

# Epigenómica en Endocrinología y Nutrición

## Epigenomics in endocrinology and nutrition

Ana B Crujeiras

*Grupo de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición. Unidad de Epigenómica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS-SERGAS) y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN).*

### Resumen

Existe una amplia variabilidad individual en la respuesta a los diferentes factores ambientales a los que estamos expuestos, cada persona presenta diferente riesgo de padecer una enfermedad y una respuesta diferente a un tratamiento o patrón dietético. En esta variabilidad se explica en un 30% por la genética individual pero el 70% restante está determinado por los factores ambientales. Este efecto de los factores ambientales sobre la función celular está regulado por mecanismos epigenéticos. Estos mecanismos epigenéticos juegan un papel fundamental tanto en la salud como en la enfermedad y actúan a lo largo de todo el ciclo vital del individuo condicionando el envejecimiento y marcando el reloj biológico mediante el reloj epigenético. Las marcas epigenéticas, aunque no modifican la secuencia del ADN, son heredables y a diferencia de las mutaciones, son reversibles. Estas características hacen que las marcas epigenéticas se hayan postulado como una estrategia útil y prometedora en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. En el campo de la endocrinología, la nutrición y la obesidad, la epigenética es una ciencia muy joven a diferencia de las evidencias científicas que existen en el campo de la oncología. Aunque queda mucho camino por recorrer, actualmente hay ya evidencia científica sólida que demuestra una asociación entre la regulación epigenética y las enfermedades metabólicas como la obesidad así como la capacidad de un patrón dietético, alimentos específicos o suplementación con compuestos bioactivos así como la práctica de ejercicio físico o la lactancia materna para modular las marcas epigenéticas y promover un envejecimiento saludable. Todo ello pone de manifiesto que el incremento en el conocimiento de los mecanismos epigenéticos en el campo de la nutrición y metabolismo aportará estrategias prometedoras en el manejo

de las enfermedades metabólicas como la obesidad y las patologías asociadas a ella.

### Abstract

There is a wide individual variability in the response to the different environmental factors to which we are exposed, each person has a different risk of suffering from a disease and a different response to a treatment or dietary pattern. 30% of this variability is explained by individual genetics but the remaining 70% is determined by environmental factors. This effect of environmental factors on cell function is regulated by epigenetic mechanisms. These epigenetic mechanisms play a fundamental role in both health and disease and act throughout the entire life cycle of the individual, conditioning aging and setting the biological clock through the epigenetic clock. Epigenetic marks, although they do not modify the DNA sequence, are heritable and unlike mutations, they are reversible. These characteristics make epigenetic marks have been postulated as a useful and promising strategy in the diagnosis and treatment of diseases. In the field of endocrinology, nutrition and obesity, epigenetics is a very young science unlike the scientific evidences that exist in the field of oncology. Despite of this, there is currently solid scientific evidence that demonstrates an association between epigenetic regulation and metabolic diseases such as obesity, as well as the capacity of a dietary pattern, specific foods or supplementation with bioactive compounds, physical activity or breastfeeding to modulate epigenetic marks and promote healthy aging. All this shows that the increase in the knowledge of epigenetic mechanisms in the field of nutrition and metabolism will provide promising strategies in the management of metabolic diseases such as obesity and its associated pathologies.

## Introducción

En los últimos años se ha observado un gran interés en la comunidad científica sobre los mecanismos moleculares que regulan la diferencia en el riesgo de padecer una enfermedad y también en las diferencias observadas entre los pacientes a una determinada estrategia terapéutica con el fin de avanzar en la medicina personalizada <sup>(1)</sup>. En un principio el avance en la genética ha despejado grandes dudas en el diagnóstico de enfermedades no conocidas ya que, existen numerosas mutaciones genéticas que se asocian con el desarrollo de determinadas enfermedades y también la farmacogenética ha abierto nuevas puertas en el tratamiento de las enfermedades. Sin embargo, entre los factores determinantes de la salud, la genética únicamente es capaz de explicar un 30 % de la variabilidad, el 70% restante se debe a factores ambientales. Estos factores ambientales son capaces de regular la función de los genes y dar lugar a la promoción de la salud o el desarrollo de enfermedades. Los mecanismos moleculares implicados en la conexión entre los factores ambientales y la expresión de los genes se denominan mecanismos epigenéticos y la ciencia que estudia estos mecanismos es la epigenética. Estos mecanismos epigenéticos consisten en marcas químicas que se unen al ADN y regulan la expresión de los genes, pero sin modificar la secuencia del ADN. Igual que las mutaciones genéticas, estas marcas epigenéticas son heredables, pero a diferencia de las mutaciones genéticas son reversibles. Dichas características propias de las modificaciones epigenéticas hacen que estos mecanismos moleculares sean atractivos tanto para la búsqueda de biomarcadores de predicción y diagnóstico de enfermedades y potenciales dianas terapéuticas. Además, estudios recientes evidencian que los mecanismos epigenéticos podrían ser los responsables de mediar los efectos que ejercen los nutrientes y compuestos bioactivos de la dieta sobre la función de los genes <sup>(2)</sup>.

