

**INFLUENCIA DEL AMBIENTE –ALIMENTACIÓN- EN LA PROGRAMACION
EPIGENÉTICA DE LA OBESIDAD.**

Adriana Molerres y Amelia Marti.

**Dpto. de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología.
Universidad de Navarra, 31008 Pamplona (España)**

Resumen

El término epigenética hace referencia a los patrones hereditarios de la expresión de genes que se mantienen estables y que suceden sin que haya cambios en la secuencia de ADN. Los principales cambios en el patrón epigenético son: la metilación del ADN y la diferente organización de las histonas. Hay evidencias de que la metilación del genoma varía entre tejidos, individuos, o condiciones de enfermedad, y se ha visto que la desorganización de la impronta genómica está relacionada con diferentes enfermedades en adultos entre las que se encuentran la obesidad y/o el síndrome metabólico.

El establecimiento de las marcas epigenéticas durante el desarrollo puede estar influenciado por factores ambientales como la dieta, principalmente por medio de nutrientes donantes de grupos metilo. Las alteraciones epigenéticas pueden ser debidas a la dieta parental (anterior al desarrollo intrauterino), al ambiente intrauterino y la alimentación materna durante el embarazo, así como a las características de la alimentación peri y postnatal. Estas alteraciones epigenéticas pueden conservarse en el tiempo a través de sucesivas generaciones por su transmisión a la descendencia.

A pesar de lo que ya se sabe, se necesitan nuevos trabajos que estudien los efectos de la alimentación en el estado epigenético del genoma y sus repercusiones fenotípicas a largo plazo para conocer mejor las posibles causas de la obesidad así como para diseñar nuevas estrategias para su prevención.

Palabras clave: impronta genómica, metilación, acetilación de histonas, programación fetal.

Abstract

Epigenetics deals with the study of stable heredity patterns in gene expression which occur without changes in the DNA sequence. The main changes in the epigenetic pattern are: DNA methylation and histone organization. There are evidences that genome methylation varies between tissues, individuals or disease conditions, and it has been shown, that genome imprinting disorganization may be related to the onset of some adult diseases as obesity and/or metabolic syndrome.

The establishment of epigenetic marks during development can be influenced by diet among other environmental factors, mainly by the presence of methyl group donor nutrients. These epigenetic alterations could be caused by parental diet (previous to intrauterine development) and intrauterine environment and also maternal feeding throughout the pregnancy as well as peri- and postnatal feeding periods. These epigenetic modifications could have long lasting effects by its offspring transmission.

In spite of what it is already known, more research works are necessary to clarify dietary effects on the genome epigenetic state. It is important to learn more about the epigenetic alterations on adult diseases risk, mainly obesity, that could lead us to a better knowledge of possible obesity causes as well as to design new strategies for its prevention.

Key words: genomic imprinting, methylation, histone acetylation, fetal programming.

Introducción

La programación de la obesidad puede darse por medio de alteraciones permanentes de una o más vías relevantes durante el desarrollo embrionario y perinatal. Así, un tipo de alteraciones que afectan al desarrollo de obesidad y de síndrome metabólico en la edad adulta, son los cambios en el patrón epigenético. Dado que la obesidad es fundamentalmente un desorden del balance energético, en el cual la energía ingerida excede al gasto [1, 2], las vías que representan los sistemas de regulación del apetito y gasto energético pueden verse afectadas.

El término epigenética fue acuñado en 1937 por Conrad Waddington como “las interacciones causales entre genes y sus productos que dan lugar al fenotipo”. Hoy en día el término epigenética se usa en referencia a los patrones hereditarios de la expresión de genes que se mantienen estables mediante mitosis (y potencial meiosis), que suceden por tanto, sin que haya cambios en la secuencia de ADN.

Todos nuestros tejidos presentan los mismos 30000 genes, pero debido al código epigenético sólo unos pocos se expresan en un determinado tejido en un determinado momento dando lugar al fenotipo [3].

Los patrones epigenéticos específicos condicionan la accesibilidad de los factores de transcripción a la cromatina facilitando su reconocimiento por parte de los genes, para ser silenciados temporal o permanentemente. Las marcas epigenéticas de la cromatina pueden ser propagadas, como hemos dicho, mitóticamente y, en algunos casos, meióticamente, dando lugar a la herencia estable de esos factores reguladores.

Algunos genotipos parecen más susceptibles a sufrir modificación o una cierta resistencia a dichos factores. La modificación epigenética mejor estudiada es la metilación del ADN que se da en aquellos residuos citosina que van seguidos de un nucleótido guanina (figura 1). Normalmente, conduce al silenciamiento del gen pero puede llevar también a la expresión de genes vecinos.

La expresión de genes está también determinada por la organización de las histonas y principalmente por su acetilación o metilación que puede alterar la accesibilidad al ADN para la transcripción (tabla 1). Estos mecanismos están regulados en parte por el balance

energético en la célula, ya que se ha visto que un cambio en la ingesta calórica produce una alteración en la organización de la cromatina por medio de un cambio en el ratio de NADH:NAD⁺ y de la actividad de SIRT1, una deacetilasa de histonas dependiente de NAD⁺. La remodelación de la cromatina se da por medio de una serie de reacciones enzimáticas e interacciones entre proteínas que finalmente afectan a la expresión de la información genética. Por tanto, variaciones en el nivel de enzimas, proteínas y ARNi (ARN interferente) involucrados en la remodelación de la cromatina tanto por medio de la dieta como de otros factores ambientales, son otro punto de control para regular la expresión génica. El epigenotipo determina qué genes se mantienen reprimidos o potencialmente activos e influencia el fenotipo al nacimiento.

