

Serie de Talleres del Nestlé Nutrition Institute | Vol. 84

Biomarcadores nutricionales de nueva generación para guiar un mejor cuidado de la salud

Nestlé
Nutrition Institute

Serie de Talleres del Nestlé Nutrition Institute | Vol. 84

Biomarcadores nutricionales de nueva generación para guiar un mejor cuidado de la salud

Lausanne, Septiembre 23-25, 2014

Editores

Emmanuel E. Baetge

Anil Dhawan

Andrew M. Prentice

Nestlé
Nutrition Institute

Contenido

iv Prefacio

1 Estrategias nutricionales a nivel de sistemas para definir fenotipos resultado de interacciones complejas entre genes y entorno

Jim Kaput

3 Aplicaciones de los biomarcadores nutricionales en el ámbito de la salud global

Andrew M. Prentice

5 Biomarcadores de nueva generación para salud

Ben van Ommen y Suzan Wopereis

7 Bioinformática: nuevos conocimientos sobre la información genómica

Robert E.W. Hancock

8 Biomarcadores de hepatopatía pediátrica

Eirini Kyrana, Emer Fitzpatrick y Anil Dhawan

10 Biomarcadores de nueva generación para el estado del hierro

Hal Drakesmith

13 La búsqueda de biomarcadores de evolución a largo plazo después del nacimiento pretérmino

James R.C. Parkinson, Matthew J. Hyde y Neena Modi

16 Más allá del colesterol – nuevos biomarcadores cardiovasculares

Harald Mangge

18 Medicina estratificada: maximización del beneficio clínico mediante una atención de salud dirigida por biomarcadores

Sharat Singh

19 El microbioma intestinal, su metaboloma y su relación con la salud y la enfermedad

Gary D. Wu

21 El desafío científico de expandir las fronteras de la nutrición

Serge Rezzi, Soren Solari, Nicolas Bouche y Emmanuel E. Baetge

23 Lista de oradores

Prefacio

Los biomarcadores son la columna vertebral de nuestra toma de decisiones médicas diaria. Indican la disfunción de los sistemas orgánicos y la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Sin embargo, sólo en unas cuantas áreas relacionadas con la nutrición y el metabolismo humanos, los biomarcadores tienen un papel importante al predecir la salud y la evolución funcional, y se utilizan de manera rutinaria en la práctica clínica. Los parámetros que indican el estado/metabolismo lipídico para pronosticar el riesgo cardiovascular y la eficacia a largo plazo de las intervenciones dirigidas se han incluido en el manejo rutinario del paciente durante largo tiempo. Los biomarcadores del estado lipídico también han revelado las limitaciones de nuestras estrategias intervencionistas nutricionales actuales. La deficiencia y la sobrecarga de hierro se consiguen diagnosticar y manejar con precisión mediante biomarcadores, y en fecha reciente se ha demostrado que el mejor “biomarcador” para guiar el tratamiento puede ser el “determinante” fisiológico de la utilización de hierro (hepcidina). Es interesante que, más allá de las “cuatro grandes” deficiencias nutricionales globales (vitamina A, zinc, yodo y hierro), las cuales se relacionan con morbilidad significativa en humanos, tres aún no logran diagnosticarse con precisión mediante biomarcadores (bioquímicos). Por lo tanto, las estrategias intervencionistas están dirigidas en gran medida a nivel poblacional y los biomarcadores tienen un papel limitado en la investigación y la toma de decisiones. Los biomarcadores nutricionales pediátricos satisfactorios para la evolución deben ser predictivos de la salud funcional ulterior y permanecer estables (idealmente) durante el periodo de la infancia a la niñez y la etapa adulta. A la fecha, los biomarcadores tradicionales como la antropometría y la presión sanguínea son los índices que satisfacen mejor dichos criterios. Son importantes para vigilar la salud a largo plazo de los niños con bajo peso al nacer en términos de desnutrición u obesidad.

Los nuevos biomarcadores desarrollados hace poco gracias a tecnologías de alto rendimiento en metabolómica, proteómica y genómica indican que los individuos presentan diferencias genéticas y bioquímicas. Nuestro epigenoma y metaboloma llegan a tener influencia de la dieta, el estilo de vida y los factores ambientales, que contribuyen a la heterogeneidad observada en los humanos. Por ello, los factores de riesgo determinados para las poblaciones no pueden aplicarse al individuo: se ha aceptado la “variabilidad individual”. Los nuevos biomarcadores desarrollados para indicar los riesgos o beneficios individuales deben tomar en cuenta la complejidad de los alimentos, el estilo de vida y los procesos metabólicos que contribuyen a la salud o la enfermedad, y son desafíos significativos para personalizar la asesoría dietética en individuos sanos o enfermos.

El 84° taller del Nestlé Nutrition Institute se enfocó en los valores y limitaciones de los biomarcadores nutricionales tradicionales y las oportunidades para nuevos biomarcadores. Nestlé Nutrition Institute agradece a los tres moderadores, Dr. *Emmanuel E. Baetge* (Suiza), Prof. *Anil Dhawan* (RU) y Prof. *Andrew M. Prentice* (RU) por su programa desafiante e interesante, al igual que a todos los oradores por sus contribuciones significativas. También desea agradecer al Nestlé Health Science Institute y al Nestlé Research Center por su cooperación y apoyo.

Prof. Ferdinand Haschke
Miembro del Consejo
Nestlé Nutrition Institute
Vevey, Suiza

Dra. Natalia Wagemans
Directora general
Nestlé Nutrition Institute
Vevey, Suiza

Estrategias nutricionales a nivel de sistemas para definir fenotipos resultado de interacciones complejas entre genes y entorno

Jim Kaput

La era del genoma de la biología moderna ha producido datos que confirman el conocimiento antiguo de que los individuos son genética y bioquímicamente diferentes. Debido a que un organismo y su genoma interactúan con los factores ambientales, los individuos en una población muestran variación fenotípica debido a que cada genotipo resulta afectado de modo distinto por la dieta, el estilo de vida y las condiciones ecológicas locales. Los datos recientes de la investigación genómica sugieren que cada persona difiere de las demás y los genomas de referencia en cerca de 3.5 millones de polimorfismos de nucleótido único, casi 1 000 variantes de gran número de copias, y grandes cantidades de inserciones y deleciones. También se han demostrado distintos grados de metilación del DNA y, por ello, de la regulación epigenética. La variación en la estructura (epi)genética puede expresarse a sí misma en la variación de la abundancia de RNA y, por lo tanto, de los niveles de proteínas y enzimas. A esta complejidad se agrega el hecho de que la variabilidad fisiológica recibe influencia del microbioma humano, la combinación de todos los microorganismos que residen en la piel, la saliva, la mucosa oral, las conjuntivas, el tracto gastrointestinal y la vagina. Cada uno de estos factores por sí mismo o de manera combinada podría alterar el nivel de un biomarcador que se utiliza para diagnosticar salud o enfermedad.