Existen varios mecanismos implicados en la maquinaria epigenética (Figura 1A) como las modificaciones post-traduccionales de las histonas (post-translational modifications of histones, PTMs), la metilación del ADN y los ARN no codificantes (non-coding RNAs, ncRNAs), que incluyen los microARNs (miRNAs) y los ARN largos no codificantes (long non-coding RNAs, lncRNAs). Entre ellos, la metilación del ADN es el mecanismo más abundante en el organismo y el más estudiado.

En esta línea, se han demostrado varias aplicaciones de las marcas epigenéticas para la medicina personalizada en el campo de la oncología, sin embargo, en el campo de la endocrinología y la nutrición, la epigenética es todavía una ciencia muy joven. En esta revisión se expondrá la implicación de la regulación epigenética en el campo de la endocrinología y la nutrición, con un especial énfasis en el desarrollo de la obesidad y sus enfermedades asociadas.

## Papel de la regulación epigenética en la promoción de la salud

Las marcas epigenéticas juegan un papel fundamental a lo largo de la vida del individuo, ya desde el desarrollo del embrión, indicando el tipo de célula a la que se van a diferenciar las células madre embrionarias y así dar lugar a los principales órganos del organismo. Previamente, los gametos procedentes tanto del padre como de la madre aportan también marcas epigenéticas determinadas que se transmiten a la descendencia. Posteriormente durante el desarrollo de cada individuo, los factores ambientales a los que se expone van a ir modificando las marcas epigenéticas heredadas y se van adquiriendo otras nuevas que van a determinar el envejecimiento del individuo (Figura 1B).

En este contexto, ya el estilo de vida de los padres se asocia con el desarrollo de enfermedades metabólicas en la edad adulta de su descendencia y este efecto se debe a la heredabilidad de las marcas epigenéticas adquiridas por los padres. Por ejemplo, se ha observado que la actividad física y un patrón de dieta saludable en los padres, mejora la calidad de los espermatozoides y se han evidenciado diferencias en las marcas epigenéticas dependiendo del estilo de vida del padre que se han asociado con el riesgo de obesidad en la descendencia <sup>(3,4)</sup>. En la misma línea, los hábitos dietéticos y estilo de vida de la madre incluso antes de la concepción y también durante el embarazo, pueden condicionar el riesgo de enfermedades metabólicas en la descendencia y este efecto parece estar mediado por mecanismos epigenéticos <sup>(5)</sup>. Tras el nacimiento, la nutrición durante los primeros días también se asocia con el buen desarrollo del recién nacido y con el riesgo de padecer enfermedades metabólicas en la edad adulta. Este efecto también se asoció con mecanismos epigenéticos como se puede ver reflejado en estudios relacionados con el efecto beneficioso de la lactancia materna tanto en el bebé <sup>(6)</sup> como en la propia madre <sup>(7)</sup>.

Posteriormente en la edad adulta, los hábitos nutricionales y de actividad física, así como la exposición a otros factores ambientales irán modificando también las marcas epigenéticas que condicionarán el desarrollo de un envejecimiento saludable o no. Así, estas marcas epigenéticas nos dan información de la edad biológica que es diferente de la edad cronológica mediante la evaluación del reloj epigenético <sup>(8)</sup> (Figura 1C). Esto significa que, según el reloj epigenético, una persona puede tener 60 años de edad cronológica, pero sin embargo presentar una edad biológica (epigenética) de 80 años si ha seguido hábitos de vida poco saludables o por el contrario presentar una edad epigenética de 40 años si sus hábitos nutricionales y de actividad física fueron saludables a lo largo de su vida <sup>(8)</sup>.

