

Epigenética detrás de la obesidad:

¿Cómo la alimentación y el estilo de vida modifican tus genes?

Xóchitl Azzeneth Romero-Rodríguez
Raúl Adrián Martínez-Orozco
Jorge Luis Ayala-Lujan



Resumen

La obesidad, es una enfermedad que se caracteriza principalmente por la acumulación excesiva o anormal de grasa corporal, sin duda uno de los rasgos más característicos es el incremento notorio en el aumento de grasa en la región abdominal. Actualmente la obesidad se considera un problema de salud de importancia global por su alta prevalencia, pues a nivel mundial la prevalencia de dicha condición en adultos se ha duplicado y cuadruplicado en adolescentes desde 1990 a la fecha, se estima que alrededor de 1000 millones de personas en el mundo son obesas, es decir, una de cada ocho personas. Antes, se consideraba que la obesidad solo se asociaba con los hábitos alimentarios, el sedentarismo y la presencia de estrés crónico, sin embargo, las investigaciones recientes muestran que los genes son también importantes, de tal suerte que la obesidad ocurre por una interacción compleja entre genes y medio ambiente, al estudio de esta interacción se le conoce como epigenética, uno de los mecanismos epigenéticos más estudiados y asociados con la obesidad, son las metilaciones del ADN. Por lo cual, resulta importante conocer cómo las metilaciones del ADN modifican la expresión génica a tal grado de predisponer al desarrollo de obesidad, así como, destacar la importancia de tener una correcta alimentación y hábitos saludables para prevenir o revertir dichas modificaciones epigenéticas.

Introducción

La obesidad se caracteriza principalmente por la acumulación excesiva o anormal de grasa corporal, sin duda uno de los rasgos más característicos es el incremento notorio en la región abdominal. En un inicio, se consideraba que la obesidad solo se asociaba con los efectos del medio ambiente donde se desarrollan los individuos, es decir, los hábitos de alimentación (alta ingesta calórica), el sedentarismo, el estrés, entre otros; sin embargo, las investigaciones recientes muestran que los genes son también importantes, de tal suerte que la obesidad ocurre por una interacción compleja entre genes y medio ambiente (Mahmoud, 2022), El estudio de la interacción entre los genes y el ambiente se conoce como epigenética, término que se introdujo en la década de los cincuenta, y que en la actualidad se encarga de estudiar los cambios en la expresión de genes provocados por el ambiente, sin involucrar modificaciones en la secuencia de nucleótidos en el ADN. Hay varios mecanismos epigenéticos, sin embargo, el que más se ha asociado a obesidad es la metilación del ADN (Izquierdo et al. 2019), por ello, en este artículo nos centraremos en contestar las siguientes preguntas: ¿Qué es una metilación?, ¿Cómo afectan las metilaciones la expresión de los genes?, ¿Por qué la metilación del ADN se ha asociado con obesidad? ¿Cómo afectan la alimentación y el estilo de vida los niveles de metilación del ADN? y ¿Las metilaciones son reversibles?

Desarrollo

La obesidad es un problema de salud de importancia global, pues en épocas recientes ha mostrado incrementos en su incidencia muy drásticos, ya que a nivel mundial la prevalencia de dicha condición en adultos se ha duplicado en adolescentes desde 1990 a la fecha. Actualmente se considera que alrededor de 1000 millones de personas en el mundo son obesas, es decir, una de cada ocho personas. Y las proyecciones a futuro en la prevalencia de esta enfermedad son muy desalentadoras, incluso se estima que a nivel mundial para el 2030 el 58% de los adultos serán obesos. Por su parte, en México actualmente ocupamos el segundo lugar de obesidad en adultos y el primero en niños a nivel mundial, por lo que debemos entender y atender de manera urgente este problema. Resulta importante resaltar que su aparición no distingue sexo, etnia o nivel socioeconómico, por lo que cualquier persona puede padecerla, además, que su presencia se asocia con el desarrollo de otras enfermedades como hipertensión arterial y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por tanto, la obesidad afecta de manera importante la calidad de vida de quienes la padecen (OMS, 2024).