La heterogeneidad entre individuos desafía la capacidad para identificar los factores ambientales benéficos o riesgosos para mantener o disminuir (respectivamente) la salud. Los experimentos humanos del siglo xx, y en particular los estudios controlados de asignación aleatoria (RCT), se diseñaron para determinar la diferencia entre grupos de individuos. Esta estrategia fue necesaria en la era pregenómica debido a la limitación de las herramientas metodológicas para analizar la variación humana a nivel genético o fisiológico. El resultado estadístico de los estudios RCT es el riesgo atribuible a la población (PAR) definido como la cantidad (o proporción) de casos que no ocurrirían en una población si se eliminara el factor¹ —no son factores de riesgo individuales.

Mientras que los PAR son aplicables para tamaños de efecto grandes y factores externos (p. ej., patógenos y mutágenos), la utilidad de los PAR se limita a guiar la política pública debido a la heterogeneidad de las fisiologías en las poblaciones humanas.

Los practicantes médicos y profesionales de la salud tratan individuos, no grupos poblacionales.² Guyatt *et al.*,³ se encuentran entre los primeros en promover y desarrollar los métodos de análisis y agregación n-de-1. En fecha más reciente, el grupo al que pertenece el autor⁴ y otros⁵ han comenzado a utilizar los métodos de análisis y agregación n-de-1. El concepto de los estudios n-de-1 es que cada persona funciona de acuerdo con su propio control. Por lo general, las valoraciones fisiológicas se realizan antes y después de un tratamiento o intervención. Los resultados de cada estudio (de un individuo) pueden agregarse para análisis estadístico. Por ejemplo, el grupo del autor agregó los resultados de los datos obtenidos en la homeostasis para analizar las diferencias promedio de grupo entre hombres y mujeres,⁶ pero también encontró que cada individuo varía en cuanto a nivel de micronutrientes. Esta variación podría utilizarse para relacionar patrones de cifras de proteínas plasmáticas y variaciones en la estructura genética.⁷

El desarrollo de factores individuales de riesgo o beneficio a la luz de la diversidad genética de las poblaciones humanas, la complejidad de los alimentos, la cultura y el estilo de vida, y la variedad de procesos metabólicos requiere una estrategia de nutrición por sistemas para comprender la complejidad de las interacciones entre genes y ambiente, diseños de estudios n-de-1 para determinar las respuestas individuales, e investigación participativa basada en la comunidad para traducir los resultados a fin de lograr mejorar la salud individual y pública.

Referencias

- 1 Rockhill B, Newman B, Weinberg C: Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998;88:15–19.
- 2 Editorial: Disposition to obesity. *Br Med J* 1964;ii:1543–1544.
- 3 Guyatt G, Sackett D, Adachi J, et al: A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ* 1988;139:497–503.
- 4 Kaput J, Morine M: Discovery-based nutritional systems biology: developing N-of-1 nutrigenomic research. *Int J Vitam Nutr Res* 2012;82:333–341.
- 5 Nikles J, Mitchell GK, Schluter P, et al: Aggregating single patient (n-of-1) trials in populations where recruitment and retention was difficult: the case of palliative care. *J Clin Epidemiol* 2011;64:471–480.
- 6 Monteiro JP, Wise C, Morine MJ, et al: Methylation potential associated with diet, genotype, protein, and metabolite levels in the Delta Obesity Vitamin Study. *Genes Nutr* 2014;9:403.
- 7 Morine M, Monteiro J, Wise C, et al: Genetic associations with micronutrient levels identified in immune and gastrointestinal networks. *Genes Nutr* 2014;9:408.

Aplicaciones de los biomarcadores nutricionales en el ámbito de la salud global

Andrew M. Prentice

La carga de las deficiencias de micronutrientes en la salud pública global se concentra dentro de las poblaciones mundiales más precarias ahora confinadas en gran medida al África subsahariana y el sur de Asia. En estas regiones existen múltiples aplicaciones para los biomarcadores del estado nutricional que varían desde el diagnóstico clínico individual, a través del tamizaje de grupos para dirigir intervenciones, hasta la vigilancia de la población.

El tamizaje para la suficiencia nutricional bruta del suministro energético-proteico tiende a enfocarse aún en indicadores antropométricos simples que valoran el desmedro (puntuación *z* de talla-para-edad), el peso bajo (puntuación *z* de peso-para-edad) y la emaciación (puntuación *z* de peso-para-talla), y la circunferencia de la región media del brazo. La valoración del estado proteico aún se basa en indicadores brutos basados en las concentraciones de proteína plasmática (p. ej., albúmina), que son insensibles a todas excepto a la deficiencia proteica gruesa. En estos aspectos, ha habido poco movimiento notable hacia índices de nueva generación del estado nutricional. Una excepción es el uso de herramientas no invasivas para determinar la composición corporal, que es crucial para la valoración de la grasa corporal, el tejido magro y la masa muscular, siendo la valoración por bioimpedancia el único método práctico para las clínicas de pocos ingresos o aplicaciones de campo.

La evaluación del estado de micronutrientes aún es un desafío importante con pocos avances significativos que han sido validados de modo adecuado en años recientes. Los desafíos son variados. Primero, los micronutrientes pueden dividirse en micronutrientes tipo 1 y tipo 2.¹ Para los micronutrientes tipo 1, la categoría que incluye todas las vitaminas y la mayoría de los minerales, el crecimiento físico continúa a pesar de la deficiencia y por ello se depletan las cifras tisulares y, en la deficiencia extrema, los signos clínicos característicos se tornan visibles. No obstante, éstos sólo emergen cuando hay un grado extremo de deficiencia. Para los micronutrientes tipo 2 (p. ej., zinc y proteína), el crecimiento desacelera con rapidez y por lo tanto los valores tisulares tienden a mantenerse; esto hace que la detección de la

deficiencia se torne desafiante. Segundo, para una gran cantidad de nutrientes, las concentraciones en sangre (el tejido habitual para biopsia) se mantienen en homeostasis por las reservas en el hígado u otros tejidos. De manera que, medir las cifras circulantes de vitamina A, por ejemplo, brinda sólo una medida bruta del estado del nutriente y es más útil a nivel poblacional que individual. La dosis-respuesta relativa modificada es un ejemplo de una prueba innovadora que busca superar este problema. Tercero, los valores circulantes de numerosos nutrientes se altera profundamente por la inflamación, lo que origina desafíos sobre cómo corregir estos efectos, en especial en casos de pocos ingresos donde las infecciones son comunes. Dichos problemas sobre la validez de los biomarcadores existentes para un estado crean complicaciones respecto al desarrollo de nuevos estudios; principalmente, no hay un estándar de oro contra el cual referenciar las nuevas técnicas.

Sería ideal que los biomarcadores de nueva generación se basen en pruebas funcionales. Algunos de estos estudios ya existen; por ejemplo, la prueba de coeficiente de activación de la glutatión reductasa eritrocitaria evalúa la saturación porcentual de glutatión reductasa eritrocitaria con su cofactor derivado de riboflavina, flavina adenina dinucleótido. Se ha demostrado que ésta tiene una correlación fuerte con las actividades de otras flavoenzimas en otros tejidos, lo que brinda una evaluación completa del estado. Se cuenta con algunos otros ejemplos de dichos indicadores funcionales, pero se requieren otros. Parece que el descubrimiento de la hormona reguladora de hierro hepcidina promueve un avance a favor de valorar el estado del hierro; en consecuencia, se asignó un capítulo completo a la hepcidina en este taller.² El paso siguiente será desarrollar un diagnóstico portátil que podría indicar un estado “listo y seguro para recibir hierro”.

