

# Artículo de Revisión / Review Article

## Obesidad parental y modificaciones epigenéticas en la descendencia

### Parental obesity and epigenetic modifications in offspring

#### RESUMEN

La obesidad es una enfermedad multifactorial definida como acumulación patológica de grasa. Su prevalencia ha aumentado enormemente en el mundo. Chile presenta una de las mayores prevalencias de obesidad de la OCDE. Su casuística simplificada comprende una diferencia sostenida entre gasto e ingesta de energía, manteniendo un delta positivo traducido en mayor acumulación de grasa. No obstante, la etiología completa de esta enfermedad comprende también factores psicológicos, genéticos, ambientales, etc. El ambiente juega un papel clave en la predisposición al consumo de alimentos, a la realización de ejercicio físico, incluso afectando la susceptibilidad genómica, exacerbando o disminuyendo la carga genética. Esta modificación de susceptibilidad genética por el ambiente se conoce como epigenética, que se refiere a una serie de modificaciones por "sobre" la genética que son altamente modificables por factores ambientales. Se ha descrito que algunas de estas modificaciones pueden heredarse de una generación a otra, lo que otorga otro nivel de complejidad al estudio de nuevas terapias complementarias para frenar la tendencia al sobrepeso. En la presente revisión se describe cuales son las modificaciones epigenéticas más frecuentes encontradas, su relación con obesidad y dieta, y finalmente como se relaciona con la transmisión transgeneracional de esta patología.

Palabras clave: Descendencia; Dieta; Epigenética; Obesidad.

#### ABSTRACT

Obesity is a multifactorial disease defined by a pathological accumulation of body fat. Its prevalence has increased greatly across the world. Chile has one of the highest prevalence of obesity among OCDE countries. It is caused by a sustained difference between energy expenditure and intake, keeping a positive delta, which drives fat accumulation. However, its etiology is comprised several factors: psychological, genetics, environmental, etc. The environment plays a key role in the predisposition towards food consumption, the adoption of exercise, and genetic susceptibility, increasing or decreasing the genetic load towards obesity. This modification of susceptibility is known as epigenetics, which

Claudia Parra-Ruiz<sup>1</sup>, Gabriel Prado<sup>2</sup>, Daniela Cerda<sup>2</sup>,  
Javiera Fernández<sup>2</sup>, Catalina Mallea<sup>2</sup>, Victoria Pardo<sup>2</sup>,  
Vania Torres<sup>2</sup>, Constanza Arredondo<sup>2</sup>, Diego F. García-Díaz<sup>3\*</sup>.

1. Centro de Envejecimiento y Regeneración, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile
2. Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile
3. Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

\*Dirigir correspondencia a: Diego F. García-Díaz,  
Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina.  
Universidad de Chile. Independencia 1027. Santiago, Chile.  
Teléfono: +56 2 29786759.  
E-mail: digarcia@uchile.cl

Este trabajo fue recibido el 06 de agosto de 2018.  
Aceptado con modificaciones: 02 de marzo de 2019.  
Aceptado para ser publicado: 15 de abril de 2019.

refers to modifications "over" genetics, which are highly modifiable by environmental factors. Some of these modifications can be inherited from one generation to another, granting a higher complexity level regarding designing novel complementary therapies against obesity. Thus, the present review described which epigenetic modifications are related to obesity and different dietary patterns, and finally how epigenetic modifications can be related to transgenerational transmission of obesity.

Keywords: Diet; Epigenetics; Obesity; Offspring.

#### INTRODUCCIÓN

La obesidad, definida como la acumulación excesiva de materia grasa en el organismo, corresponde en la actualidad

a una de las condiciones patológicas más alarmantes debido a su exacerbada prevalencia. Desde el año 1975 a la actualidad, la población obesa se ha triplicado a nivel mundial: hoy en día se estima en 1,9 mil millones la cantidad de personas mayores de 18 años con sobrepeso, de los cuales más de 650 millones corresponden a obesos<sup>1</sup>. En Chile las cifras son alarmantes, ya que la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 estimó en 39,8% la población chilena con sobrepeso, 31,2% con obesidad y en 3,2% aquella con obesidad mórbida<sup>2</sup>.

La causa de la obesidad es un desbalance entre la ingesta y el gasto energético condicionado por factores de carácter ambiental (que involucra hábitos de sobre-alimentación y reducida actividad física como consecuencia del entorno socio-económico y cultural del individuo) así como por aquellos de origen fisiológico y genético. Anualmente, 2,8 millones de personas mueren como consecuencia del sobrepeso y la obesidad<sup>3</sup>. Con el aumento del índice de masa corporal, se producen cambios metabólicos adversos en la presión arterial, los niveles de colesterol, triglicéridos, sensibilidad a la insulina, entre otros, aumentando consigo el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, desórdenes músculo-esqueléticos e incluso cáncer (entre ellos, endometrial y de colon)<sup>3</sup>. Debido a esto, la obesidad es considerada una patología compleja, de evolución crónica y carácter multifactorial.