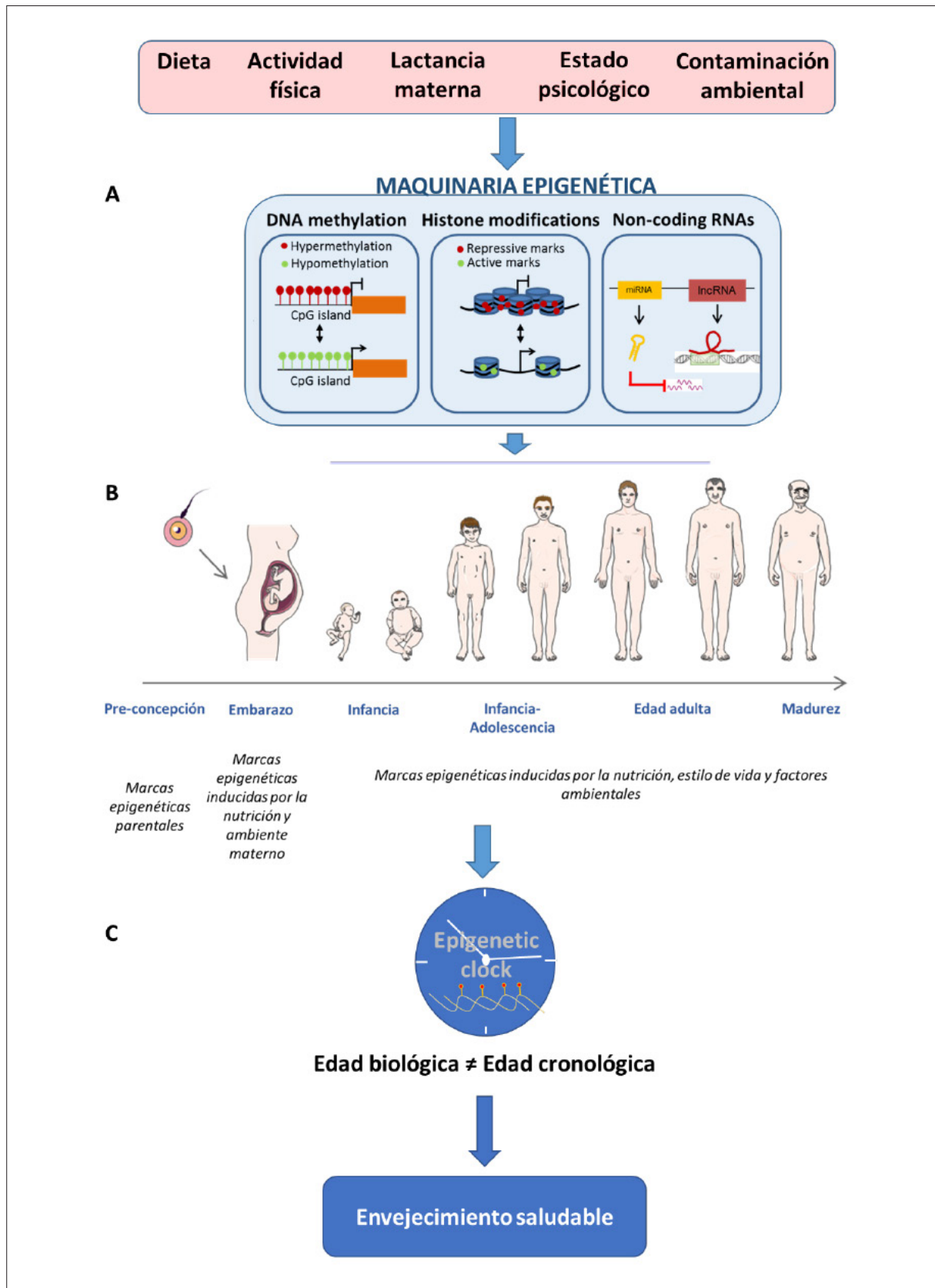


Figura 1. Papel de la regulación epigenética como nexo de unión entre el efecto de los factores ambientales y la función celular en la promoción de la salud y el envejecimiento. **A.** Mecanismos epigenéticos implicados en la regulación epigenética. Metilación del ADN, modificación de las histonas y ARN no codificantes (microARNs y ARNs largos no codificantes). **B.** Reloj epigenético, implicado en el envejecimiento marcando la edad biológica que es diferente de la edad cronológica.