Las modificaciones epigenéticas deben mantenerse a través de cada ciclo celular y para ello hay diversos mecanismos como las metiltransferasas. La metilación del ADN se mantiene por la acción de la metiltransferasa DNMT1 [4]. También deben mantenerse modificaciones "represivas" en las histonas en cada ciclo celular (tabla 1). En resumen, el mantenimiento de la represión de determinados genes, necesita de la colaboración de numerosos complejos proteicos endógenos [5, 6]. Estos complejos necesitan estar regulados en la célula ya que un fallo puede tener consecuencias en la vida celular [7].

Las sustancias donantes de grupos metilo son nutrientes esenciales, por tanto, pequeños cambios en la alimentación materna durante la gestación pueden alterar de manera notable la expresión de genes por alteración de sus marcas epigenéticas y dar lugar a variables fenotípicas muy amplias en su descendencia. Exposiciones prolongadas a dietas que influyen la remodelación de la cromatina y la metilación de ADN, pueden inducir cambios epigenéticos permanentes en el genoma (figura 2). Estos cambios podrían explicar por qué ciertos individuos pueden controlar más fácilmente los síntomas de algunas enfermedades crónicas cambiando su estilo de vida, mientras que otros tienen más dificultades o no pueden hacerlo. Los oligoelementos esenciales cuya deficiencia o exceso puede perturbar los procesos epigenéticos son entre otros: selenio, zinc, arsénico, níquel o hierro. También intervienen nutrientes esenciales como la vitamina C y la niacina (un precursor de NAD⁺), mientras que el arsénico y alcohol disminuyen el nivel de donantes metilo [8-10].

Normalmente, las regiones reguladoras y los promotores de los elementos transponibles están metilados. La alimentación y los factores ambientales pueden tener importancia en el mantenimiento de las modificaciones epigenéticas a lo largo de la vida. La ingesta de algunos nutrientes puede afectar al estado de metilación del ADN, ya que las DNA metiltransferasas catalizan la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosilmetionina hasta sitios específicos del genoma. El resultado de esta reacción es la metilación del ADN generalmente en residuos CpG y en S-adenosilhomocisteína (figura 1). Por tanto, el epigenotipo puede alterarse durante el desarrollo o tras el nacimiento debido a algún fallo en los mecanismos intrínsecos o por influencias ambientales y esto, a su vez, produce alteraciones en el fenotipo.

Estudios en gemelos han demostrado que aquellos que han vivido separados, presentan más diferencias en sus patrones de metilación y acetilación. De aquí se deduce que por lo menos una parte de esas variaciones epigenéticas se deben a factores ambientales [11]. A pesar de esta gran complejidad, normalmente los patrones epigenéticos se mantienen durante el desarrollo embrionario, el crecimiento y la vida adulta [12].

Impronta genética

La metilación del ADN se produce en sitios específicos y controla la transcripción. Una de sus características más sobresalientes es que los procesos de metilación-demetilación ocurren durante el desarrollo embrionario y que cada sexo tiene un patrón característico (determinados alelos están metilados o no dependiendo de si provienen del padre o de la madre).

Cuando el embrión está desarrollándose, la metilación desaparece del genoma para posteriormente y dependiendo del sexo del embrión, restaurar su propio patrón. Se denomina *impronta* al fenómeno por el que la metilación en los gametos masculinos y femeninos está específicamente determinada, y se da una expresión diferencial de alelos dependiendo de su procedencia parental. Se manifiesta en organismos superiores y constituye una forma de regulación génica, que se refiere a los genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia de ADN.

Parece ser que existe un mecanismo celular que de algún modo "marca" o deja una impronta sobre todos los genes susceptibles a este proceso de acuerdo con el sexo del individuo.

Los dominios con impronta genética están regulados coordinadamente por una amplia gama de mecanismos de forma que son susceptibles a variaciones debidas a la alimentación. En mamíferos existen muchos ejemplos de activación o represión de genes como la inactivación del cromosoma X, el silenciamiento alélico que se da en los genes con impronta, el mantenimiento de la expresión de determinados genes y la represión de elementos repetitivos de origen vírico o retroviral [13].

En los genes con impronta genética uno de los dos alelos está silenciado mientras que el otro se mantiene constantemente activo. En humanos y en ratones se han visto hasta la fecha unos 80 genes controlados de esta forma [14]. Muchos de ellos juegan papeles muy importantes en el desarrollo y el comportamiento, y se ha visto que están organizados en grupos dentro del genoma, y presentan cierta similitud entre humanos y ratón [15, 16].

Hay razones de peso que evidencian que la metilación del ADN varía entre tejidos, individuos, o condiciones de enfermedad y que varía también durante el envejecimiento. La desorganización de la impronta genómica se ha visto relacionada con diferentes enfermedades en humanos y así se observa en cáncer [17-20].

Aunque de momento no se ha demostrado, hay evidencias a partir de estudios realizados, que apoyan la consideración de que los genes con impronta son una de las dianas más prometedoras para la transmisión de efectos transgeneracionales en respuesta a cambios rápidos en la alimentación y estilo de vida que se asocian con epidemias de distribución mundial como el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes tipo 2 [14, 21].

Un fallo en la eliminación de estas epimutaciones en la línea germinal puede conducir hacia efectos transgeneracionales estables. Los genes con impronta son funcionalmente haploides por lo que no otorgan protección hacia las mutaciones recesivas y por tanto, están asociados con un gran número de desórdenes. Además, se ha visto que los genes con impronta juegan un papel importante en el desarrollo de ciertas regiones del cerebro como la zona del hipotálamo, que contribuye a la regulación de la homeostasis energética. También influyen en el desarrollo postnatal.