En relación a los factores genéticos, se ha descrito que los caracteres heredables pueden contribuir con un 45 a 75% en la variación de adiposidad interindividual<sup>4</sup>. Vista desde este punto de vista, la obesidad es clasificada en tres subdivisiones de acuerdo al trastorno y número de genes involucrados: monogénica, sindrómica y poligénica. La obesidad monogénica implica la alteración en un único gen. A la fecha han sido descritos desórdenes monogénicos autosomales que corresponden a casos de obesidad severa que aparecen durante la niñez, producto de la interrupción de vías de señalización involucradas en los mecanismos de apetito y saciedad, que abarcan la totalidad de aquellas mutaciones que interfieren en la vía de la leptina y melanocortina en el sistema nervioso central<sup>5</sup>. En la forma sindrómica, la obesidad forma parte de un conjunto de características fenotípicas propias dentro un cuadro clínico en particular. Más de 25 formas de obesidad sindrómica se han reportado<sup>6</sup>, cuyas alteraciones incluyen anomalías cromosómicas en diversos genes y que pueden tener origen autosomal o ligado al cromosoma X<sup>5</sup>.

De las tres formas, la obesidad más común corresponde a la de tipo poligénica. Se han descrito más de 120 genes que estarían alterados durante la obesidad modulando variables en el individuo como composición corporal, gasto energético y distribución de grasa corporal<sup>7</sup>.

Sin embargo, teniendo en cuenta la rapidez con la cual un mayor número de personas se transforman en obesas, el desorden de carácter genético no es considerado causal suficiente para justificar dicho grado de transmisión en la

población<sup>8</sup>. De esta forma, este fenómeno se enlaza con el hecho de que es conocido que la información genética no se limita a la codificación mediante secuencias de nucleótidos, sino que, además, incluye diferentes formas de modificaciones estructurales al ADN que intervienen en su organización dentro del núcleo, pudiendo ser heredadas a través de mitosis y meiosis, que modifican la expresión génica y, más aún, que varían de acuerdo a diferente estímulos ambientales. Este conjunto de modificaciones son las que finalmente contribuyen a la manifestación final de un fenotipo específico inter-sujeto. Estas modificaciones son acuñadas bajo el concepto de epigenética<sup>9</sup>. Es por esto que en la última década la investigación se ha enfocado en el estudio de la relación entre epigenética junto con causas, progresión y consecuencias de la obesidad.

### Mecanismos Epigenéticos

El epigenoma lo constituyen aquellas modificaciones bioquímicas heredables que afectan a la cromatina e intervienen en la expresión génica acorde a determinantes genéticos y factores ambientales, traduciéndose en el desarrollo de un fenotipo particular dentro de la célula. En la actualidad, el avance científico ha dejado en evidencia que el epigenoma interviene en numerosos procesos celulares y que incluso una alteración en éste interviene en el desarrollo de patologías. Sin embargo, aún es necesaria más investigación para comprender a cabalidad los mecanismos que dirigen la regulación y función del epigenoma<sup>10,11</sup>. A la fecha se han aceptado tres mecanismos de regulación epigenética: la metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales de histonas y los microRNAs.

### Metilación de ADN

En vertebrados, el ADN es susceptible a modificaciones que involucran la adición covalente de un grupo metilo en la quinta posición del anillo de citosina principalmente en dinucleótidos CpG desmetilados mediante S-adenosilmetionina como dador del grupo metilo (-CH<sub>3</sub>). Dicha modificación es catalizada por la familia de enzimas ADN metiltransferasas (DNMTs por sus siglas en inglés), de las cuales DNMT1 incorpora el grupo metilo a la hebra naciente durante la replicación imitando el perfil pre-existente en la hebra original, mientras que DNMT3a y DNMT3b llevan a cabo la metilación de novo durante la embriogénesis<sup>12</sup>.

La metilación del ADN está asociada a la inhibición de la expresión génica ya sea impidiendo la unión al ADN de activadores transcripcionales producto del impedimento que genera la presencia del grupo metilo, así como permitiendo la unión de aquellos que, al reconocer la metilación en la citosina, son reclutados y favorecen la acción de factores con actividad co-represora<sup>10,12</sup>

### Modificaciones post-traduccionales de histonas

El nucleosoma corresponde a la unidad fundamental que estructura la cromatina y está compuesto por el cromatosoma (que incluye el cuerpo central –core nucleosomal– más

la histona de unión (H1 o H5)) junto al ADN de enlace adicional<sup>13</sup>. Sin embargo, en esta revisión el core nucleosomal será referido simplemente como nucleosoma, el cual está conformado por un octámero de histonas (10-20 kDa) reagrupadas (un heterodímero por cada tipo H2A/H2B y H3/H4) y aproximadamente 1.7 vueltas de ADN, equivalente a 147 pares de bases, enrollado alrededor<sup>14</sup>.

La dinámica nucleosomal está influenciada por más de un factor, que incluye la secuencia genómica que determina, la secuencia peptídica de las histonas (y que genera variantes de histonas) así como la susceptibilidad de éstas a modificaciones post-traduccionales (PTMs, por sus siglas en inglés) presentes en residuos aminoacídicos específicos ubicados tanto en el núcleo del octámero así como en los extremos peptídicos sobresalientes del nucleosoma<sup>13,15</sup>. Dentro de las PTMs reportadas (más de 20) y más estudiadas están la (mono-, di- y tri-) metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación y ADP-ribosilación<sup>14,15</sup>.

El conjunto de PTMs, su distribución y frecuencia conforman el código de histonas y condicionan la estructura de la cromatina modulando así la expresión génica, ya sea alterando el grado de empaquetamiento del ADN o bien, reclutando e incluso inhibiendo la unión de otras proteínas al ADN<sup>14</sup>.

