-136.
 43. Trichopoulou A. Mediterranean diet as intangible heritage of humanity: 10 years on. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021;31(7):1943-1948. doi:10.1016/j.numecd.2021.04.011
 44. Antwi J. Precision Nutrition to Improve Risk Factors of Obesity and Type 2 Diabetes. *Curr Nutr*

- Rep. 2023;12(4):679-694. doi:10.1007/s13668-023-00491-y
45. Voruganti VS. Precision Nutrition: Recent Advances in Obesity. *Physiology*. 2023;38(1). doi:10.1152/physiol.00014.2022
 46. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Precision nutrition: a step too far? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(8):503. doi:10.1016/S2213-8587(24)00197-9
 47. Keller M, Svensson SIA, Rohde-Zimmermann K, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and Epigenetics in Obesity: What Do We Know so Far? *Curr Obes Rep*. 2023;12(4):482-501. doi:10.1007/s13679-023-00526-z
 48. Imamura M, Maeda S. Perspectives on genetic studies of type 2 diabetes from the genome-wide association studies era to precision medicine. *J Diabetes Investig*. 2024;15(4):410-422. doi:10.1111/jdi.14149
 49. Ang MY, Takeuchi F, Kato N. Deciphering the genetic landscape of obesity: a data-driven approach to identifying plausible causal genes and therapeutic targets. *J Hum Genet*. 2023;68(12):823-833. doi:10.1038/s10038-023-01189-3
 50. O'Sullivan JW, Ashley EA, Elliott PM. Polygenic risk scores for the prediction of cardiometabolic disease. *Eur Heart J*. 2023;44(2):89-99. doi:10.1093/eurheartj/ehac648
 51. Wang Y, Tsoo K, Kanai M, Neale BM, Martin AR. Challenges and Opportunities for Developing More Generalizable Polygenic Risk Scores. *Annu Rev Biomed Data Sci*. 2024;46(23). doi:10.1146/annurev-biodatasci-111721
 52. Jansen PR, Vos N, van Uhm J, et al. The utility of obesity polygenic risk scores from research to clinical practice: A review. *Obesity Reviews*. Published online November 1, 2024. doi:10.1111/obr.13810
 53. San-Cristobal R, de Toro-Martín J, Vohl MC. Appraisal of Gene-Environment Interactions in GWAS for Evidence-Based Precision Nutrition Implementation. *Curr Nutr Rep*. 2022;11(4):563-573. doi:10.1007/s13668-022-00430-3
 54. Mehta NH, Huey SL, Kuriyan R, et al. Potential Mechanisms of Precision Nutrition-Based Interventions for Managing Obesity. *Advances in Nutrition*. 2024;15(3). doi:10.1016/j.advnut.2024.100186
 55. Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Orho-Melander M. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(5):1418-1425. doi:10.3945/ajcn.2009.27958
 56. Corella D, Arnett DK, Tucker KL, et al. A High Intake of Saturated Fatty Acids Strengthens the Association between the Fat Mass and Obesity-Associated Gene and BMI. *Journal of Nutrition*. 2011;141(12):2219-2225. doi:10.3945/jn.111.143826
 57. Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: A meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med*. 2011;8(11). doi:10.1371/journal.pmed.1001116
 58. Corella D, Carrasco P, Sorlí J V., et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: A randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3803-3811. doi:10.2337/dc13-0955
 59. Sotos-Prieto M, Smith CE, Lai CQ, Tucker KL, Ordovas JM, Mattei J. Mediterranean Diet Adherence Modulates Anthropometric Measures by TCF7L2 Genotypes among Puerto Rican Adults. *Journal of Nutrition*. 2020;150(1):167-175. doi:10.1093/jn/nxz210
 60. Walsh R, Jurgens SJ, Erdmann J, Bezzina CR. GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Physiol Rev*. 2023;103(3):2039-2055. doi:10.1152/physrev.00024.2022
 61. Benn M, Nordestgaard BG. From genome-wide association studies to Mendelian randomization: Novel opportunities for understanding cardiovascular disease causality, pathogenesis, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res*. 2018;114(9):1192-1208. doi:10.1093/cvr/cvy045