Los programas BOND (Biomarkers of Nutrition for Development)³ e INSPIRE (Inflammation and Nutritional Science for Programs/Policies and Interpretation of Research Evidence)⁴ patrocinados por Gates Foundation/NIH brindan excelentes recursos que describen la gama de biomarcadores disponibles o en desarrollo en la actualidad.

Referencias

- 1 Golden MH: Specific deficiencies versus growth failure: type I and type II nutrients. *SCN News* 1995;12:10–14.
- 2 Drakesmith H: Next-generation biomarkers for iron status; in Baetge EE, Dhawan A, Prentice AM (eds): *Next-Generation Nutritional Biomarkers to Guide Better Health*. Nestlé Nutr Workshop Ser. Basel, Karger, 2016, vol 84, in press.
- 3 Raiten DJ, Namaste S, Brabin B, et al: Executive summary – biomarkers of nutrition for development: building a consensus. *Am J Clin Nutr* 2011;94:633S–650S.
- 4 Raiten DJ, Ashour FAS, Ross CA, et al: *Inflammation and Nutritional Science for Programs/Policies*.

Biomarcadores de nueva generación para salud

Ben van Ommen y Suzan Wopereis

El cuidado de la salud no se enfoca en realidad en mantener una salud óptima, sino en curar enfermedades. Se ha desarrollado un gran repertorio de herramientas, tecnologías y tratamientos para este propósito, que convierte al cuidado de las enfermedades en una empresa que puede tornarse muy costosa. Además, dentro de la atención a la salud, los ciudadanos se convierten en pacientes en el sentido literal de la palabra: sometidos con paciencia a tratamientos en lugar de tener un papel activo en su propia salud. Esto debe cambiar y, en teoría, debería ser simple, ya que se obtendría un beneficio inmenso de salud si cada persona ingiriera una dieta adecuada a lo largo de la vida: se lograría reducir la obesidad (95%), la diabetes tipo 2 (80%), las enfermedades cardiovasculares (40%) y los cánceres (50%). Los biomarcadores deben servir para dos objetivos cruciales: informar acerca de la mejora o mantenimiento de la salud, en vez de la progresión de la enfermedad, y empoderar al individuo para lograrlo.

La salud humana se basa en una red compleja de interacciones entre rutas, mecanismos, procesos y órganos. Muchos de estos procesos tienen una función en un ambiente que cambia de modo continuo (p. ej., dieta, infecciones, estrés, temperatura y ejercicio) y por ello luchan por mantener la homeostasis interna al adaptarse a estos cambios. Esto se denomina flexibilidad fenotípica; el inicio de la enfermedad ocurre cuando y donde estos procesos adaptativos fallan. Es importante señalar que la dieta tiene tanto un papel positivo como uno negativo. Numerosos nutrientes funcionan de modo específico para optimizar estos “procesos flexibles” (Fig. 1). Inclusive, el exceso calórico prolongado y una dieta desequilibrada (“hambre oculta”) causan pérdida de la flexibilidad y procesos de adaptación a largo plazo con consecuencias negativas para la salud.

Debido a una amplia variedad de razones (p. ej., los factores genéticos y epigenéticos, la exposición, la dieta, el estrés y el ejercicio), los individuos difieren en su “cableado” de flexibilidad fenotípica, reaccionan diferente ante los factores estresantes agudos y crónicos, y desarrollan una trayectoria personal de salud y enfermedad metabólica-inflamatoria. De modo que el diagnóstico personalizado del sistema de flexibilidad fenotípica debe revelar los “puntos débiles” en esta red de flexibilidad. Para una persona, esto puede reflejarse en un almacenamiento alterado de triglicéridos en el tejido adiposo

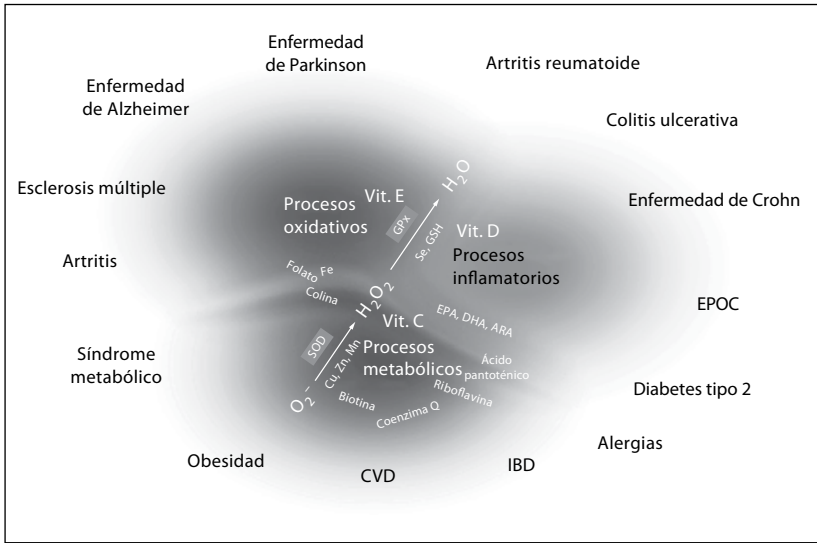


Fig. 1. Numerosas enfermedades (el círculo externo) tienen un “componente relacionado con el estilo de vida”, aunque los mecanismos para la progresión de la enfermedad son esencialmente diferentes de los procesos que mantienen una salud óptima. Aquí se describen tres procesos cruciales: la capacidad para mantener la flexibilidad en el estrés metabólico, oxidativo e inflamatorio. La flexibilidad en este contexto se describe como la capacidad para contener las reacciones de respuesta al estrés dentro de “límites saludables” (tanto en amplitud como en tiempo) y, por lo tanto, la capacidad para mantener la homeostasis óptima. Es interesante que numerosos nutrientes esenciales funcionan en esta área. CVD = enfermedad cardiovascular; IBD = enfermedad inflamatoria intestinal; IR = resistencia a la insulina; SOD = superóxido dismutasa; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

que provoca hígado graso, mientras que para otra tal vez sea la excreción alterada de partículas VLDL a partir del hígado debido a la poca cantidad de colina lo que produce hígado graso. Una tercera persona tenderá a acumular grasa hepática debido al decremento de carnitina, que causa oxidación inadecuada de ácidos grasos, por ejemplo. Cada uno de estos procesos requiere de un diagnóstico y de una terapia específica basada en la dieta.

De manera ideal, este tipo de biomarcador de flexibilidad fenotípica se manifiesta en dos dimensiones. Primero, de un solo proceso al sistema completo de flexibilidad (“biomarcador de flexibilidad de sistemas”) y segundo, a lo largo de la línea temporal de la trayectoria de salud del individuo, construyendo una biografía de la flexibilidad fenotípica, un “biopasaporte”. Este biopasaporte es el punto inicial ideal para el diseño tanto de estrategias de optimización de la salud personal (basadas en alimentos) como de estrategias de autofortalecimiento.