Un ejemplo de ello es el complejo GNAS de la subunidad α de Gs (proteína de unión a la guanina). En ratones knockout para *Gnas*, la pérdida de la función paterna está asociada con una disminución de la adiposidad, hipermetabolismo e hipoglucemia, mientras que la pérdida de la función (actividad) materna está asociada con una mayor adiposidad [22].

Otros genes con impronta de procedencia paterna son *Peg1* y *Peg3* (*paternally expressed 1 and 3*). Estos dos genes afectan al crecimiento del tejido adiposo en adultos. Así, la sobreexpresión de *Peg1* parece aumentar el tamaño de los adipocitos, sugiriendo que los niveles de RNAm de este gen pueden ser un marcador que determine el tamaño de los adipocitos [23, 24].

Un reciente estudio bioinformático del genoma de ratón, predice que al menos 600 genes tienen una alta probabilidad de poseer impronta. Un análisis similar predice que en humanos este número debe ser al menos la mitad [25].

Programación fetal

Parece ser que el establecimiento de las marcas epigenéticas durante el desarrollo puede estar influenciado por factores ambientales, entre los que se encuentra la dieta (figura 1). Tras la fertilización, hay principalmente dos etapas de demetilación de secuencias codificantes (genes) y secuencias repetitivas (transposones) pero, en ambos casos, la metilación se da de nuevo rápidamente. Sin embargo, hay genes que escapan a esta metilación "de novo", o sufren cambios en su patrón.

Normalmente, los transposones están silenciados por metilación del promotor CpG, pero si escapan a este silenciamiento pueden interferir en la expresión de genes de varias formas. Por ello, durante las épocas de demetilación es muy importante que el balance nutricional sea óptimo, ya que factores ambientales como la dieta, pueden conducir a una hipometilación del ADN [26].

El nivel de metilación del ADN es menor en la placenta que en tejidos somáticos. Esto puede deberse a la mayor susceptibilidad de los genes con impronta placentarios a factores ambientales [21]. Los genes con impronta pueden jugar diversos papeles en la regulación de la transferencia de nutrientes [27]. En primer lugar, afectan al crecimiento de la placenta. La expresión de genes maternos disminuye el crecimiento fetal y placentario, mientras que la expresión de determinados genes paternos la aumentan.

En segundo lugar, la impronta genómica puede afectar a la capacidad de transporte, y por último, pueden regular los requerimientos nutricionales del feto, controlando principalmente el crecimiento fetal [21].

En los últimos años, varios estudios han demostrado que enfermedades comunes como la obesidad, hipertensión, diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares pueden tener su raíz en la alimentación temprana, durante la gestación y la lactancia [28], y pueden estar asociados con la metilación del ADN.

A partir de estudios llevados a cabo en poblaciones de indios Pima, se ha visto que los fetos expuestos a diabetes materna en útero tienen un IMC mayor en su infancia [29, 30]. Se ha visto también que la obesidad materna puede ser un factor importante en el aumento global de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en diversas poblaciones [31]. Se ha investigado si cambios razonables en la dieta materna durante el embarazo y la lactancia en madres obesas pueden interferir con la programación fetal y neonatal y con el desarrollo de síndrome metabólico [3], y se ha visto que estas adaptaciones pueden ayudar a ralentizar el alarmante aumento transgeneracional de la obesidad [21].

Actualmente hay datos que apoyan la hipótesis de que individuos con síndrome metabólico experimentan una programación epigenética incorrecta durante su desarrollo fetal o postnatal debido a una dieta materna inadecuada. Estos efectos pueden ser transgeneracionales debidos a la transmisión de esos cambios epigenéticos.

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, la metilación juega un papel importante en la expresión génica, probablemente modificando la regulación de la expresión de genes esenciales para el mantenimiento de unos niveles normales de glucosa sanguínea. [32].

Diferentes trabajos de la literatura sugieren que las alteraciones epigenéticas puedan tener efectos a largo plazo en la salud incluso de las sucesivas generaciones [33-35]. Sin embargo, algunos cambios en la metilación global pueden ser tan sutiles que pueden no ser detectados con la tecnología actual, y las consecuencias fenotípicas pueden únicamente ser aparentes cuando se monitoriza algún rasgo observable.

Por tanto, se necesitan nuevos trabajos para estudiar los efectos del entorno en el estado epigenético del genoma y sus repercusiones fenotípicas a largo plazo, para conocer mejor estas posibles causas de la obesidad.

Influencia de la dieta

- Dieta parental anterior al desarrollo intrauterino

Se ha visto que la historia familiar de obesidad es una variable importante para la obesidad infantil [36].

Varias investigaciones han demostrado recientemente que es posible que los cambios epigenéticos se transmitan a la descendencia. Se está discutiendo la posibilidad de una herencia epigenética inducida por una dieta alta en grasa.

Los resultados de tres experimentos llevados a cabo en ratas sugieren que la dieta de los progenitores puede llevar a la acumulación de masa grasa en la descendencia, y que el efecto no se da únicamente durante la lactancia materna [35]. En los tres experimentos, los animales descendientes de progenitores que seguían una dieta alta en grasa presentaron unas concentraciones de insulina plasmática y leptina mayores que los animales que descendían de progenitores que seguían una dieta baja en grasas. Así mismo, estos animales descendientes de los que siguieron la dieta alta en grasas presentaban también un mayor nivel de expresión génica de lipoproteinlipasa y leptina en el tejido adiposo perirrenal.