### microRNAs

Los microRNAs (miRNAs por sus siglas en inglés) son pequeñas moléculas de RNA no codificante de aproximadamente 21 - 25 nucleótidos de largo y que han sido descritos en nematodos, plantas y mamíferos<sup>16</sup>. La capacidad regulatoria de los miRNAs quedó al descubierto en un estudio relativo a programación fetal en *C. elegans*<sup>17</sup> y, actualmente, se estima que aproximadamente entre el 30 y 60% del genoma humano es regulado por miles de miRNAs<sup>18</sup> los cuales influyen en un amplio abanico de procesos celulares que incluyen diferenciación, inflamación y control energético<sup>16</sup>. Dicha regulación la llevan a cabo en forma de represores post-transcripcionales, al unirse por complementariedad al extremo 3'UTR del mRNA diana, favoreciendo su degradación en caso de que la unión presente complementariedad total o inhibición de su traducción si la complementariedad de la unión es parcial<sup>19</sup>.

Asimismo, los miRNAs también son susceptibles de ver regulada su expresión, sin embargo, aún queda bastante por dilucidar en dichos mecanismos<sup>20,21</sup>.

### Epigenética, dieta y obesidad

Actualmente existe suficiente evidencia respecto a la contribución de diferentes compuestos de la dieta sobre los mecanismos epigenéticos. La ingesta de alimentos ricos en dadores de grupos metilo, entre ellos la metionina, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina B<sub>6</sub> o el folato, son necesarios para la síntesis de S-adenosilmetionina, metabolito necesario para la metilación del ADN<sup>22</sup>. Por otro lado, existe amplia evidencia de que los cambios modulados por la dieta influyen también sobre las enzimas involucradas en la acetilación de

histonas<sup>23</sup>: en este sentido se ha descrito la capacidad de inducir la actividad de las histonas desacetilasas (HDACs) de compuestos como la teofilina (presente en el té) y el resveratrol (polifenol presente en el vino tinto). Incluso se ha observado que los compuestos organosulfurados procedentes del ajo, metabolitos derivados de vitamina E y sulfurafanos presentes en las familias de las crucíferas, poseen acción inhibitoria sobre las HDACs<sup>23</sup>. Ejemplo de ello, es un estudio realizado en individuos sanos, los cuales ingirieron un brote de brócoli en solo una ocasión, exhibiendo una inhibición de la actividad de las histonas desacetilasas H3 y H4 en las células mononucleares de la sangre periférica tras 3-6 horas posteriores a su consumo<sup>24</sup>.

Por otra parte, estudios en líneas humanas de células tumorales de colon muestran que altas dosis de dialil disulfuro (compuesto presente en el ajo), favorece la acetilación de histonas H3 y H4, por lo que este compuesto tendría potencial para intervenir en tratamientos contra el cáncer<sup>25</sup>.

Dentro de los compuestos bioactivos más populares presentes en gran variedad de vegetales<sup>26</sup> se hallan los polifenoles, de los cuales también se ha evidenciado capacidad de modificar la actividad de las DNMTs y HDACs. Ejemplo de ello es el epigallocatequin-3-galato, presente en té verde, el cual actúa como un inhibidor de la actividad de DNMTs en células cancerígenas<sup>26</sup>. Similarmente, respecto a los polifenoles de tipo fitoestrógeno (como la genisteína, presentes en la soya), también se ha observado la capacidad de éstos de modular la actividad de DNMTs en células cancerígenas<sup>27</sup>.

Así como existen antecedentes que evidencian la influencia de determinados nutrientes sobre el epigenoma, también los hay aquellos que reflejan alteraciones epigenéticas durante un estado de obesidad y que han sido recopilados anteriormente.

### Consecuencias de la obesidad gestacional sobre el epigenoma en la descendencia

Un hecho clave en la vida del ser humano corresponde a la herencia epigenética de padres a hijos (existe además, la herencia epigenética de célula a célula que involucra otros mecanismos y condiciones) la cual se ve condicionada por la reprogramación en células germinales maduras y acontece durante la formación del cigoto y posterior desarrollo embrionario<sup>28</sup>. La transmisión epigenética transgeneracional de caracteres permite a las futuras generaciones conservar y desarrollar la máxima capacidad competitiva en su medio-ambiente<sup>28</sup>.

Sin embargo, existe suficiente evidencia de que alteraciones en los mecanismos de control epigenéticos acarrear consigo consecuencias que contribuyen al desarrollo de diferentes patologías crónicas. Es así como uno de los focos de la investigación actual se centra en comprender de qué manera la obesidad presente en la madre y el padre puede inducir modificaciones en los mecanismos de control epigenéticos y ser heredados a la descendencia, hecho que justificaría, al menos en parte, la elevada tasa de

incremento de individuos obesos y que además presentan comorbilidades como resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico<sup>9,29</sup>.

Durante la hambruna de Holanda (ocurrida entre los años 1944 y 1945), las mujeres embarazadas y expuestas a la malnutrición de la época, dieron a luz a niños con alteraciones en el peso corporal, quienes además, exhibieron patologías de carácter crónico en la adultez (alteraciones en el perfil lipídico, enfermedades asociadas al corazón y sobrepeso)<sup>30</sup>. El hecho de que la mal nutrición en el periodo gestacional afectara no sólo a la madre, sino también al recién nacido, llevó a concluir que dentro de los mecanismos responsables de tales alteraciones estén incluidas las modificaciones epigenéticas<sup>30</sup>.