Bioinformática: nuevos conocimientos sobre la información genómica

Robert E.W. Hancock

En tanto los métodos científicos han dominado las estrategias de investigación en biología durante las últimas décadas, se ha reconocido cada vez más que la complejidad de los sistemas biológicos debe abordarse por medio de una estrategia diferente, principalmente mediante una investigación sin sesgos que implique la recolección de grandes cantidades de información de genoma amplio. Para permitir el análisis de esta información, este y otros grupos han desarrollado una variedad de herramientas computacionales que permiten a los profesionales en bioinformática y a los biólogos de laboratorio extraer nuevos patrones de datos a partir de estos resultados y generar nueva información biológica mientras se generan nuevas hipótesis para probar en el laboratorio. Se cuenta con dos tipos de herramientas críticas, las bases de datos para recopilar toda la información sobre biomoléculas, en especial las interacciones, y las herramientas que reconocen la información con (p. ej., el análisis de rutas u ontología génica) o sin supervisión (agrupación sin jerarquías y análisis de redes). El grupo al que pertenece el autor desarrolló algunas nuevas herramientas y las utilizó para obtener nuevas ideas en el área general de las infecciones y la inmunidad innata/inflamación. En particular, dichos análisis permiten la formulación de nuevas hipótesis sobre los mecanismos relacionados con enfermedades y los mecanismos de acción de las intervenciones inmunomoduladoras (entre otras), la definición de biomarcadores/diagnósticos basados en los mecanismos, y nuevas intervenciones prospectivas basadas en nuevos propósitos para los fármacos existentes.

Biomarcadores de hepatopatía pediátrica

Eirini Kyrana, Emer Fitzpatrick y Anil Dhawan

Los biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y monitoreo del tratamiento se han convertido en parte integral del manejo moderno de las enfermedades crónicas en humanos. El hígado es el único órgano sólido que tiene un potencial regenerativo inherente dependiendo de la gravedad y naturaleza de la lesión. La cronicidad es una historia natural común que evoluciona a la insuficiencia hepática en la mayoría de las hepatopatías sin tratamiento. La lesión del hígado provoca muerte celular seguida de fibrosis y complicaciones como falla sintética y de la desintoxicación, y la secuela de hipertensión portal. Los biomarcadores en varios líquidos corporales continúan en evaluación y uso en la práctica clínica. Las pruebas estándar de función o disfunción hepática, principalmente albúmina, tiempo de protrombina y enzimas hepáticas, son las más utilizadas pero son inespecíficas. Además de la imagenología repetida, la biopsia hepática continúa como el estándar de oro para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática, que además de ser invasiva y costosa, es difícil de repetir de modo seriado. Se ha logrado un gran progreso para valorar el daño celular hepático y sus mecanismos (apoptóticos o necróticos) mediante biomarcadores séricos como la citoqueratina (CK)-18 y sus fracciones. Los fragmentos de CK-18 y la razón M30:M65 ayudan a diferenciar entre la muerte celular apoptótica y necrótica. Se ha demostrado que las concentraciones de CK-18 diferencian entre pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica, y tienen una relación con la fibrosis (no con la esteatosis) en pacientes con hepatitis C crónica. Es usual que la inflamación sea un componente esencial de la hepatopatía aguda y crónica. Los mediadores de la inflamación como las quimiocinas son proteínas pequeñas divididas en cuatro familias (CC, CXC, CX3C y C). Las células de Kupffer activadas secretan interleucina (IL)-1 β y quimiocinas CXC, que atraen neutrófilos que liberan ROS y proteasas, además de inducir necrosis hepática. Algunos de estos mediadores de la inflamación se utilizan cada vez más como biomarcadores pronósticos en el manejo de la enfermedad hepática. La fibrosis es la secuela de la muerte de las células hepáticas. La activación de las células estrelladas hepáticas es fundamental en el desarrollo de la fibrosis. Una vez más, la ruta CCL2/CCR2 está implicada en el desarrollo de la fibrosis.

CCL5 es otra ruta de quimiocinas importante involucrada en la fibrosis hepática, así como las quimiocinas inducidas por interferón- γ CXCL9, CXCL10 y CXCL. Otras citocinas importantes vinculadas con el desarrollo de fibrosis hepática son TGF- β 1 y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, los cuales estimulan la proliferación de las células estrelladas hepáticas. La identificación de péptidos procolágena en el suero ha funcionado como biomarcador de fibrosis. Dichos péptidos son el péptido procolágena tipo I carboxiterminal, el péptido procolágena tipo III aminoterminal, la colágena sérica tipo IV, la laminina, el ácido hialurónico y YKL-40. Estos biomarcadores se han utilizado con parámetros clínicos para formar varias fórmulas o índices a fin de predecir la gravedad de la fibrosis en varias enfermedades (p. ej., hepatitis C crónica, NAFLD y atresia biliar) con éxito variable.

El cáncer hepático es una de las complicaciones temidas de la hepatopatía crónica, y estos pacientes están en riesgo de desarrollar neoplasia maligna durante la evolución de la enfermedad. La detección temprana es importante, ya que el cáncer avanzado descartaría el trasplante hepático. El biomarcador clásico de las neoplasias malignas hepáticas es la α -fetoproteína, aunque no es específica de tumores hepáticos, ya que llega a aumentar en la hepatitis crónica y la cirrosis. Otros biomarcadores séricos que es posible utilizar en conjunción con la α -fetoproteína son la des- γ -carboxiprotrombina y la proteína de Golgi 73. También se han detectado citocinas incrementadas, p. ej., IL-6, IL-8 e IL-10. Se han descrito varios perfiles de microRNA que pueden detectar la presencia de carcinoma hepatocelular en un antecedente de hepatopatía crónica.

Biomarcadores de nueva generación para el estado del hierro

Hal Drakesmith

La importancia de medir el estado del hierro y las estrategias actuales

La deficiencia de hierro es una causa importante de anemia alrededor del mundo y tiene impacto en el desarrollo del niño, la evolución del embarazo,¹ así como en la nefropatía, la medicina de trasplantes y la insuficiencia cardiaca. La terapia con hierro (en forma de tabletas, múltiples polvos de micronutrientes, fortificaciones alimenticias y preparaciones intravenosas) logra mejorar el estado del hierro, pero se reconoce que tiene riesgos potenciales, como la promoción de infecciones, la desestabilización deletérea de la microbiota intestinal y el posible aumento de la probabilidad de rechazo del trasplante.² Por lo tanto, es importante valorar el estado del hierro de individuos y poblaciones para contar con una terapia de hierro dirigida de modo adecuado a fin de maximizar la eficacia y reducir los eventos adversos indeseables. Los índices actuales utilizados para diagnosticar la deficiencia de hierro (como la ferritina en suero, la saturación de transferrina, el receptor sérico de transferrina y la protoporfirina zinc) tienen ciertas limitaciones: primero, están comprometidos por la presencia de otras comorbilidades comunes (en especial la inflamación); segundo, como pruebas, pueden carecer de estandarización o no realizarse de modo adecuado y, tercero, y en mi punto de vista de mayor importancia, no reportan con precisión la capacidad para responder a la terapia con hierro, probablemente debido a que no son medidas directas de los procesos reguladores sistémicos del hierro.