Sin embargo, debido a las limitaciones de la tecnología actual, de momento no hay evidencias directas de que seguir una dieta rica en grasa pueda inducir cambios epigenéticos que se transmitan a la siguiente generación. En cambio, se ha demostrado que la alimentación materna con una dieta rica en metionina [33, 34], puede causar cambios epigenéticos y estos pueden transmitirse a la siguiente generación, lo que indica que la herencia epigenética inducida por la dieta no es imposible. Las observaciones realizadas, indican las siguientes posibilidades: primero, que los suplementos dietéticos pueden cambiar las marcas epigenéticas como la metilación de determinados genes; y segundo, que algunas modificaciones epigenéticas no se borran completamente durante la oogénesis, lo que puede influenciar la actividad genómica en la siguiente generación [37].

- Ambiente intrauterino y alimentación materna

Diferentes experimentos realizados, demuestran que la alimentación probablemente ejerza efectos sobre la metilación en estadíos tempranos del desarrollo embrionario, y que esos efectos conciernen a diversos tejidos [38, 39].

El ambiente intrauterino y la alimentación materna tienen también un gran impacto en cuanto a la predisposición de la descendencia a desarrollar obesidad en la edad adulta. Se ha visto que tanto una dieta baja en proteínas por parte de la madre como que ésta padezca diabetes durante el embarazo, predispone a que la descendencia tenga un mayor peso al nacer así como un alto riesgo de padecer obesidad durante la infancia [3].

En ratones se ha visto también que una restricción calórica durante el embarazo, puede favorecer el desarrollo de la obesidad en edad adulta [40, 41]. A las 5 semanas los machos comienzan a volverse hiperfágicos aunque no así las hembras [42]. Los ratones sometidos a una alimentación escasa al comienzo de sus vidas, determinan una preferencia posterior por dietas grasas. La alimentación materna puede, por tanto, promover cambios en sistemas involucrados en el control del apetito o en la percepción de la palatabilidad.

En humanos se ha visto que niños expuestos a malnutrición aguda en los primeros estadios del embarazo pueden tener más posibilidades de ser obesos más adelante en su vida. Por otra parte, niños expuestos a hiperglucemia "in utero" tienen más posibilidad de desarrollar resistencia a la insulina y obesidad durante su infancia [35]. Así, el nivel materno de glucosa basal es el mejor predictor de masa grasa en hijos de mujeres con diabetes mellitus durante la gestación.

- **Programación epigenética postnatal**

Se ha visto que algunos estímulos nutricionales en estadios ontogénicos críticos pueden tener influencias duraderas en la expresión de varios genes por interacción con los mecanismos epigenéticos o alterando la conformación de la cromatina y por tanto la accesibilidad de los factores de transcripción [43].

Hay un periodo de tiempo especialmente importante para la adquisición de estos cambios epigenéticos y pueden estar mediados por la lactancia materna, aunque otros estudios no han visto que ésta esté relacionada con la obesidad [36]. En ratas, los cambios epigenéticos en la metilación de ADN y acetilación de histonas se ha visto que ocurren durante la primera semana de vida extrauterina y que persisten hasta la vida adulta [21].

Así, en ratas con dietas suplementadas con ácido fólico, vitamina B12, colina y betaína, tenían una descendencia con un pelaje distinto en el que predominaba el fenotipo pseudoagutí [33] por el incremento de la metilación de los sitios CpG de cada uno de los siete pseudoexones del gen A^{vy} (*viable yellow agouti*) [44, 45]. Se ha demostrado que la

alimentación temprana postnatal, influye también sobre la regulación epigenética del gen con impronta IGF2 (*insulin-like growth factor 2*), que se ha implicado en la etiología de numerosos cánceres humanos [46, 47]. Una dieta deficiente en alimentos donantes de grupos metilo durante los 60 días posteriores al destete, causa una disminución importante de la impronta de este gen, que se traducía en una menor expresión [48] mientras que una dieta rica en carbohidratos en ratas recién nacidas induce una hiperinsulinemia que perdura durante la edad adulta sin que sean necesarios más estímulos nutricionales. Además, esta impronta metabólica una vez establecida, crea un círculo vicioso porque estas hembras transmiten este genotipo a su progenie [49].

En adultos, cambios en el patrón de metilación durante la diferenciación se han descrito únicamente para unos pocos genes. Dos estudios han mostrado una fuerte correlación entre la demetilación del promotor de leptina y la diferenciación de preadipocitos a adipocitos [50, 51].

- **Reprogramación epigenética, envejecimiento y efectos transgeneracionales**

El sobrepeso y la obesidad están influenciados por el ambiente [1, 52]. Los efectos transgeneracionales de toxinas ambientales requieren la alteración epigenética de las células germinales. Anway *et al* (2005) mostraron que la exposición pasajera a estas toxinas durante la diferenciación gonadal disminuye la capacidad espermatogénica y aumenta la incidencia de infertilidad masculina. Estos cambios se transmiten además a través de la línea germinal masculina a las sucesivas generaciones [53].

Diferentes componentes de la dieta pueden jugar un papel importante en la obesidad, como la grasa ingerida [54], o los grupos metilo que pueden tener efectos duraderos en la expresión génica y por tanto en el fenotipo.