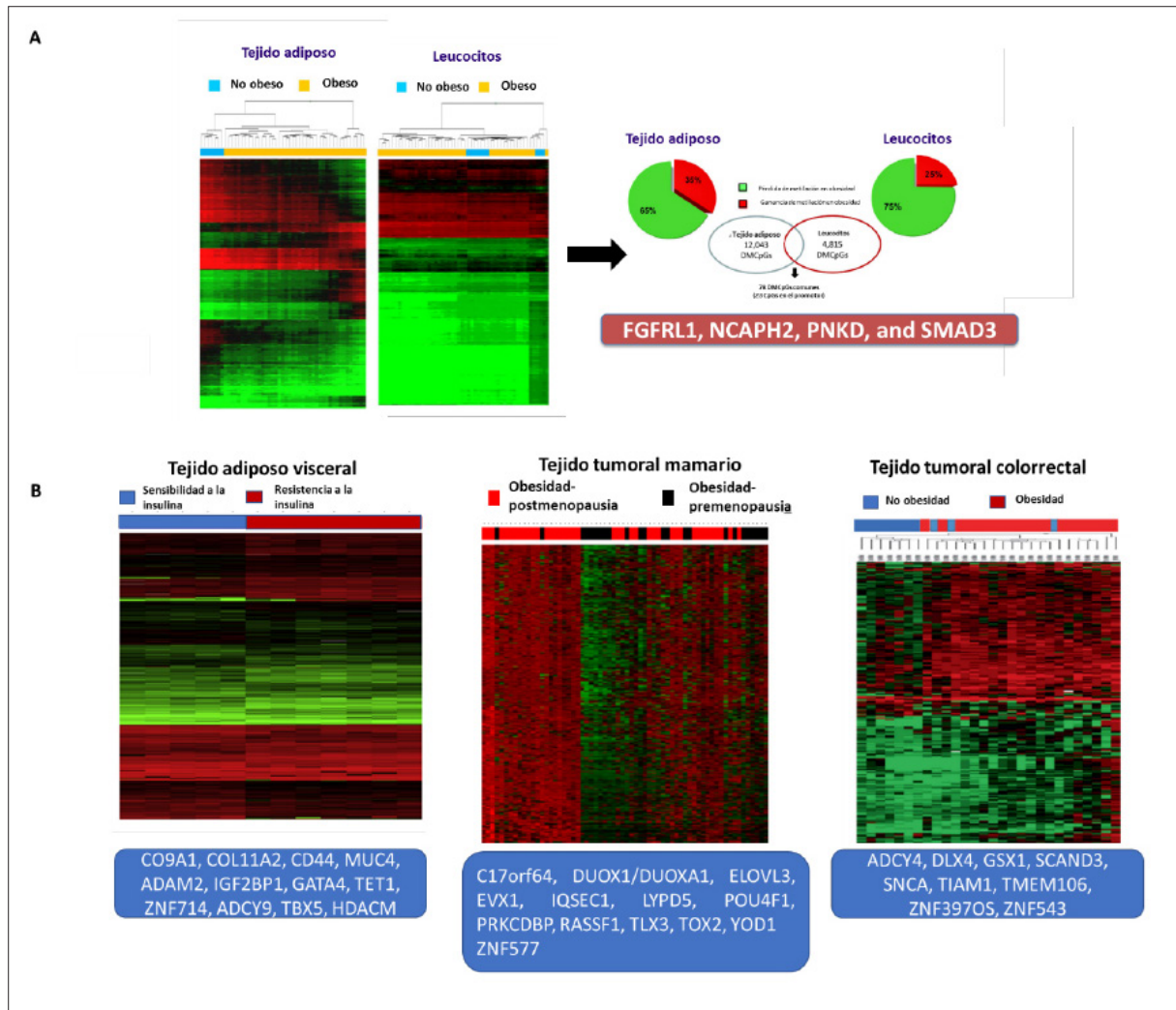


Figura 2. Perfil de metilación en la obesidad y las enfermedades asociadas a ella. **A.** Firma epigenética del tejido adiposo asociado a la obesidad reflejada en leucocitos de sangre periférica (modificado de [10]). **B.** Firma epigenética de la resistencia a la insulina, el cáncer de mama y el cáncer de colon asociado a la obesidad (modificados de [12-14]).