En la actualidad, el problema de la mal nutrición va de la mano del fácil acceso a la comida rica en grasas y azúcares, lo cual ha contribuido a un mayor número de mujeres obesas en periodo de gestación<sup>31</sup>, comprometiendo el desarrollo del feto. Un ejemplo de esto es el incremento de la población de macrófagos y citoquinas pro-inflamatorias observado en la placenta<sup>32</sup>.

Si bien existen diversos estudios que describen las alteraciones metabólicas sufridas por el feto en desarrollo producto de la obesidad gestacional e incluso, durante su crecimiento, desarrollo y posterior adultez, son más escasos aquellos que dejan en evidencia las modificaciones ocurridas en el epigenoma de la descendencia como parte de los mecanismos que influyen en dichas alteraciones.

### Estudios en modelo animal

Con el fin de indagar en los mecanismos que intervienen en las modificaciones epigenéticas a causa de la obesidad gestacional, es que se han desarrollado estudios en diferentes modelos animales los cuales recurren a la administración de una dieta alta en grasa para inducir obesidad en hembras durante los periodos de gestación y/o lactancia. En la progenie de ratones hembra C57BL/6 alimentadas con una dieta alta en grasas (DAG) suplementada con nutrientes dadores de grupo metilo (entre ellos ácido fólico, metionina y vitamina B<sub>12</sub>), se observó una asociación negativa entre dicha suplementación con hipertrofia de adipocitos, junto con la expresión diferencial de genes adipogénicos (PPAR $\gamma$ , FAS y adiponectina) producto en parte a cambios dinámicos en los patrones de metilación en los promotores de estos genes<sup>33</sup>. En otro estudio fue evaluada la posible reprogramación del fenotipo obeso junto con las modificaciones epigenéticas de la progenie de ratas hembras Wistar obesas durante la gestación, proporcionándoles una dieta estándar después del destete seguido de una dieta alta en grasas<sup>34</sup>.

Los hallazgos reflejaron la presencia de un fenotipo obeso en la descendencia al día 22 post-natal con elevados niveles de leptina e hipermetilación en sitios CpG en el promotor del gen de la pro-opiomelanocortina (POMC, cuya expresión hipotalámica es regulada principalmente por la leptina circulante). Este fenotipo no fue reprogramado tras la administración de una dieta estándar durante dos meses

tras el destete. Además, interesantemente no se observaron variaciones en los niveles de mRNA de POMC previo ni post ingesta de dieta estándar<sup>34</sup>.

Por otra parte, Li y cols. observaron los efectos fenotípicos y epigenómicos de la obesidad materna, pero inducida sin alteraciones en la dieta ni por manipulación genética, química o quirúrgica<sup>35</sup>. Para ello estudiaron un modelo de ratones Avy con descendientes isogénicos pero cuya diferencia residió en la adquisición (o no) por parte de la madre del fenotipo obeso al consumir una dieta estándar. Hallaron que las crías de madres obesas exhibieron un fenotipo metabólico de carácter latente pero con la susceptibilidad de revertirse ante la exposición a una dieta de estilo occidental (alta en grasas), mientras que los descendientes de madres normopeso sólo exhibieron defectos sutiles en el metabolismo de los lípidos, sin progresar a un estado de enfermedad al mantenerse en una dieta de tipo estándar.

Los resultados del ensayo genómico de metilación de islas CpG reflejaron cambios generalizados de metilación inducidos por la obesidad materna en diversos genes, pero no necesariamente limitados a vías de señalización del metabolismo energético. Es así como aquellos genes cuya metilación se vio afectada por la obesidad materna se agruparon en ontologías funcionales, para sugerir finalmente que, aunque el riesgo está programado, el desarrollo de la enfermedad es evitable<sup>35</sup>.

Adicionalmente, se ha estudiado el efecto que conlleva la pérdida pre-concepcional de peso mediante una intervención nutricional, sobre el crecimiento del feto junto a la expresión de genes involucrados en mecanismos epigenéticos. Para ello se realizaron estudios sobre un modelo animal de ratones C57Bl/6J OlaHsd y fue observada la restricción del peso corporal al día embrionario 18 en los fetos de madres alimentadas con una dieta control dos meses previos a la gestación. Además, se evidenciaron diferencias en el perfil de expresión de genes epigenéticos asociados a acetilación de histonas tanto en el hígado fetal como el laberinto placentario, lo que da cuenta de la dinámica del epigenoma en la descendencia al ser sensible a la variabilidad del peso corporal materno<sup>36</sup>.

Otra de las aristas del rol de la epigenética en la obesidad durante el embarazo, son las modificaciones que experimentan los miRNAs: a la fecha existe suficiente evidencia de la alteración de éstos en descendientes de madres obesas, aspecto relevante ya que algunos miRNAs (en adelante miR) presentan una estrecha relación regulatoria con procesos metabólicos.

Benatti y cols. estudiaron los procesos asociados al metabolismo lipídico en hígado junto a su relación con la expresión de los miR-122 (implicado en funciones metabólicas como biosíntesis de colesterol, síntesis y oxidación de ácidos grasos) y miR-370 (regulador de la carnitina palmitoiltransferasa 1A -CPT1A-, a su vez reguladora de la oxidación de ácidos grasos) en un modelo murino de descendientes de madres alimentadas con una dieta alta en grasa durante el período gestacional y de lactancia. Los

cambios observados en la progenie (de 28 días de edad) de madres obesas corresponden a una reducción de la expresión génica del 25% de miR-122 y un aumento de tres veces de miR-370<sup>37</sup>.