Hepcidina – papel y regulación en la homeostasis del hierro

El controlador maestro del equilibrio sistémico del hierro es la hormona peptídica hepcidina secretada por el hígado.³ La hepcidina inhibe la absorción de hierro de la dieta y previene el reciclado del hierro por los macrófagos; de esta manera, la hepcidina determina tanto la cantidad de hierro en el organismo como su distribución en los tejidos. Las concentra-

Cuadro 1. Equivalencia de los índices utilizados para valorar el estado del hierro y los reguladores moleculares conocidos de hepcidina

Reguladores moleculares de la síntesis de hepcidina		Biomarcadores usados para valorar el estado del hierro	
Señal que regula hepcidina (dirección de la regulación)	¿De dónde deriva la señal?	Índice del estado del hierro	¿Qué representa el índice?
Señalización BMP6/ SMAD (↑)	Reservas hepáticas de hierro	Ferritina sérica	Reservas de hierro (en su mayoría en el hígado)
Señalización HFE/ TFR2, SMAD (↑)	Hierro disponible en sangre	Saturación de transferrina	Hierro disponible en sangre
Señalización IL-6/ STA3 (↑)	Inflamación	Proteína C reactiva	Inflamación
Eritroferrona (↓)	Señalización de eritropoyetina en la médula ósea después de pérdida de sangre o en talasemia	Receptor soluble de transferrina Protoporfirina zinc	Demanda de hierro en la médula ósea Ausencia de hierro disponible para su incorporación al hem

La hepcidina presenta regulación ascendente por el hierro: tanto por el hierro en el hígado, el cual desencadena la transcripción de hepcidina mediante la señalización de la proteína morfogenética ósea 6 (BMP6) y SMAD, como por el hierro en suero unido a transferrina, de nuevo a través de los factores de transcripción SMAD, pero que también requieren HFE y TFR2. La inflamación estimula la síntesis de hepcidina a través de las citocinas, en especial IL-6 (aunque IL-22 y el interferón tipo I pueden contribuir), y el factor de transcripción STAT3. La demanda de hierro por la médula ósea se comunica al hígado a través de la hormona secretada por los eritroblastos, eritroferrona, la cual provoca supresión de hepcidina. Los índices del estado del hierro utilizados con frecuencia (p. ej., proteína C reactiva, que se utiliza para evaluar la inflamación pero influye sobre la interpretación de las concentraciones séricas de ferritina) muestran una relación muy estrecha con los factores conocidos que controlan la hepcidina, por lo que los intentos por determinar el estado del hierro mediante una combinación de estos índices podrían interpretarse como medidas del equilibrio de la regulación de hepcidina.

ciones altas de hepcidina disminuyen la cantidad de hierro en el suero y restringen la eritropoyesis; las cifras bajas de hepcidina permiten la absorción de la dieta y facilitan la liberación de hierro de las reservas tisulares. La regulación de la expresión de hepcidina está controlada por tres demandas principales en competencia: (i) el hierro en el suero o en el hígado activan la hepcidina para prevenir la absorción y mantener la homeostasis; (ii) la infección e inflamación activan la hepcidina para que así los microbios queden privados del hierro que necesitan para desarrollarse, y (iii) la pérdida de sangre causa supresión profunda de hepcidina, con el fin de maximizar la disponibilidad de hierro para el reemplazo eritrocitario. Estas tres señales

llegan al promotor del gen de hepcidina en los hepatocitos; el equilibrio entre las señales controla la transcripción y síntesis de hepcidina, lo cual determina el tráfico del hierro sistémico.

Hepcidina – un biomarcador de nueva generación para guiar la terapia con hierro

Los índices para el estado del hierro han evolucionado para incorporar el efecto de la inflamación (p. ej., al ajustar puntos de corte para ferritina sérica si se detecta proteína C reactiva) y para reflejar la demanda de la médula ósea (razón logarítmica de ferritina/receptor de transferrina), pero estos componentes ya están integrados a la regulación de hepcidina. *En otras palabras, determinar el estado del hierro ha sido un ejercicio empírico y difícil que ha intentado equilibrar de modo inconsciente las señales que ahora sabemos controlan la síntesis de hepcidina* (Cuadro 1). Sin embargo, la hepcidina también tiene la ventaja significativa de que es una valoración directa de la capacidad de un individuo de absorber con eficiencia el hierro oral y transportarlo a la médula ósea.⁴ La hepcidina no es un biomarcador de la deficiencia de hierro por sí sola, sino de la necesidad de hierro y la capacidad para utilizarlo si se administra. Los individuos que cuentan con una reserva completa de hierro o presentan inflamación tendrán cifras elevadas de hepcidina y es probable que respondan poco al hierro. La hepcidina puede ser útil para clasificar situaciones como casos que responden o no al hierro; el grupo del autor fue capaz de apoyar este concepto en un estudio grande de cohorte en niños africanos.⁵ Se requiere una gran cantidad de trabajo para establecer a la hepcidina como un biomarcador para la terapia con hierro en la gama completa de condiciones distintas en las que el hierro tiene beneficios potenciales (que incluyen anemia, cardiopatía y medicina renal) pero, en la actualidad, tanto la teoría como los datos disponibles justifican mayor investigación.

Referencias

- 1 Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, et al: Control of iron deficiency anemia in low and middle-income countries. *Blood* 2013;121:2607–2617.
- 2 Schaefer B, Effenberger M, Zoller H: Iron metabolism in transplantation. *Transpl Int* 2014;27:1109–1117.
- 3 Ganz T: Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013;93:1721–1741.
- 4 Prentice AM, Doherty CP, Abrams SA, et al: Hepcidin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children. *Blood* 2012;119:1922–1928.
- 5 Pasricha SR, Atkinson SH, Armitage AE, et al: Expression of the iron hormone hepcidin distinguishes different types of anemia in African children. *Sci Transl Med* 2014; 6: 235re3.

La búsqueda de biomarcadores de evolución a largo plazo después del nacimiento pretérmino

James R.C. Parkinson, Matthew J. Hyde y Neena Modi

Un bebé nacido antes de las 37 semanas de gestación experimenta un periodo posnatal temprano, que corresponde al tercer trimestre del embarazo, en condiciones considerablemente diferentes a aquellas que hubiera vivido dentro del útero. Estas exposiciones, en un periodo de rápido desarrollo, tienen un potencial considerable de alterar la trayectoria de susceptibilidad a enfermedades a lo largo de la vida. La tasa de nacimientos pretérmino se ha incrementado a nivel global y ahora se reconoce que es un problema de salud internacional serio. Cerca de 6 a 12% de los nacimientos en los países de altos ingresos son pretérmino, y la Organización Mundial de la Salud lista 11 países con una tasa en exceso de 15%.¹ En el Reino Unido (RU), alrededor de 70 000 bebés nacen antes de las 37 semanas de gestación por año, y cerca

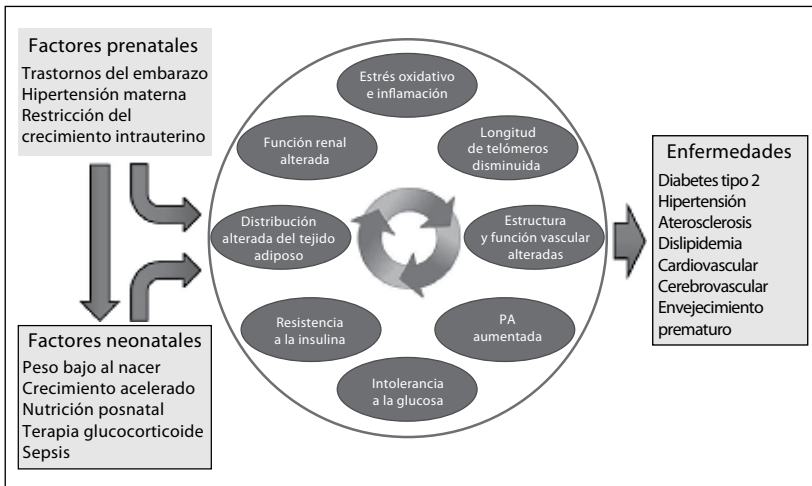


Fig. 1. El fenotipo pretérmino.