### El epigenoma de la obesidad y sus enfermedades asociadas

La obesidad es un trastorno multifactorial que está directamente influenciado por el efecto que ejercen determinados agentes externos. Teniendo en cuenta esta evidencia, los últimos hallazgos en el campo de la epigenética han puesto de manifiesto que la obesidad, al igual que otras enfermedades metabólicas, está regulada por mecanismos epigenéticos y que determinadas terapias de uso actual en la clínica, como la cirugía bariátrica y las intervenciones nutricionales para la pérdida de peso, son capaces de revertir el epigenoma relacionado con la obesidad (2,9).

En los últimos años, el número de investigaciones basadas en la regulación epigenética y la obesidad ha incrementado exponencialmente y son numerosos los trabajos realizados en grandes estudios poblacionales

en los que se han identificado genes diferencialmente metilados entre individuos con obesidad y normopeso y las enfermedades asociadas a la obesidad a través de EWAS (Figura 2A). De manera relevante, se ha identificado una firma epigenética de tejido adiposo obeso que es reflejada en leucocitos de sangre periférica (10). Además de la asociación entre marcas epigenéticas y la obesidad, también se han identificado firmas epigenéticas relacionadas con las enfermedades asociadas a la obesidad (Figura 2B) como la resistencia a la insulina (11,12) y cáncer (13,14). Así, las firmas epigenéticas identificadas pueden aportar información relevante tanto para el diagnóstico como para la respuesta al tratamiento de pérdida de peso. Así, diversos estudios han mostrado diferencias en los perfiles de metilación entre respondedores y no respondedores a una terapia para perder peso (15) o por ejemplo entre reganadores y no reganadores del peso perdido(16), el gran reto en la lucha contra la obesidad.

Dichas marcas epigenéticas asociadas a la obesidad pueden ser revertidas mediante estrategias terapéuticas para perder peso nutricionales <sup>(17)</sup>, quirúrgicas <sup>(18)</sup> o mediante actividad física o determinados compuestos bioactivos de la dieta <sup>(2)</sup>.

### La epigenética en la medicina y nutrición de precisión

La creciente prevalencia de las enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes mellitus, junto con las escasas estrategias terapéuticas eficaces para combatir estas enfermedades ponen de manifiesto la necesidad de la búsqueda de biomarcadores que permitan un mejor diagnóstico y estrategias terapéuticas personalizadas.

En esta línea, las marcas epigenéticas han despertado grandes expectativas, particularmente debido a la posibilidad de reversibilidad. Esta característica particular, hace que las marcas epigenéticas puedan ser unos buenos biomarcadores y además posibles dianas terapéuticas. Sin embargo, la regulación epigenética es tejido específico y lo ideal sería evaluar dichas marcas en el tejido diana de la enfermedad. Este hecho es un gran reto en la búsqueda de biomarcadores epigenéticos ya que en algunas ocasiones es difícil o prácticamente imposible obtener biopsias del tejido a partir de órganos de difícil acceso como puede ser el cerebro. Tampoco es fácil conseguir biopsias de tejido diana para llevar a cabo estudios longitudinales o incluso a partir de sujetos sanos o poblaciones más vulnerables como los niños. En su lugar, es necesario encontrar fuentes mínimamente invasivas y de fácil acceso para obtener material genético. Un ejemplo de este tipo de muestras son los leucocitos de sangre periférica. En este contexto, un elevado número de estudios han evaluado las marcas epigenéticas en leucocitos en asociación con enfermedades metabólicas <sup>(1)</sup>. Se ha observado que los leucocitos de sangre periférica pueden reflejar los niveles de metilación del tejido diana de varias enfermedades metabólicas.

La evaluación de la expresión génica y marcas epigenéticas en leucocitos de sangre periférica han aportado importante información en el campo de la nutrición. De hecho, la ciencia que estudia el efecto de los nutrientes sobre la función de los genes se denomina nutriepigenómica <sup>(19)</sup>.

Dicha herramienta podría ser útil para ganar conocimiento sobre el efecto de diferentes nutrientes o compuestos bioactivos de los alimentos, así como potencial dieta epigenética además de aportar biomarcadores para predecir el efecto o respuesta de un tratamiento dietético, o la susceptibilidad individual a desarrollar obesidad dependiendo del patrón epigenético previo <sup>(1)</sup>.

### Conclusión

En la actualidad, las marcas epigenéticas se postulan como herramientas clave para la prevención, el pronóstico y el tratamiento de distintas enfermedades metabólicas como la obesidad y sus enfermedades asociadas. La característica de reversibilidad que presentan los mecanismos epigenéticos las convierte en dianas terapéuticas muy prometedoras a las que se podría dirigir una estrategia terapéutica personalizada basada en un patrón de alimentación específico, suplementación con compuestos nutricionales bioactivos o incluso fármacos epigenéticos.