Por otro lado, en el tejido adiposo epididimal de ratones adultos-jóvenes descendientes de madres con obesidad durante el periodo de gestación y lactancia, se ha observado una disminución de los niveles de miR-706, el cual interviene en la regulación post-transcripcional de CAMKII e IL-33, ambos blancos involucrados en la señalización inflamatoria<sup>38</sup>. Similarmente, la administración de una dieta obesogénica a ratones C57BL/6J hembra durante los períodos pre y post natal derivó en hiperinsulinemia en los descendientes machos de 8 semanas de vida y la disminución de los niveles proteicos de IRS-1 en el tejido adiposo epididimal, mientras que miR-126 permaneció elevado en adipocitos diferenciados in vitro derivados de pre-adipocitos primarios del grupo hiperinsulinémico<sup>39</sup>.

Similarmente, Zhang y cols. observaron en un modelo murino que la progenie de 15 semanas de madres alimentadas con dieta alta en grasas disminuye la expresión hepática de algunos miRNAs, entre ellos, miR-709, miR-122, miR-192, miR-194, miR-26, miR-let-7a, miR-let-7b y miR-let-7c<sup>40</sup>.

Interesantemente, varias proteínas implicadas en mecanismos epigenéticos son objetivos predichos para esos miRNAs que muestran una expresión alterada en la descendencia de madres obesas. Por ejemplo, miR-709, miR-let7s, miR-122, miR-194 y miR-26a presentan como blanco común a la Proteína 2 de Unión a metil-CpG<sup>40</sup>, lo cual suma evidencia al hecho de que si estos miRNAs tienen en común blancos transcripcionales específicos, es probable que ejerzan mayores efectos que un único miRNA sobre la regulación de la síntesis de proteínas implicadas en procesos relacionados, tanto al control epigenético como metabolismo en general.

Además, se han llevado a cabo análisis en modelos animales alternativos a los murinos. Uno de ellos se realizó en ovejas merinas empleando un sistema de transferencia de embriones provenientes de donantes sometidas tanto a obesidad y/o restricción calórica a receptores sin antecedentes nutricionales negativos<sup>41</sup>. Así es como se observó que la exposición a obesidad materna alteró la expresión de miRNAs hepáticos implicados en la regulación de factores clave en la señalización de la insulina: miRNA-103, miR-107 y miR-29b, cuyo incremento de este último se presenta también en diabetes tipo 2. Además, se registraron en la descendencia cambios diferenciales ante la restricción alimentaria en función de la presencia de obesidad en sus progenitoras. De esta forma se observó que la expresión hepática de miR-102 y miR-143 fue mayor en crías de madres obesas con restricción, que las crías del grupo de normopeso y con restricción, en el cual estos miRNAs no presentaron diferencias significativas<sup>41</sup>.

Por otro lado, resulta oportuno mencionar que también ha sido abordado el efecto de la obesidad tras la ingesta de una dieta alta en grasas sobre la reprogramación

transgeneracional del epigenoma de los espermatozoides. Entre los RNAs pequeños analizados, se observó la alteración de la expresión de miR-let-7c (implicado en la regulación de la homeostasis de glucosa y sensibilidad de insulina) en el espermatozoides de las ratas Sprague-Dawley F0 y su progenie F1 en un modelo de herencia paternal tras la ingesta de dieta alta en grasas por los sujetos machos. Además, observaron un incremento la expresión de miR-let-7c en tejido adiposo blanco de las progenies F1 y F2 de padres y abuelos alimentados con dieta alta en grasa<sup>42</sup>.

Otro estudio con un modelo animal diferente fue llevado a cabo en fetos babuinos donde las madres recibieron una dieta alta en grasa y fructosa cuatro meses previos al periodo gestacional y durante éste. Llevaron a cabo un análisis de secuenciación y análisis del perfil de expresión de miRNAs en los corazones de los fetos, obteniendo evidencia de que la obesidad gestacional induce fibrosis cardiaca fetal. Esto se evidenció tras el incremento de los niveles de conocidos mediadores de fibrosis cardiaca en humanos y roedores junto con expresión diferencial de miRNAs a nivel cardiaco, los cuales poseen el potencial de influir sobre el desarrollo del corazón (y que han sido estudiados previamente en otros modelos animales)<sup>43</sup>.

### Estudios en humanos

En los últimos años, se ha incrementado considerablemente el número de estudios científicos basados en la reprogramación epigenética durante el desarrollo del feto como consecuencia de la obesidad gestacional. La mayoría de dichos estudios dejan en evidencia cambios en el perfil de metilación del epigenoma en muestras de sangre o tejido del cordón umbilical provenientes de neonatos de madres con sobrepeso/obesidad gestacional<sup>44</sup>. En relación a esto, la metilación es más caracterizado de los mecanismos epigenéticos descritos por ser una marca establecida en las fases tempranas del desarrollo y que permanece estable durante los procesos de recolección y almacenamiento de muestras biológicas<sup>45</sup>. Sin embargo, aún queda bastante por dilucidar en cuanto a la duración de los cambios en el epigenoma en descendientes de madres con obesidad gestacional, junto a la relación con las modificaciones en otras marcas epigenéticas. Carreras-Badosa y cols., hallaron diferencias en el perfil de expresión de miRNAs en las placentas de mujeres con obesidad pregestacional y gestacional, de los cuales la expresión alterada de miR-100, miR-1285, miR-296 y miR-487 resultaron ser predictores de bajo peso en neonatos<sup>46</sup>.