Cuadro 1. Conocimiento actual: el fenotipo de lactantes y adultos nacidos pretérmino en comparación con los de término

	Lactantes pretérmino a término vs. lactantes de término	Adultos jóvenes nacidos pretérmino vs. de término
Antropometría		
Talla, peso e IMC	Reducidos	Reducidos/sin diferencias
Razón cintura/cadera	N/A	Aumentada
Síndrome metabólico		
PA	Aumentada	Aumentada
Glucosa en sangre	Aumentada	Sin diferencias
Sensibilidad a insulina	Reducida/sin diferencias	Reducida/sin diferencias
Lípidos hepáticos	Aumentados	Aumentados
Lípidos miocelulares	Se desconoce	Aumentados
Tejido adiposo interno-abdominal	Aumentado	Aumentado
Colesterol LDL	Se desconoce	Aumentado
Sistema cardiovascular		
Grosor íntima-media aórtico	Aumentado	Aumentado/sin diferencias
Densidad capilar	Se desconoce	Reducida
Desarrollo ventricular	Alterado	Alterado
Estructura cerebral		
Tortuosidad cerebrovascular	Reducida	Se desconoce
Microestructura de la sustancia blanca	Alterada	Alterada
Tracto renal		
Tamaño renal	Reducido	Reducido
Cantidad de nefronas	Reducida	Reducida
Envejecimiento		
Longitud de telómeros	Reducida	Se desconoce
Longevidad	Reducida	Reducida
Salud reproductiva		
Complicaciones al embarazo	N/A	Aumentadas
Riesgo de nacimiento pretérmino	N/A	Aumentado en mujeres
Tasa reproductiva	N/A	Reducida

de 6 000 nacen antes de las 32 semanas de gestación. Las tasas de supervivencia también han aumentado, lo que resulta en una población creciente de adultos pretérmino.

Se cuenta con evidencia incremental de alteración de múltiples vías biológicas y sistemas orgánicos en adultos nacidos pretérmino. El nacimiento pretérmino es un factor de riesgo para una amplia gama de morbilidades, incluida una mayor mortalidad, peor salud reproductiva y longevidad reducida.^{2,3} Una gran cantidad de informes vinculan el nacimiento pretérmino con el desarrollo de características relacionadas con síndrome metabólico en la adultez, y de manera notable con incremento de la presión sanguínea (PA), resistencia a la insulina y marcadores de enfermedad cardiovascular.⁴ La variedad de factores intrauterinos y neonatales que contribuye al desarrollo de un fenotipo pretérmino se ilustra en la Figura 1, mientras que la evidencia actual de los desenlaces en lactantes y adultos pretérmino comparados con de término se muestra en el Cuadro 1. Se desconoce el grado en que la herencia genética, la exposición intrauterina y las prácticas de cuidado posnatal influyen sobre este fenotipo alterado.

La detección temprana de trayectorias de salud aberrantes es necesaria para implementar medidas preventivas eficaces y probar intervenciones prenatales y neonatales protectoras. La identificación de biomarcadores predictivos de salud funcional ulterior ayudaría considerablemente a alcanzar estos objetivos. Hasta ahora, la PA es el índice que satisface mejor estos criterios. La búsqueda de biomarcadores de riesgo a largo plazo y desenlaces se confunde por los efectos de la edad y el sexo. Varios estudios identifican trayectorias específicas del sexo después del nacimiento pretérmino.⁵ Es probable que el potencial de las tecnologías “ómicas” de alto rendimiento se conozca con una inversión inicial en estudios longitudinales de cohorte grande para identificar desenlaces funcionales. La prevalencia global creciente de sobrevivientes pretérmino, así como el problema serio de salud que presentan, justifica dicha inversión.

Referencias

- 1 Beck S, Wojdyla D, Say L, et al: The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88:31–38.
- 2 Crump C, Sundquist K, Sundquist J, et al: Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA* 2011;306:1233–1240.
- 3 Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R: Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA* 2008;299:1429–1436.
- 4 Parkinson JR, Hyde MJH, Gale C, et al: Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013;131:1240–1263.
- 5 Thomas EL, Parkinson JR, Hyde MJ, et al: Aberrant adiposity and ectopic lipid deposition characterize the adult phenotype of the preterm infant. *Pediatr Res* 2011; 70: 507–512.

Más allá del colesterol – nuevos biomarcadores cardiovasculares

Harald Mangge

La aterosclerosis (AS) es el resultado patológico primario de la obesidad. Las placas AS vulnerables causan desenlaces clínicos fatales como infarto miocárdico y evento vascular cerebral (EVC). Para prevenir esto, es esencial mejorar el diagnóstico y tratamiento tempranos. Debido a que las placas AS vulnerables con frecuencia no son estenóticas, son preclínicamente indetectables por medio de imagenología convencional. Las concentraciones de lípidos en sangre, proteína C reactiva e interleucina-6 están aumentadas, pero son insuficientes para indicar el proceso de perpetuación

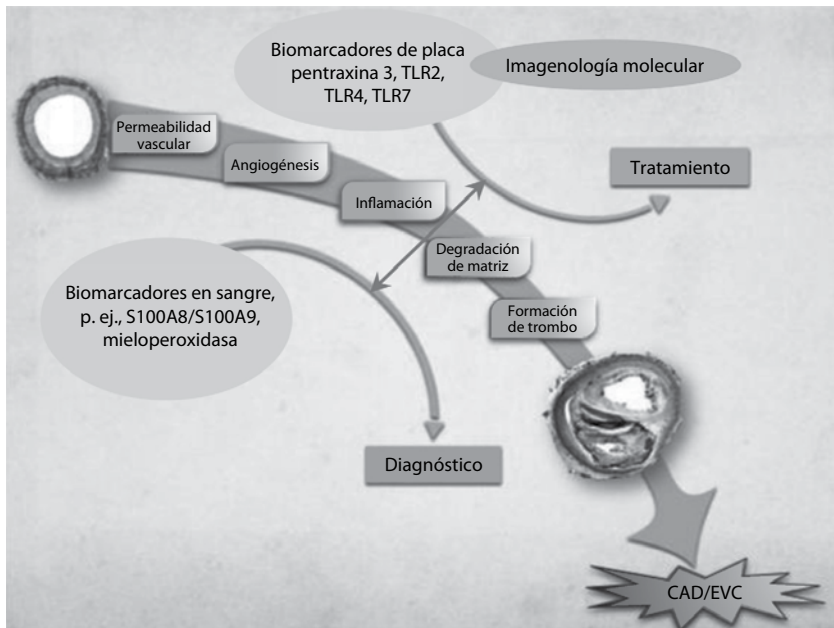


Fig. 1. Biomarcadores en placa y sangre. CAD = cardiopatía coronaria.