62. Chappell E, Arbour L, Laksman Z. The Inclusion of Underrepresented Populations in Cardiovascular Genetics and Epidemiology. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(2). doi:10.3390/jcdd11020056
63. Phulka JS, Ashraf M, Bajwa BK, Pare G, Laksman Z. Current State and Future of Polygenic Risk Scores in Cardiometabolic Disease: A Scoping Review. *Circ Genom Precis Med.* 2023;16(3):286-313. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003834
64. Patel AP, Khera A V. Advances and Applications of Polygenic Scores for Coronary Artery Disease. 2024;31:54. doi:10.1146/annurev-med-042921
65. Shyong Tai E, Corella D, Demissie S, et al. Nutrient-Gene Interactions Polyunsaturated Fatty Acids Interact with the PPARA-L162V Polymorphism to Affect Plasma Triglyceride and Apolipoprotein C-III Concentrations in the Framingham Heart Study 1.; 2005.
66. Lai CQ, Corella D, Demissie S, et al. Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides, remnant lipoprotein concentrations, and lipoprotein particle size: The framingham heart study. *Circulation.* 2006;113(17):2062-2070. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577296
67. Richardson K, Nettleton JA, Rotllan N, et al. Gain-of-function lipoprotein lipase variant rs13702 modulates lipid traits through disruption of a MicroRNA-410 seed site. *Am J Hum Genet.* 2013;92(1):5-14. doi:10.1016/j.ajhg.2012.10.020
68. Corella D, Sorlí JV, Estruch R, et al. MicroRNA-410 regulated lipoprotein lipase variant rs13702 is associated with stroke incidence and modulated by diet in the randomized controlled PREDIMED trial. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2014;100(2):719-731. doi:10.3945/ajcn.113.076992
69. Ortega-Azorín C, Sorlí J V., Estruch R, et al. Amino acid change in the carbohydrate response element binding protein is associated with lower triglycerides and myocardial infarction incidence depending on level of adherence to the mediterranean diet in the PREDIMED trial. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(1):49-58. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000301
70. Keathley J, Garneau V, Marcil V, et al. Nutrigenetics, omega-3 and plasma lipids/lipoproteins/apo-lipoproteins with evidence evaluation using the GRADE approach: A systematic review. *BMJ Open.* 2022;12(2). doi:10.1136/bmjopen-2021-054417
71. Coltell O, Sorlí JV, Asensio EM, et al. Genome-wide association study for serum omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Exploratory analysis of the sex-specific effects and dietary modulation in mediterranean subjects with metabolic syndrome. *Nutrients.* 2020;12(2). doi:10.3390/nu12020310
72. Novikov VN, Badaeva A V., Danilov AB, Vorobyeva YD. Precision Neuronutrition: Personalized Approaches for Optimizing Brain Health. In: MDPI AG; 2023:20. doi:10.3390/iecn2023-15524
73. Junyi L, Yueyang W, Bin L, et al. Gut Microbiota Mediates Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Unraveling Key Factors and Mechanistic Insights. *Mol Neurobiol.* Published online September 25, 2024.
74. Merlo G, Bachtel G, Sugden SG. Gut microbiota, nutrition, and mental health. *Front Nutr.* 2024;11. doi:10.3389/fnut.2024.1337889
75. D'Amico D, Andreux PA, Valdés P, Singh A, Rinsch C, Auwerx J. Impact of the Natural Compound Urolithin A on Health, Disease, and Aging. *Trends Mol Med.* 2021;27(7):687-699. doi:10.1016/j.molmed.2021.04.009
76. Hou Y, Chu X, Park JH, et al. Urolithin A improves Alzheimer's disease cognition and restores mitophagy and lysosomal functions. *Alzheimer's and Dementia.* 2024;20(6):4212-4233. doi:10.1002/alz.13847
77. Mora I, Arola L, Caimari A, Escoté X, Puiggròs F. Structured Long-Chain Omega-3 Fatty Acids for Improvement of Cognitive Function during Aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7). doi:10.3390/ijms23073472
78. Dighriri IM, Alsubaie AM, Hakami FM, et al. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Brain Functions: A Systematic Review. *Cureus.* Published online October 9, 2022. doi:10.7759/cureus.30091
79. Gao S, Wang T, Han Z, et al. Interpretation of 10 years of Alzheimer's disease genetic findings in