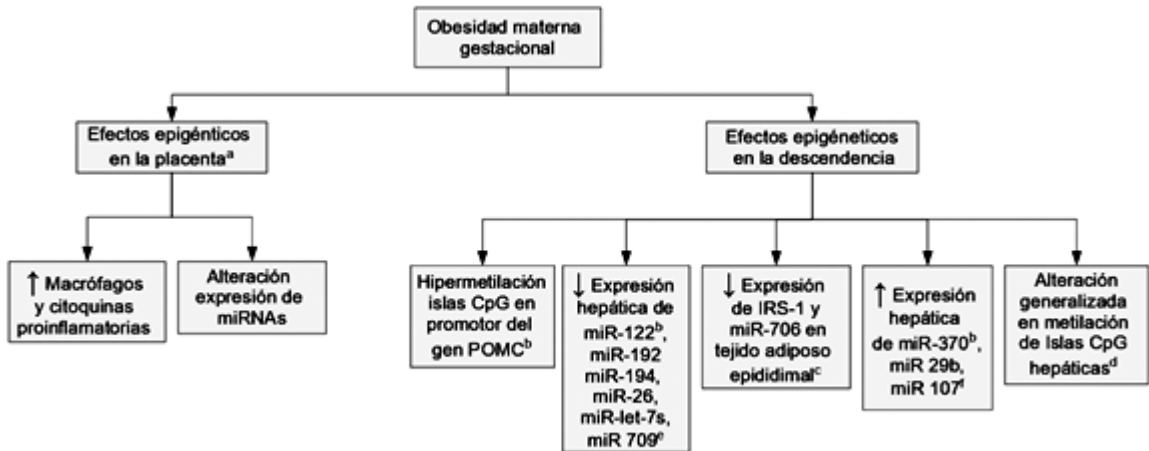
Así como la obesidad materna genera consecuencias negativas en la descendencia, la obesidad presente en el padre también puede derivar en cambios en el epigenoma de la descendencia y contribuir al desarrollo de patologías de carácter crónico. Soubry y cols. observaron la asociación entre la obesidad presente en el padre con una hipometilación de las Regiones Diferencialmente Metiladas (DMRs) de los genes impresos MEST (*mesoderm-specific transcript*), PEG3 (*paternally expressed gene 3*)

and NNAT (neuronatin) (los cuales están involucrados en la regulación temprana del crecimiento y desarrollo) en leucocitos aislados de muestras sanguíneas del cordón umbilical de neonatos. La desregulación de la expresión de estos genes está involucrada con varios tipos de tumor y obesidad<sup>47</sup>.

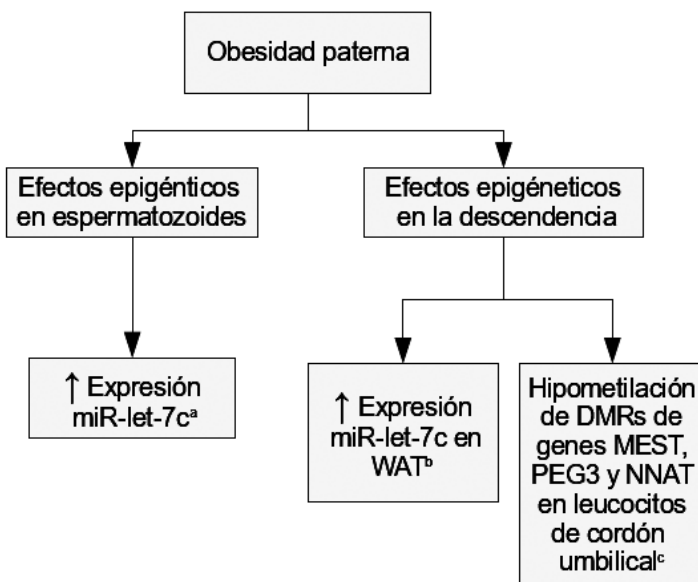
Las consecuencias nocivas de la obesidad no se limitan al contexto metabólico: Donkin y cols. observaron diferencias en el perfil de metilación del epigenoma y en la expresión de RNA pequeños no codificantes, entre ellos miRNAs, entre sujetos obesos y delgados<sup>48</sup>. Aunque

ya es conocido que dichas alteraciones en el epigenoma del esperma contribuyen a la infertilidad en el hombre. Dichas alteraciones afectan no solo a la funcionalidad del espermatozoide sino que además se postula que pueden ser heredadas a las generaciones siguientes (transmisión transgeneracional) contribuyendo al desarrollo de un fenotipo metabólico alterado en la descendencia<sup>42,49</sup>.

Toda la evidencia anteriormente expuesta se resume en la figura 1 (efectos de la obesidad materna en la descendencia) y figura 2 (efectos de la obesidad paterna en la descendencia).