crítica antes de los desenlaces. Los biomarcadores más específicos (p. ej., troponina, copetina, péptidos natriuréticos, factor de diferenciación en el crecimiento-15, o ST2 soluble) indican síndrome coronario agudo o insuficiencia cardiaca, pero no desestabilización crítica de las lesiones AS en las arterias coronarias o carotídeas. De este modo, se pierde tiempo valioso (meses o hasta años) que podría utilizarse para tratar al paciente. Un mejor manejo de este dilema tal vez involucre una mejor detección de las variaciones en el grado de inflamación inmunitaria en las placas mediante nuevos biomarcadores en sangre y/o dentro de la lesión (imagenología molecular).

La polarización de macrófagos y células T y las respuestas inmunes innatas y adaptativas, por ejemplo, los receptores tipo compuerta (TLR2, TLR4 y TLR7), están implicados en este proceso crítico. Los nuevos biomarcadores involucrados en estos mecanismos incluyen pentraxina 3, calprotectinas S100A8/S100A9, mieloperoxidasa, adiponectina, interleucinas y quimiocinas. Estas proteínas también pueden ser candidatas para imagenología molecular mediante herramientas de imagenología nuclear (resonancia magnética). Sin embargo, aún queda un desafío importante: ¿qué individuo asintomático debe someterse a detección? ¿Con qué intervalo temporal? Inclusive, es esencial que los biomarcadores sean específicos y eficaces, sin inducir efectos colaterales, debido a que el “paciente” tal vez se sienta sano al momento del prediagnóstico exitoso.

Con optimismo, la investigación interdisciplinaria intensa en la medicina de laboratorio (biomarcadores), la nanomedicina (desarrollo de nanopartículas) y la radiología (imagenología molecular) responderá estas cuestiones.

Medicina estratificada: maximización del beneficio clínico mediante una atención de salud dirigida por biomarcadores

Sharat Singh

La medicina estratificada implica el uso de biomarcadores para crear subconjuntos dentro de una población de pacientes que proporcionan información más detallada sobre la causa específica de una afección y cómo responderá el paciente a un medicamento o combinación de medicamentos dados. La estratificación de pacientes dirigida por biomarcadores puede empoderar a los médicos para obtener una valoración precisa de un estado patológico (utilidad diagnóstica y pronóstica) para crear estrategias en el plan terapéutico (utilidad predictiva y de monitoreo) e incluso ayudar a retrasar el inicio de la enfermedad, minimizar su gravedad o quizá prevenir su ocurrencia en individuos presintomáticos. Más aún, tiene la posibilidad de transformar un estudio clínico de un desenlace negativo o neutro a uno con un desenlace positivo. Los avances recientes en el campo de la medicina estratificada se han revisado en el contexto de nuestros esfuerzos para integrar este concepto en evolución en la estrategia de investigación de este grupo y en el desarrollo de productos con orientación clínica y aplicaciones/soluciones nutricionales potenciales en Nestlé Health Science.

El microbioma intestinal, su metaboloma y su relación con la salud y la enfermedad

Gary D. Wu

El intestino humano contiene una vasta cantidad de microorganismos conocidos colectivamente como la “microbiota intestinal”. A pesar de su importancia para mantener la salud del huésped, la evidencia creciente sugiere que la microbiota intestinal también llega a ser un factor importante en la patogenia de varias enfermedades, una cantidad de las cuales han demostrado un aumento rápido en incidencia durante las últimas décadas. En algunas de estas enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la microbiota es “disbiótica” con una estructura comunitaria alterada y una diversidad disminuida. Si la microbiota disbiótica tiene un papel en la patogenia, las intervenciones que modifican su composición podrían ser una estrategia para tratar ciertos procesos patológicos. La composición de la microbiota recibe influencia de numerosos factores, que incluyen la edad, la genética, el ambiente del huésped y la dieta. Se cuenta con datos epidemiológicos que relacionan la dieta con el desarrollo de IBD, así como con evidencia de que la dieta influye tanto en la forma como en la función del microbioma de tal manera que tiene un impacto sobre el desarrollo de la inflamación intestinal.¹ Con base en esta evidencia, hay estudios en proceso para examinar el efecto de las dietas definidas con fórmula, una modalidad terapéutica efectiva en la enfermedad de Crohn, tanto en el microbioma intestinal como en su metaboloma como un sondeo terapéutico con la esperanza de definir mejor la dieta “saludable” en pacientes con IBD. La dieta tiene un impacto sobre la composición y función de la microbiota en parte a través de la producción de moléculas pequeñas que pueden influir sobre el desarrollo de las enfermedades metabólicas y de las mediadas por inmunidad.¹ El grado de estado estacionario de estos metabolitos plasmáticos llega a tener influencia, no sólo por su velocidad de producción por la microbiota intestinal, sino además por su absorción y excreción. El aumento de ciertos metabolitos debido a una menor depuración renal probablemente tenga un papel en el desarrollo de comorbilidades observadas en pacientes con nefropatía crónica y cardiopatía coronaria.² Por último,

al comparar la ingesta dietética, la microbiota intestinal y el metaboloma plasmático en omnívoros *vs.* veganos, se proporcionó evidencia de que la producción de ciertos metabolitos bacterianos está limitada por la composición de la microbiota intestinal.³ Estos hallazgos se confirmaron en un experimento con dieta humana controlada.⁴ En total, estos resultados demuestran la promesa potencial de la manipulación de la microbiota intestinal y su metaboloma mediante la dieta como una modalidad tanto para mantener la salud como para tratar enfermedades. Para lograr este objetivo, es necesario contar con estudios de intervención humana a fin de demostrar las relaciones causa-efecto.

Referencias

- 1 Albenberg LG, Wu GD: Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* 2014;146:1564–1572.
- 2 Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al: Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368:1575–1584.
- 3 Wu GD, Compher C, Chen EZ, et al: Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut* 2014, DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308209.
- 4 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al: Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105–108.

El desafío científico de expandir las fronteras de la nutrición

Serge Rezzi, Soren Solari, Nicolas Bouche y Emmanuel E. Baetge

La investigación nutricional ahora entra a una conversión de paradigma que necesita modelar las complejas interacciones entre factores dietéticos, genéticos, ambientales y del estilo de vida. Esto requiere el desarrollo de capacidades para procesar, analizar e integrar datos múltiples y fuentes de información, y para incorporar estos datos en modelos holísticos que permitan una mejor dirección y personalización de las estrategias nutricionales para mantener la salud. Idealmente, dicho conocimiento se empleará para apuntalar el desarrollo de conceptos que combinen la nutrición médica y del consumidor con la dirección diagnóstica para una intervención temprana diseñada con el objetivo de mantener la homeostasis metabólica adecuada, retrasar el inicio de enfermedades crónicas como la diabetes, la obesidad y la enfermedad de Alzheimer, y por último desarrollar intervenciones nutricionales que también ayuden a modular los estados patológicos tempranos hacia desenlaces más saludables.