Como se muestra en la figura 1, los componentes de la dieta que proporcionan grupos metilo son necesarios para la síntesis de S-adenosilmetionina (SAM), que genera los grupos metilo necesarios para la metilación del ADN [55]. Por tanto, los factores ambientales que alteran la síntesis de SAM, pueden influenciar el fenotipo en la edad adulta por alteración de los patrones de metilación CpG en regiones críticas del genoma [48]. Así, la metilación del ADN y otras modificaciones epigenéticas no siempre permanecen estables y pueden estar influenciadas por el ambiente o por la dieta. Estos cambios epigenéticos pueden a veces ser transmitidos a la descendencia o incluso a terceras generaciones [56]. Exposiciones prolongadas a dietas que influyen la remodelación de la cromatina y la metilación de ADN, pueden inducir cambios

epigenéticos permanentes en el genoma (figura 2). Estos cambios podrían explicar por qué ciertos individuos pueden controlar más fácilmente los síntomas de algunas enfermedades crónicas cambiando su estilo de vida, mientras que otros tienen más dificultades o no pueden hacerlo.

Las condiciones nutricionales de los abuelos pueden tener consecuencias fenotípicas en los nietos. Estos efectos transgeneracionales no se han explicado de momento por mutaciones genéticas y pueden, por tanto, estar relacionados con la herencia epigenética [57-59]. Por ejemplo, un abuelo que fue sobrealimentado antes de su pubertad puede transmitir un riesgo cuatro veces mayor de lo normal a sus nietos de padecer diabetes tipo 2 [60-64].

La expresión génica está modulada por señales moleculares de ritmos circadianos, por señales nutricionales y por el conjunto de estímulos ambientales [26, 32]. Las alteraciones epigenéticas que subyacen al síndrome metabólico están todavía por ser explorados.

Las mutaciones epigenéticas son más frecuentes que las mutaciones genéticas y pueden, por tanto, ser particularmente importantes en los fenotipos relacionados con el envejecimiento [56]. En ratones se ha visto que el envejecimiento está relacionado con una pérdida de metilación del ADN en elementos específicos [65]. Se ha observado una pérdida del 0,01% mensualmente a partir de su nacimiento [66]. En humanos, los efectos del envejecimiento en el mantenimiento de la de la impronta, han sido más difíciles de determinar, debido principalmente a diferencias entre los individuos [67, 68].

Podría ser también que los órganos con una mayor capacidad proliferativa, acumularan cambios epigenéticos relacionados con la edad más rápido que otros con un potencial proliferativo menor [69].

Perspectivas al futuro

Principalmente hay dos procesos epigenéticos: la acetilación de histonas y la metilación de ADN, para los cuales se conocen muchos factores metabólicos y ambientales que pueden influenciarlos [3]. Que los progenitores sigan una dieta rica en grasa antes del desarrollo intrauterino parece afectar a la acumulación de grasa de la descendencia. Esto podría explicarse por la herencia epigenética como sucede cuando la madre sigue una dieta rica en metionina [35]. A partir de estos resultados una nueva estrategia en la prevención de la obesidad se puede diseñar basada en la noción de que la dieta de los

progenitores puede influenciar la salud de la descendencia por herencia epigenética. Así, se han utilizado con éxito líneas celulares tanto de ratones y humanos para evaluar la reversibilidad de las alteraciones epigenéticas usando tanto inhibidores o activadores [3].

Para explorar la importancia del ambiente y la nutrición frente a factores aleatorios intrínsecos, puede ser importante comparar animales genéticamente idénticos y que, o bien se han mantenido bajo las mismas condiciones, o bien han sido expuestos a diferentes ambientes. Una vez identificados los patrones específicos epigenéticos variables o fijos, éstos pueden ser útiles para el diagnóstico y la prognosis. El próximo desafío deberá ser el desentrañar la importancia relativa de los componentes epigenéticos y explorar si éstos pueden ser usados como marcadores.