**Figura 1:** Efectos epigenéticos de la obesidad materna. <sup>a</sup>Resultados en placenta de mujeres obesas; Resultados en descendencia de 4<sup>b</sup>, 8<sup>c</sup>, 12<sup>d</sup>, y 15<sup>e</sup> semanas de ratones obesos y corderos de 4 meses hijos de madres obesas. miR, microRNA; POMC, propiomelanocortina; IRS-1, sustrato del receptor de insulina.



**Figura 2:** Efectos epigenéticos de la obesidad. <sup>a</sup>Resultado en esperma de ratas F0 y su progenie F1; <sup>b</sup>Resultado en progenie F1 y F2 de ratas; <sup>c</sup>Resultado de neonatos humanos. miR, microRNA; WAT, white adipose tissue (tejido adiposo blanco); DMRs, differentially methylated regions; MEST, mesoderm specific transcript (transcrito específico del mesodermo); PEG3, paternally expressed gene 3 (gen paterno expresado 3; NNAT, neuronatin).

## CONCLUSIÓN

La obesidad es una enfermedad compleja. Esta complejidad se eleva a niveles aun insospechados si consideramos en la ecuación al medioambiente y las modificaciones epigenéticas que éste puede modular, específicamente en el contexto de desarrollo de sobrepeso. Es aún más preocupante observar cómo estas modificaciones se transmiten de una generación a otra, junto con potenciar o disminuir el acervo genético predisponente de cada individuo. En este sentido, es relevante continuar el estudio de estos patrones epigenéticos, contrastando los posibles factores inductores, para poder levantar masas de datos que puedan ser reunidos (bioinformáticamente por ejemplo) para la generación de posibles terapias con cada vez mayor precisión. El objetivo de la presente revisión es aportar justamente en ese sentido, en reunir evidencia actualizada al respecto para generar nuevos clusters de información que pueda ser consultada para el desarrollo de nuevo conocimiento básico-aplicado en esta enfermedad, que encuesta a encuesta nos gana la batalla.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO, World Health Organization. (Updated February, 2018). Obesity and overweight. WHO Media centre. Fact sheet N° 311. (Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Consultado el 11 de abril de 2018).
2. MINSAL, Ministerio de Salud, Chile. (2017). Documento presentación primeros resultados Tercera Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017
3. WHO, World Health Organization. 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, Switzerland, WHO Press. 176 p
4. Farooqi IS, Rahilly SO. Genetic factors in human obesity. *Obes Rev* 2007; 8(Suppl. 1): 37-40.
5. Rao KR, Lal N, Giridharan N V. Genetic & epigenetic approach to human obesity. *Indian J Med Res* 2014; 140(5): 589-603.
6. Chung WK. An overview of monogenic and syndromic obesities in humans. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58(1): 122-128.
7. Tejero ME. Genética de la Obesidad. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65(6): 441-450.
8. Lopomo A, Burgio E, Migliore L. Epigenetics of Obesity. In: Tao Y-X, editor. *Progress in Molecular Biology and Translational Science; Genetics of Monogenic and Syndromic Obesity*, Volume 140. Elsevier; 2016. p. 151-86.
9. Probst AV, Dunleavy E, Almouzni G. Epigenetic inheritance during the cell cycle. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(3): 192-206.
10. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The Mammalian epigenome. *Cell* 2007; 128(4): 669-681.
11. Park M, Keung AJ, Khalil AS. The epigenome: the next substrate for engineering. *Genome Biol* 2016; 17: 183.
12. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci* 2006; 31(2): 89-97.
13. McGinty RK, Tan S. Nucleosome Structure and Function. *Chem Rev* 2015; 115(6): 2255-2273.
14. Huang H, Lin S, Garcia BA, Zhao Y. Quantitative Proteomic Analysis of Histone Modifications. *Chem Rev* 2015; 115(6): 2376-2418.
15. Bowman GD, Poirier MG. Post-Translational Modifications of Histones That Influence Nucleosome Dynamics. *Chem Rev* 2015; 115(6): 2274-2295.
16. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5(7): 522-531.
17. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75(5): 843-854.
18. Ojha CR, Rodriguez M, Dever SM, Mukhopadhyay R, El-Hage N. Mammalian microRNA: an important modulator of host-pathogen interactions in human viral infections. *J Biomed Sci* 2016; 23(1): 74.
19. Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat Rev Genet* 2015; 16(7): 421-33.
20. Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res* 2007; 61(5 PART 2 SUPPL.): 24R-29R.
21. Sato F, Tsuchiya S, Meltzer SJ, Shimizu K. MicroRNAs and epigenetics. *FEBS J* 2011; 278(10): 1598-1609.
22. McKay JA, Mathers JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiol* 2011; 202(2): 103-118.
23. Cordero P, Milagro F, Campión J MJ. Epigenética nutricional: una pieza clave en el rompecabezas de la obesidad. *Rev Española Obes* 2010; 8(1): 10-20.
24. Dashwood RH, Ho E. Dietary histone deacetylase inhibitors: From cells to mice to man. *Semin Cancer Biol* 2007; 17(5): 363-369.
25. Druesne N, Pagniez A, Mayeur C, Thomas M, Cherbuy C, Du P, et al. Diallyl disulfide (DADS) increases histone acetylation and p21 (*waf1/cip1*) expression in human colon tumor cell lines. *Carcinogenesis* 2004; 25(7): 1227-1236.
26. Fang MZ, Wang Y, Ai N, Hou Z, Sun Y, Lu H, et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res* 2003; 63(22): 7563-7570.
27. Qin W, Zhu W, Shi H, Hewett JE, Ruhlen RL, MacDonald RS, et al. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutr Cancer* 2009; 61(2): 238-44.
28. Mills BB, McBride CM, Riddle NC. Epigenetic Inheritance. In: Huang S, Litt M, Blakey CA, editors. *Epigenetic Gene Expression and Regulation*. First Ed. Amsterdam: Elsevier; 2015; p. 183-208.
29. Martínez JA, Cordero P, Campión J, Milagro F. Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes. *Proc Nutr Soc* 2012; 71(2): 276-283.
30. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: An overview. *Reprod Toxicol* 2005; 20(3): 345-352.
31. Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obes Rev* 2008; 9(2): 140-150.
32. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta* 2008; 29(3): 274-281.
33. Jiao F, Yan X, Yu Y, Zhu X, Ma Y, Yue Z, et al. Protective effects of maternal methyl donor supplementation on adult offspring of high fat diet-fed dams. *J Nutr Biochem* 2016; 34: 42-51.
34. Marco A, Kislouk T, Tabachnik T, Meiri N, Weller A. Overweight and CpG methylation of the *Pomc* promoter in offspring of high-fat-diet-fed dams are not "reprogrammed" by regular chow diet in rats. *FASEB J* 2014; 28(9): 4148-4157.