- the perspective of statistical heterogeneity. *Brief Bioinform.* 2024;25(3). doi:10.1093/bib/bbae140
80. Paniri A, Hosseini MM, Akhavan-Niaki H. Alzheimer's Disease-Related Epigenetic Changes: Novel Therapeutic Targets. *MolecularNeurobiology.* 2024;61:1281-1317.
 81. Nota de prensa (viernes, 11 de octubre, 2024): "Arranca desde Madrid el proyecto europeo MENTORING, que busca revolucionar el tratamiento de pacientes con cáncer". IMDEA News. Acceso el 11/11/2024: <https://www.food.imdea.org/blog/arranca-desde-madrid-el-proyecto-europeo-mentoring-que-busca-revolucionar-el-tratamiento-de>
 82. Sanderson SM, Gao X, Dai Z, Locasale JW. Methionine metabolism in health and cancer: a nexus of diet and precision medicine. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(11):625-637. doi:10.1038/s41568-019-0187-8
 83. Yang K, Kar S, Antoniou AC, Pharoah PDP. Polygenic risk scores in cancer. *Nature Reviews in Cancer.* 2023;(23):629-630.
 84. Figueiredo JC, Hsu L, Hutter CM, et al. Genome-Wide Diet-Gene Interaction Analyses for Risk of Colorectal Cancer. *PLoS Genet.* 2014;10(4). doi:10.1371/journal.pgen.1004228
 85. García-García I, Grisotto G, Heini A, et al. Examining nutrition strategies to influence DNA methylation and epigenetic clocks: a systematic review of clinical trials. *Frontiers in Aging.* 2024;5. doi:10.3389/fragi.2024.1417625
 86. Moqri M, Herzog C, Poganik JR, et al. Validation of biomarkers of aging. *Nat Med.* 2024;30(2):360-372. doi:10.1038/s41591-023-02784-9
 87. Tao X, Zhu Z, Wang L, et al. Biomarkers of Aging and Relevant Evaluation Techniques: A Comprehensive Review. *Aging Dis.* 2024;15(3):977-1005. doi:10.14336/AD.2023.00808-1
 88. Topol EJ. The revolution in high-throughput proteomics and AI. *Science (1979).* 2024;385(6716). doi:10.1126/science.ads5749
 89. Abdullah G, Akpan A, Phelan MM, Wright HL. New insights into healthy ageing, inflammaging and frailty using metabolomics. *Frontiers in Aging.* 2024;5. doi:10.3389/fragi.2024.1426436
 90. Duggan MR, Walker KA. Organ-specific aging in the plasma proteome predicts disease. *Trends Mol Med.* 2024;30(5):423-424. doi:10.1016/j.molmed.2024.01.005
 91. De Toro-Martín J, Arsenault B, Després JP, Vohl MC. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2017;9(8):913. doi:10.3390/nu9080913
 92. McCaffery JM, Jablonski KA, Pan Q, et al. Genetic Predictors of Change in Waist Circumference and Waist-to-Hip Ratio With Lifestyle Intervention: The Trans-NIH Consortium for Genetics of Weight Loss Response to Lifestyle Intervention. *Diabetes.* 2022;71(4):669-676. doi:10.2337/db21-0741
 93. González-Peña D, Brennan L. Recent Advances in the Application of Metabolomics for Nutrition and Health. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2019;10(1):479-519. doi:10.1146/annurev-food-032818-121715
 94. Kirk D, Kok E, Tufano M, Tekinerdogan B, Feskens EJM, Camps G. Machine Learning in Nutrition Research. *Advances in Nutrition.* 2022;13(6):2573-2589. doi:10.1093/advances/nmac103
 95. Prentice RL. Intake Biomarkers for Nutrition and Health: Review and Discussion of Methodology Issues. *Metabolites.* 2024;14(5):276. doi:10.3390/metabo14050276
 96. Boushey CJ, Spoden M, Zhu FM, Delp EJ, Kerr DA. New mobile methods for dietary assessment: review of image-assisted and image-based dietary assessment methods. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2017;76(3):283-294. doi:10.1017/S0029665116002913
 97. Konstantakopoulos FS, Georga EI, Fotiadis DI. An Automated Image-Based Dietary Assessment System for Mediterranean Foods. *IEEE Open J Eng Med Biol.* 2023;4:45-54. doi:10.1109/OJEMB.2023.3266135
 98. Predimed Plus. Instituto de Salud Carlos III.
 99. CordioPrev. Come sano y cuida tu corazón.