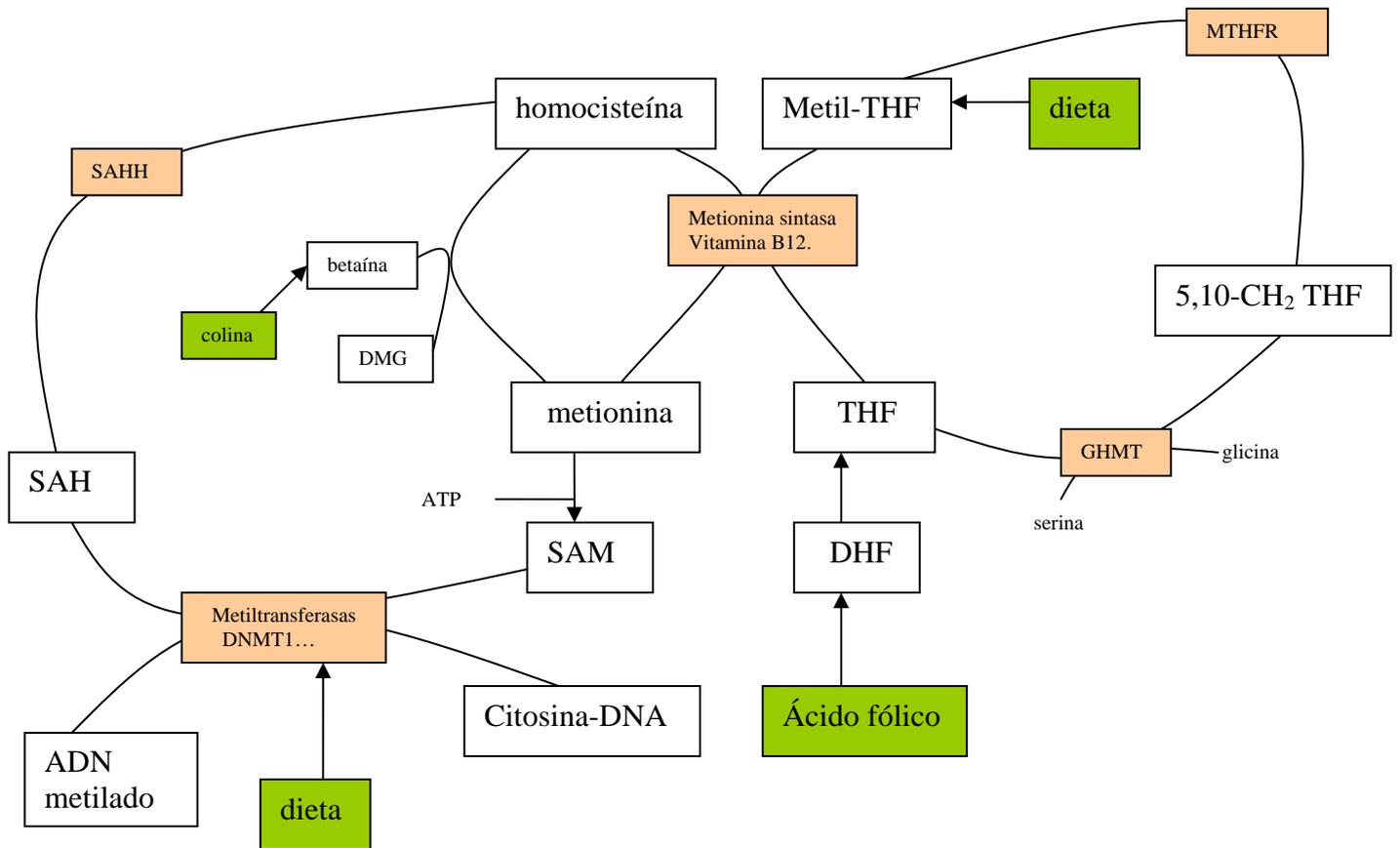


Figura 1: Efecto de la dieta y de diversos nutrientes esenciales sobre algunas rutas metabólicas implicadas en la metilación del genoma. DNMT1: ADN metiltransferasa 1. DHF: Dihidrofolato. THF: Tetrahidrofolato. SAHH: S-adenil L-homocisteína hidrolasa. DMG: Dimetilglicina. GHMT: Glicina Hidroxi Metiltransferasa. MTHFR: Metil Tetrahidrofolato Reductasa.

Alteración epigenética	Mecanismos	Efectos
Metilación ADN	Adición de un grupo metilo en un citosina situada previa o contiguamente a una guanina Alteración de la maquinaria de metilación: DNMT1, DNMT3A y DNMT3B	Impide la transcripción de un gen: no permite el anclaje de los factores de transcripción
Modificaciones en las histonas	Acetilación de lisina (deacetilasas o acetiltransferasas de histonas) Fosforilación residuos serina y treonina Metilación de residuos lisina y arginina (metiltransferasas) Ubiquitinación de residuos lisina	Aumenta la transcripción La fosforilación del residuo serina 10 aumenta la transcripción Aumenta o disminuye la transcripción dependiendo de su ubicación Activación transcripcional

Tabla 1: Alteraciones epigenéticas más frecuentes en el genoma. DNMT1 (ADN Metiltransferasa 1); DNMT3A (ADN Metiltransferasa 3A); DNMT3B (ADN Metiltransferasa 3B).