35. Li CCY, Young PE, Maloney CA, Eaton SA, Cowley MJ, Buckland ME, et al. Maternal obesity and diabetes induces latent metabolic defects and widespread epigenetic changes in isogenic mice. *Epigenetics* 2013; 8(6): 602-611.
36. Panchenko PE, Voisin S, Jouin M, Jouneau L, Prézélin A, Lecoutre S, et al. Expression of epigenetic machinery genes is sensitive to maternal obesity and weight loss in relation to fetal growth in mice. *Clin Epigenetics* 2016; 8: 22.
37. Benatti RO, Melo AM, Borges FO, Ignacio-Souza LM, Simino LAP, Milanski M, et al. Maternal high-fat diet consumption modulates hepatic lipid metabolism and microRNA-122 (miR-122) and microRNA-370 (miR-370) expression in offspring. *Br J Nutr [Internet]*. 2014; 111(12): 2112-2122.
38. Alfaradhi MZ, Kusinski LC, Fernandez-Twinn DS, Pantaleão LC, Carr SK, Ferland-McCollough D, et al. Maternal Obesity in Pregnancy Developmentally Programs Adipose Tissue Inflammation in Young, Lean Male Mice Offspring. *Endocrinology* 2016; 157(11): 4246-4256.
39. Fernandez-Twinn DS, Alfaradhi MZ, Martin-Gronert MS, Duque-Guimaraes DE, Piekarz A, Ferland-McCollough D, et al. Downregulation of IRS-1 in adipose tissue of offspring of obese mice is programmed cell-autonomously through post-transcriptional mechanisms. *Mol Metab* 2014 J; 3(3): 325-333.
40. Zhang J, Zhang F, Didelot X, Bruce KD, Cagampang FR, Vatish M, et al. Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring. *BMC Genomics* 2009; 10: 478.
41. Nicholas LM, Rattanatray L, MacLaughlin SM, Ozanne SE, Kleemann DO, Walker SK, et al. Differential effects of maternal obesity and weight loss in the periconceptual period on the epigenetic regulation of hepatic insulin-signaling pathways in the offspring. *FASEB J* 2013; 27(9): 3786-3796.
42. de Castro Barbosa T, Ingerslev LR, Alm PS, Versteyhe S, Massart J, Rasmussen M, et al. High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring. *Mol Metab* 2016;5(3):184-97.
43. Maloyan A, Muralimanoharan S, Huffman S, Cox L a, Nathanielsz PW, Myatt L, et al. Identification and comparative analyses of myocardial miRNAs involved in the fetal response to maternal obesity. *Physiol Genomics* 2013; 45(19): 889-900.
44. Paul C, Jiawei L, Jonathan L. T, Vi N, Jude AO. Epigenetic Mechanisms of Maternal Obesity Effects on the Descendants. In: Lucy R. G, Robert L. H, editors. *Parental Obesity: Intergenerational Programming and Consequences*. New York: Springer New York; 2016. p. 355-368.
45. Wankhade UD, Thakali KM, Shankar K. Persistent influence of maternal obesity on offspring health: Mechanisms from animal models and clinical studies. *Mol Cell Endocrinology* 2016; 435: 7-19.
46. Carreras-Badosa G, Bonmatí A, Ortega F-J, Mercader J-M, Guindo-Martínez M, Torrents D, et al. Dysregulation of placental mirna in maternal obesity is associated with pre- and post-natal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(7): 2584-2594.
47. Soubry A, Murphy SK, Wang F, Huang Z, Vidal AC, Fuemmeler BF, et al. Newborns of obese parents have altered DNA methylation patterns at imprinted genes. *Int J Obes* 2015; 39(4): 650-657.
48. Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, Qian K, Mechta M, Nordkap L, et al. Obesity and Bariatric Surgery Drive Epigenetic Variation of Spermatozoa in Humans Short Article Obesity and Bariatric Surgery Drive Epigenetic Variation of Spermatozoa in Humans. *Cell Metab* 2016; 23(2): 369-378.
49. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril* 2017; 107(4): 848-59.