### Agradecimientos

El trabajo realizado por el grupo de investigación Epigenómica en Endocrinología y Nutrición es financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación; Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER; PI20/00650 y CIBEROBN) y Xunta de Galicia-GAIN (IN607B2020). Ana B Crujeiras es financiada con un contrato de investigación "Miguel Server" (CP17/00088) del ISCIII.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

### Referencias Bibliográficas

- Izquierdo AG, Crujeiras AB. Epigenetic biomarkers in metabolic syndrome and obesity. In: Prognostic Epigenetics. Elsevier; 2019. p. 269–87.
- Lorenzo PM, Crujeiras AB. Potential effects of nutrition-based weight loss therapies in reversing obesity-related breast cancer epigenetic marks. *Food Funct*. 2021;12(4):1402–14.
- Axson JE, Libonati JR. Impact of parental exercise on epigenetic modifications inherited by offspring: A systematic review. *Physiol Rep*. 2019;7(22):e14287.
- Braun JM, Messerlian C, Hauser R. Fathers Matter: Why It's Time to Consider the Impact of Paternal Environmental Exposures on Children's Health. *Curr Epidemiol reports*. 2017;4(1):46–55.
- Rudzki E, Grzywa Z, Rebandel P. [Occupational allergy among physicians]. *Pol Tyg Lek*. 43(3–4):89–91.
- Hartwig FP, Davey Smith G, Simpkin AJ, Victora CG, Relton CL, Caramaschi D. Association between Breastfeeding and DNA Methylation over the Life Course: Findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Nutrients*. 2020;12(11).

7. Ambrosone CB, Higgins MJ. Relationships between Breast Feeding and Breast Cancer Subtypes: Lessons Learned from Studies in Humans and in Mice. *Cancer Res.* 2020;80(22):4871–7.
8. Fahy GM, Brooke RT, Watson JP, Good Z, Vasawala SS, Maecker H, et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. *Aging Cell.* 2019;18(6).
9. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Obesity-related epigenetic changes after bariatric surgery. Vol. 10, *Frontiers in Endocrinology.* 2019.
10. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Sandoval J, Milagro FI, Navas-Carretero S, Carreira MC, et al. DNA methylation map in circulating leukocytes mirrors subcutaneous adipose tissue methylation pattern: a genome-wide analysis from non-obese and obese patients. *Sci Rep.* 2017;7:41903.
11. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Role of epigenomic mechanisms in the onset and management of insulin resistance. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2019.
12. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Moreno-Navarrete JM, Sandoval J, Hervas D, Gomez A, et al. Genome-wide DNA methylation pattern in visceral adipose tissue differentiates insulin-resistant from insulin-sensitive obese subjects. *Transl Res.* 2016;178:13-24.e5.
13. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Stefansson OA, Macias-Gonzalez M, Sandoval J, Cueva J, et al. Obesity and menopause modify the epigenomic profile of breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(7):351–63.
14. Crujeiras AB, Morcillo S, Diaz-Lagares A, Sandoval J, Castellano-Castillo D, Torres E, et al. Identification of an epigraphic signature of human colorectal cancer associated with obesity by genome-wide DNA methylation analysis. *Int J Obes.* 2019;43(1):176–88.
16. Nicoletti CF, Pinhel MS, Noronha NY, Jácome A, Crujeiras AB, Nonino CB. Association of MFSD3 promoter methylation level and weight regain after gastric bypass: Assessment for 3 y after surgery. *Nutrition.* 2020;70:110499.
16. Crujeiras AB, Campion J, Díaz-Lagares A, Milagro FI, Goyenechea E, Abete I, et al. Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: a translational study. *Regul Pept.* 2013;186:1–6.
17. Nicoletti CF, Cortes-Oliveira C, Noronha NY, Pinhel MAS, Dantas WS, Jácome A, et al. DNA methylation pattern changes following a short-term hypocaloric diet in women with obesity. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(9):1345–53.
18. Nicoletti CF, Pinhel MAS, Diaz-Lagares A, Casanueva FF, Jácome A, Pinhanelli VC, et al. DNA methylation screening after roux-en Y gastric bypass reveals the epigenetic signature stems from genes related to the surgery per se. *BMC Med Genomics.* 2019;12(1):72.
19. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmuryznska A, Choi MS, Curi R, et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10(1–2):43–62.