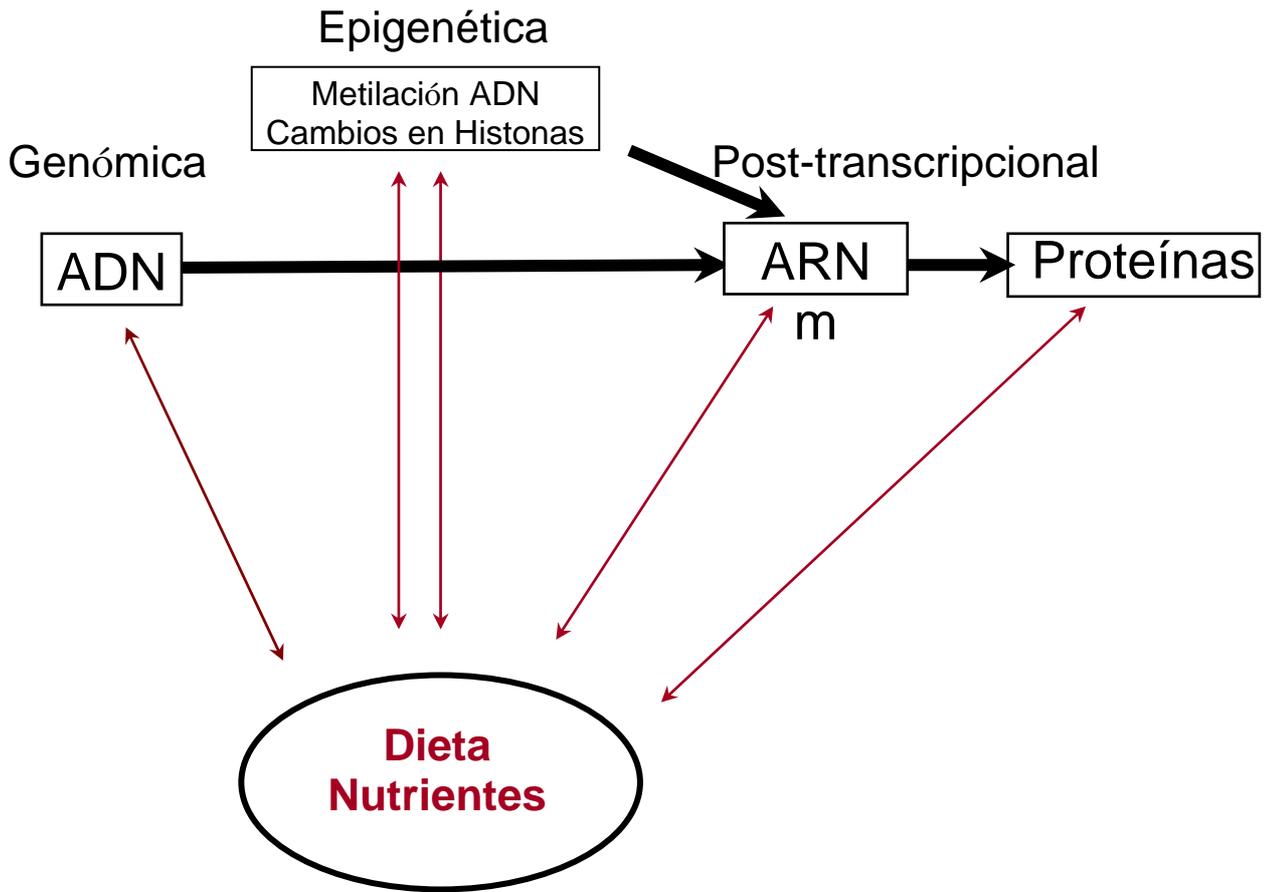


Figura 2: Implicación de los nutrientes de la dieta en el flujo de información genética del ADN a la expresión de proteínas.

Bibliografia

1. Martinez-Hernandez A, Enriquez L, Moreno-Moreno MJ, Marti A. Genetics of obesity. *Public Health Nutr* 2007; **10**: 1138-44.
2. Marti A, Martinez JA. Genetics of obesity: gene x nutrient interactions. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; **76**: 184-93.
3. Junien C. Impact of diets and nutrients/drugs on early epigenetic programming. *J Inherit Metab Dis* 2006; **29**: 359-65.
4. Li E, Beard C, Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature* 1993; **366**: 362-5.
5. Dennis K, Fan T, Geiman T, Yan Q, Muegge K. Lsh, a member of the SNF2 family, is required for genome-wide methylation. *Genes Dev* 2001; **15**: 2940-4.
6. Fan T, Hagan JP, Kozlov SV, Stewart CL, Muegge K. Lsh controls silencing of the imprinted *Cdkn1c* gene. *Development* 2005; **132**: 635-44.
7. Gregory RI, Randall TE, Johnson CA, Khosla S, Hatada I, O'Neill LP, et al. DNA methylation is linked to deacetylation of histone H3, but not H4, on the imprinted genes *Snrpn* and *U2af1-rs1*. *Mol Cell Biol* 2001; **21**: 5426-36.
8. Salnikow K, Costa M. Epigenetic mechanisms of nickel carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2000; **19**: 307-18.
9. Silbergeld EK, Waalkes M, Rice JM. Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action. *Am J Ind Med* 2000; **38**: 316-23.
10. Sutherland JE, Costa M. Epigenetics and the environment. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **983**: 151-60.
11. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102**: 10604-9.
12. Bandyopadhyay D, Medrano EE. The emerging role of epigenetics in cellular and organismal aging. *Exp Gerontol* 2003; **38**: 1299-307.
13. Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet* 2000; **9**: 2395-402.
14. Junien C, Nathanielsz P. Report on the IASO Stock Conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes. *Obes Rev* 2007; **8**: 487-502.
15. Wagschal A, Feil R. Genomic imprinting in the placenta. *Cytogenet Genome Res* 2006; **113**: 90-8.
16. Young LE, Schnieke AE, McCreath KJ, Wieckowski S, Konfortova G, Fernandes K, et al. Conservation of *IGF2-H19* and *IGF2R* imprinting in sheep: effects of somatic cell nuclear transfer. *Mech Dev* 2003; **120**: 1433-42.
17. Arnaud P, Feil R. Epigenetic deregulation of genomic imprinting in human disorders and following assisted reproduction. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005; **75**: 81-97.
18. Cui H, Cruz-Correa M, Giardiello FM, Hutcheon DF, Kafonek DR, Brandenburg S, et al. Loss of *IGF2* imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk. *Science* 2003; **299**: 1753-5.
19. Flanagan JM, Pependikyte V, Pozdniakovaite N, Sobolev M, Assadzadeh A, Schumacher A, et al. Intra- and interindividual epigenetic variation in human germ cells. *Am J Hum Genet* 2006; **79**: 67-84.
20. Feinberg AP. Methylation meets genomics. *Nat Genet* 2001; **27**: 9-10.
21. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes* 2005; **54**: 1899-906.