100. Bermingham KM, Linenberg I, Polidori L, et al. Effects of a personalized nutrition program on cardiometabolic health a randomized controlled trial. *Nat Med.* 2024;30(7):1888-1897.
101. Corella D, Coltell O, Portolés O, et al. A guide to applying the sex-gender perspective to nutritional genomics. *Nutrients.* 2019;11(1). doi:10.3390/nu11010004
102. Tsuo K, Shi Z, Ge T, et al. All of Us diversity and scale improve polygenic prediction contextually with greatest improvements for under-represented populations. Published online August 6, 2024. doi:10.1101/2024.08.06.606846
103. Carja O, Maclsaac JL, Mah SM, et al. Worldwide patterns of human epigenetic variation. *Nat Ecol Evol.* 2017;1(10):1577-1583. doi:10.1038/s41559-017-0299-z
104. Elliott HR, Burrows K, Min JL, et al. Characterisation of ethnic differences in DNA methylation between UK-resident South Asians and Europeans. *Clin Epigenetics.* 2022;14(1):130. doi:10.1186/s13148-022-01351-2
105. Halama A, Zaghlool S, Thareja G, et al. A roadmap to the molecular human linking multiomics with population traits and diabetes subtypes. *Nat Commun.* 2024;15(1):7111. doi:10.1038/s41467-024-51134-x
106. Fraszczyk E, Spijkerman AMW, Zhang Y, et al. Epigenome-wide association study of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of five prospective European cohorts. *Diabetologia.* 2022;65(5):763-776. doi:10.1007/s00125-022-05652-2
107. Schweickart A, Chetnik K, Batra R, et al. AutoFocus: a hierarchical framework to explore multi-omic disease associations spanning multiple scales of biomolecular interaction. *Commun Biol.* 2024;7(1):1094. doi:10.1038/s42003-024-06724-2
108. Vitorino R. Transforming Clinical Research: The Power of High-Throughput Omics Integration. *Proteomes.* 2024;12(3):25. doi:10.3390/proteomes12030025
109. Li W, Shao C, Zhou H, et al. Multi-omics research strategies in ischemic stroke: A multidimensional perspective. *Ageing Res Rev.* 2022;81:101730. doi:10.1016/j.arr.2022.101730
110. Theodorakis N, Feretzakis G, Tzelves L, et al. Integrating Machine Learning with Multi-Omics Technologies in Geroscience: Towards Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2024;14(9):931. doi:10.3390/jpm14090931
111. Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications. *Eur Heart J.* 2023;44(47):4913-4924. doi:10.1093/eurheartj/ehad736
112. Benn M, Nordestgaard BG. From genome-wide association studies to Mendelian randomization: novel opportunities for understanding cardiovascular disease causality, pathogenesis, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res.* Published online February 19, 2018. doi:10.1093/cvr/cvy045
113. Richmond RC, Davey Smith G. Mendelian Randomization: Concepts and Scope. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2022;12(1):a040501. doi:10.1101/cshperspect.a040501
114. Khera A V., Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(24):2349-2358. doi:10.1056/NEJMoa1605086
115. Corella D, Ortega-Azorín C, Sorlí J V., et al. Statistical and Biological Gene-Lifestyle Interactions of MC4R and FTO with Diet and Physical Activity on Obesity: New Effects on Alcohol Consumption. *PLoS One.* 2012;7(12):e52344. doi:10.1371/journal.pone.0052344



Informe Anticipando **Microbioma**



Informe Anticipando **Medicina Preventiva Personalizada**



Informe Anticipando **Biología de sistemas**

2018



Informe Anticipando **Bioimpresión**



Informe Anticipando **Los datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión**



Informe Anticipando **Ciencias ómicas**

2019



Informe Anticipando **Terapias Avanzadas: Terapia celular y Terapia Génica**



Informe Anticipando **Inteligencia Artificial: retos éticos y legales**



Informe Anticipando **Exposoma**

2020



Informe Anticipando **Farmacogenómica: el camino hacia la personalización del tratamiento**



Informe Anticipando **Nanomedicina**



Informe Anticipando **Epigenómica**

2021



Informe Anticipando **Nucleoma 4D**



Informe Anticipando **Radiómica**



Informe Anticipando **Predicción de riesgo de enfermedad en poblaciones en la era de la Medicina Personalizada de Precisión**

2022



Informe Anticipando
Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en Medicina Personalizada de Precisión



Informe Anticipando
Vacunas de Precisión



Informe Anticipando
Investigación Farmacológica en la era de la Medicina Personalizada de Precisión

2023



Informe Anticipando
Fenotipado de Precisión



Informe Anticipando
Tecnologías cuánticas en la medicina del futuro



Informe Anticipando
Nutrición de Precisión

2024