Es importante establecer capacidades de medición nutricional con herramientas para integrar datos múltiples y generar hipótesis y conceptos procesables a partir de los cuales se desarrollen soluciones nutricionales personalizadas y enfocadas que coadyuven en la protección de la salud. Se han llevado a cabo esfuerzos para desarrollar una plataforma de perfilamiento nutricional completo vanguardista y algoritmos para la ingesta calórica y de nutrientes dietéticos como la base para comprender las trayectorias de salud (Fig. 1). Por último, estas medidas proporcionarán un punto de partida para que avancen nuevas estrategias que apliquen firmas nutricionales para la salud del consumidor y para pacientes con afecciones médicas.

Se ha reconocido que el estado nutricional es fundamental para cualquier descripción de la salud; en combinación con otros datos sobre el estilo de vida, el ambiente y la genética, puede emplearse para segmentar, diagnosticar y dirigir las estrategias enfocadas a preservar la salud. Con el tiempo, cuando dichos datos estén más disponibles, enriquecerán y empoderarán a los consumidores, pacientes y practicantes médicos conscientes de la salud nutricional para que sean más proactivos en el manejo de la salud en oposición con el tratamiento de enfermedades.

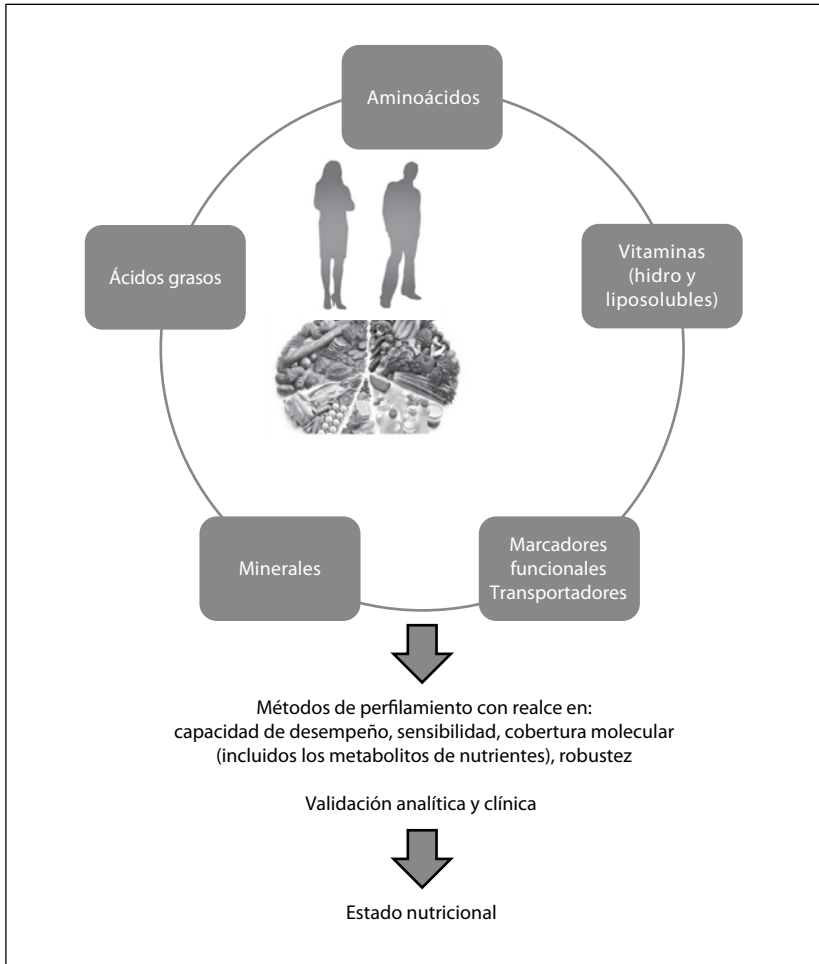


Fig. 1. La siguiente generación de una plataforma de perfilamiento completo de nutrientes para un estado nutricional personalizado.

Lista de oradores

Dr. Emmanuel E. Baetge

Director, Nestlé Institute of Health Sciences
Quartier de l'Innovation
CH-1015 Lausanne
Switzerland
E-Mail Edward.Baetge@rd.nestle.com

Prof. Anil Dhawan

Director, Pediatric Liver, GI and Nutrition Centre
Clinical Director, Child Health
King's College Hospital
London SE5 9RS
UK
E-Mail Anil.Dhawan@nhs.net

Prof. Hal Drakesmith

Radcliffe Department of Medicine
John Radcliffe Hospital
University of Oxford
Level 6, West Wing
Headington, Oxford OX3 9DU
UK
E-Mail hdrakes@hammer.imm.ox.ac.uk

Prof. Robert E. W. Hancock

Director, Centre for Microbial Diseases and Immunity Research
University of British Columbia
Room 232
2259 Lower Mall Research Station
Vancouver, BC V6T 1Z4
Canada
E-Mail bob@hancocklab.com

Dr. Jim Kaput

Senior Expert
Nutrition and Metabolic Health Unit
Nestlé Institute of Health Sciences
Bldg H
EPFL Campus
CH-1015 Lausanne
Switzerland
E-Mail James.Kaput@rd.nestle.com

Prof. Harald Mangge

Clinical Institute for Medical and Chemical Laboratory Diagnosis
Medical University of Graz
Auenbruggerplatz 15
AT-8036 Graz
Austria
E-Mail harald.mangge@medunigraz.at

Prof. Neena Modi

Section of Neonatal Medicine
Department of Medicine
Imperial College London,
Chelsea and Westminster Hospital
Campus
369 Fulham Road
London SW10 9NH
UK
E-Mail n.modi@imperial.ac.uk

Prof. Andrew M. Prentice

MRC International Nutrition Group
Nutrition and Public Health
Intervention Research Unit
London School of Hygiene and
Tropical Medicine
Keppel Street
London, WC1E 7HT
UK
E-Mail Andrew.Prentice@lshtm.ac.uk

Prof. Sharat Singh

Armune BioScience, Inc.
Advisor Product Development
350 East Michigan Avenue
Suite 500
Kalamazoo, MI 49007
USA
E-Mail 2005.sharat@gmail.com

Dr. Ben van Ommen

Principal Scientist/Program Director
Systems Biology TNO
TNO Innovation for Life
Utrechtseweg 48
NL-3704 HE Zeist
The Netherlands
E-Mail ben.vanommen@tno.nl

Dr. Gary D. Wu

Ferdinand G. Weisbrod Professor in
Gastroenterology
Division of Gastroenterology
Department of Medicine
University of Pennsylvania
915 Biomedical Research Building
421 Curie Boulevard
Philadelphia, PA 19104
USA
E-Mail gdwu@Mail.med.upenn.edu

Para aprender más acerca del Nestlé Nutrition
Institute y sus recursos, visite
www.nestlenutrition-institute.org

Nestlé
NutritionInstitute

Impreso en México
art. 4519 GB