22. Plagge A, Gordon E, Dean W, Boiani R, Cinti S, Peters J, et al. The imprinted signaling protein XL alpha s is required for postnatal adaptation to feeding. *Nat Genet* 2004; **36**: 818-26.
23. Takahashi M, Kamei Y, Ezaki O. Mest/Peg1 imprinted gene enlarges adipocytes and is a marker of adipocyte size. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; **288**: E117-24.
24. Kamei Y, Suganami T, Kohda T, Ishino F, Yasuda K, Miura S, et al. Peg1/Mest in obese adipose tissue is expressed from the paternal allele in an isoform-specific manner. *FEBS Lett* 2007; **581**: 91-6.
25. Luedi PP, Hartemink AJ, Jirtle RL. Genome-wide prediction of imprinted murine genes. *Genome Res* 2005; **15**: 875-84.
26. Poirier LA, Brown AT, Fink LM, Wise CK, Randolph CJ, Delongchamp RR, et al. Blood S-adenosylmethionine concentrations and lymphocyte methylenetetrahydrofolate reductase activity in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Metabolism* 2001; **50**: 1014-8.
27. Constancia M, Kelsey G, Reik W. Resourceful imprinting. *Nature* 2004; **432**: 53-7.
28. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; **60**: 5-20.
29. Boloker J, Gertz SJ, Simmons RA. Gestational diabetes leads to the development of diabetes in adulthood in the rat. *Diabetes* 2002; **51**: 1499-506.
30. Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2002; **25**: 16-22.
31. Han J, Xu J, Epstein PN, Liu YQ. Long-term effect of maternal obesity on pancreatic beta cells of offspring: reduced beta cell adaptation to high glucose and high-fat diet challenges in adult female mouse offspring. *Diabetologia* 2005; **48**: 1810-8.
32. Maier S, Olek A. Diabetes: a candidate disease for efficient DNA methylation profiling. *J Nutr* 2002; **132**: 2440S-2443S.
33. Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr* 2002; **132**: 2393S-2400S.
34. Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet* 1999; **23**: 314-8.
35. Wu Q, Suzuki M. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obes Rev* 2006; **7**: 201-8.
36. Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Marti A. Predictor factors for childhood obesity in a Spanish case-control study. *Nutrition* 2007; **23**: 379-84.
37. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003; **33 Suppl**: 245-54.
38. Rakyan VK, Chong S, Champ ME, Cuthbert PC, Morgan HD, Luu KV, et al. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine Axin(Fu) allele occurs after maternal and paternal transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; **100**: 2538-43.
39. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; **20**: 63-8.
40. Bellinger L, Lilley C, Langley-Evans SC. Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. *Br J Nutr* 2004; **92**: 513-20.
41. Ozanne SE, Lewis R, Jennings BJ, Hales CN. Early programming of weight gain in mice prevents the induction of obesity by a highly palatable diet. *Clin Sci (Lond)* 2004; **106**: 141-5.
42. Jones AP, Friedman MI. Obesity and adipocyte abnormalities in offspring of rats undernourished during pregnancy. *Science* 1982; **215**: 1518-9.

43. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**: 179-97.
44. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003; **23**: 5293-300.
45. Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG. Response to "Methyl donors change the germline epigenetic state of the Avy allele". *Faseb J* 2007; **21**: 3021-3022.
46. Falls JG, Pulford DJ, Wylie AA, Jirtle RL. Genomic imprinting: implications for human disease. *Am J Pathol* 1999; **154**: 635-47.
47. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004; **4**: 143-53.
48. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol* 2007; **23**: 297-307.
49. Srinivasan M, Aalinkeel R, Song F, Patel MS. Programming of islet functions in the progeny of hyperinsulinemic/obese rats. *Diabetes* 2003; **52**: 984-90.
50. Melzner I, Scott V, Dorsch K, Fischer P, Wabitsch M, Bruderlein S, et al. Leptin gene expression in human preadipocytes is switched on by maturation-induced demethylation of distinct CpGs in its proximal promoter. *J Biol Chem* 2002; **277**: 45420-7.
51. Yokomori N, Tawata M, Onaya T. DNA demethylation modulates mouse leptin promoter activity during the differentiation of 3T3-L1 cells. *Diabetologia* 2002; **45**: 140-8.
52. Popkin BM, Udry JR. Adolescent obesity increases significantly in second and third generation U.S. immigrants: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *J Nutr* 1998; **128**: 701-6.
53. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; **308**: 1466-9.
54. Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. *J Nutr* 2000; **130**: 284S-288S.
55. Petronis A. The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry* 2004; **55**: 965-70.
56. Feil R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res* 2006; **600**: 46-57.
57. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 2002; **10**: 682-8.
58. Lumey LH. Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-1945. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; **6**: 240-53.
59. Pembrey ME. Time to take epigenetic inheritance seriously. *Eur J Hum Genet* 2002; **10**: 669-71.
60. Drake AJ, Walker BR, Seckl JR. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; **288**: R34-8.
61. Jablonka E, Lamb MJ. The changing concept of epigenetics. *Ann N Y Acad Sci* 2002; **981**: 82-96.
62. Martin JF, Johnston CS, Han CT, Benyshek DC. Nutritional origins of insulin resistance: a rat model for diabetes-prone human populations. *J Nutr* 2000; **130**: 741-4.
63. Patel MS, Srinivasan M. Metabolic programming: causes and consequences. *J Biol Chem* 2002; **277**: 1629-32.
64. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; **7**: 847-54.
65. Barbot W, Dupressoir A, Lazar V, Heidmann T. Epigenetic regulation of an IAP retrotransposon in the aging mouse: progressive demethylation and de-silencing of the element by its repetitive induction. *Nucleic Acids Res* 2002; **30**: 2365-73.

66. Wilson VL, Smith RA, Ma S, Cutler RG. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age. *J Biol Chem* 1987; **262**: 9948-51.
67. Martin GM. Epigenetic drift in aging identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102**: 10413-4.
68. Wong AH, Gottesman, II, Petronis A. Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Hum Mol Genet* 2005; **14 Spec No 1**: R11-8.
69. Hoal-van Helden EG, van Helden PD. Age-related methylation changes in DNA may reflect the proliferative potential of organs. *Mutat Res* 1989; **219**: 263-6.