Modificación de genes y obesidad

Los genes pueden modificarse de diversas formas, la más conocida es sin duda, el cambio en las secuencias de las bases ni-

trogenadas presentes en estos, que son conocidos comúnmente como mutaciones y suelen relacionarse con efectos dañinos tanto en los genes como en los individuos que las presentan. Sin embargo, existen otras alteraciones que, a pesar de no modificar las secuencias, tienen también un impacto profundo en los genes y son conocidas en conjunto como cambios epigenéticos. La metilación del ADN, como se mencionó anteriormente es el cambio epigenético más estudiado y es el proceso mediante el cual se adicionan grupos metilo (CH_3) a las bases nitrogenadas que componen la secuencia del ADN, sobre todo a las citosinas, lo que resulta finalmente en cambios en la expresión de los genes. De manera general, el incremento en la metilación de los genes (hipermetilación) disminuye la expresión génica, es decir que los genes se “apagan”, mientras que el decremento en la metilación (hipometilación) aumenta la tasa de expresión, es decir los genes se “prende” (Parra et al., 2019). Estas modificaciones epigenéticas son promovidas de manera importante por el ambiente y cuando un individuo las adquiere, es posible que estos cambios los herede a sus hijos. Por esto, desde hace más de una década se han realizado estudios para conocer cómo los cambios epigenéticos se asocian con las diversas enfermedades metabólicas, incluida la obesidad, debido a que los individuos con obesidad presentan mayores niveles de metilación en diversos genes al compararlos con personas sin obesidad (Ling et al., 2019).

¿Qué genes se alteran por la metilación en personas con obesidad?

Existen diversos genes donde se han encontrado alteraciones en la metilación y entre estos se encuentran varios que regulan el metabolismo como lo son, el gen LEP, PGC1 α y FTO. El gen LEP, secreta a la leptina, que es una hormona encargada de regular el metabolismo y el peso corporal, porque se relaciona con la capacidad de experimentar saciedad; por ende, cuando la cantidad de leptina en el cuerpo es baja, se presenta un apetito voraz, acompañado de un exceso en la ingesta de alimentos, lo que ocurre por el “apagado” del gen a causa de la hipermetilación, evento que ha sido observado en personas obesas. Por su parte, el apagado del gen PGC1 α también asociado a la hipermetilación se ha relacionado con incrementos en el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de desarrollar obesidad, debido a que este gen regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos para obtener energía a partir de estos (Mahmoud, 2022).

Así mismo, el gen FTO que codifican para una enzima desmetilasa (que elimina grupos metilo), se asocia con la modificación de la expresión de la grelina, conocida como la “hormona del hambre”. Los individuos con niveles elevados de grelina, se caracterizan por presentar un apetito aumentado, lo cual los predispone a la ganancia de peso y de grasa corporal. Además, estos individuos presentan niveles elevados de colesterol y triglicéridos en sangre, lo que aumenta de manera sustancial el riesgo de de-

sarrollar obesidad y dislipidemias. También se han observado hipermetilaciones en los genes encargados de sintetizar los receptores de insulina, que es la hormona encargada de internalizar la glucosa a la célula para obtener energía. La ausencia o alteración de los receptores de insulina no permiten el ingreso de glucosa a las células, por lo cual se acumula en sangre, aumentando el riesgo de desarrollar DM2 (Czogata, 2021; Pinhel et al., 2020). Estos son solo algunos ejemplos de genes asociados con obesidad, sin embargo, no son los únicos, puesto que se han identificado alrededor de 18 genes hipermetilados, tanto en niños como en adultos, que están asociados con una mayor predisposición al desarrollo de la obesidad (Figura 1).

¿Tu estilo de vida está modificando el ADN?

En años recientes se han realizado diversos estudios que se centran en investigar las consecuencias epigenéticas generadas por el estilo de vida actual y se ha encontrado que llevar una dieta inadecuada, alta en calorías y grasas saturadas, así como, baja en nutrientes (vitaminas y minerales) por tan solo 5 días, se asocia con cambios en la metilación de genes que regulan el metabolismo energético, como los mencionados anteriormente, generando una menor funcionalidad de los adipocitos (células encargadas de almacenar energía en forma de grasa), menor sensibilidad a la insulina, mayor acumulación de grasa abdominal y mayor riesgo a desarrollar obesidad, DM2 y enfermedades cardíacas (Mahmoud, 2022).

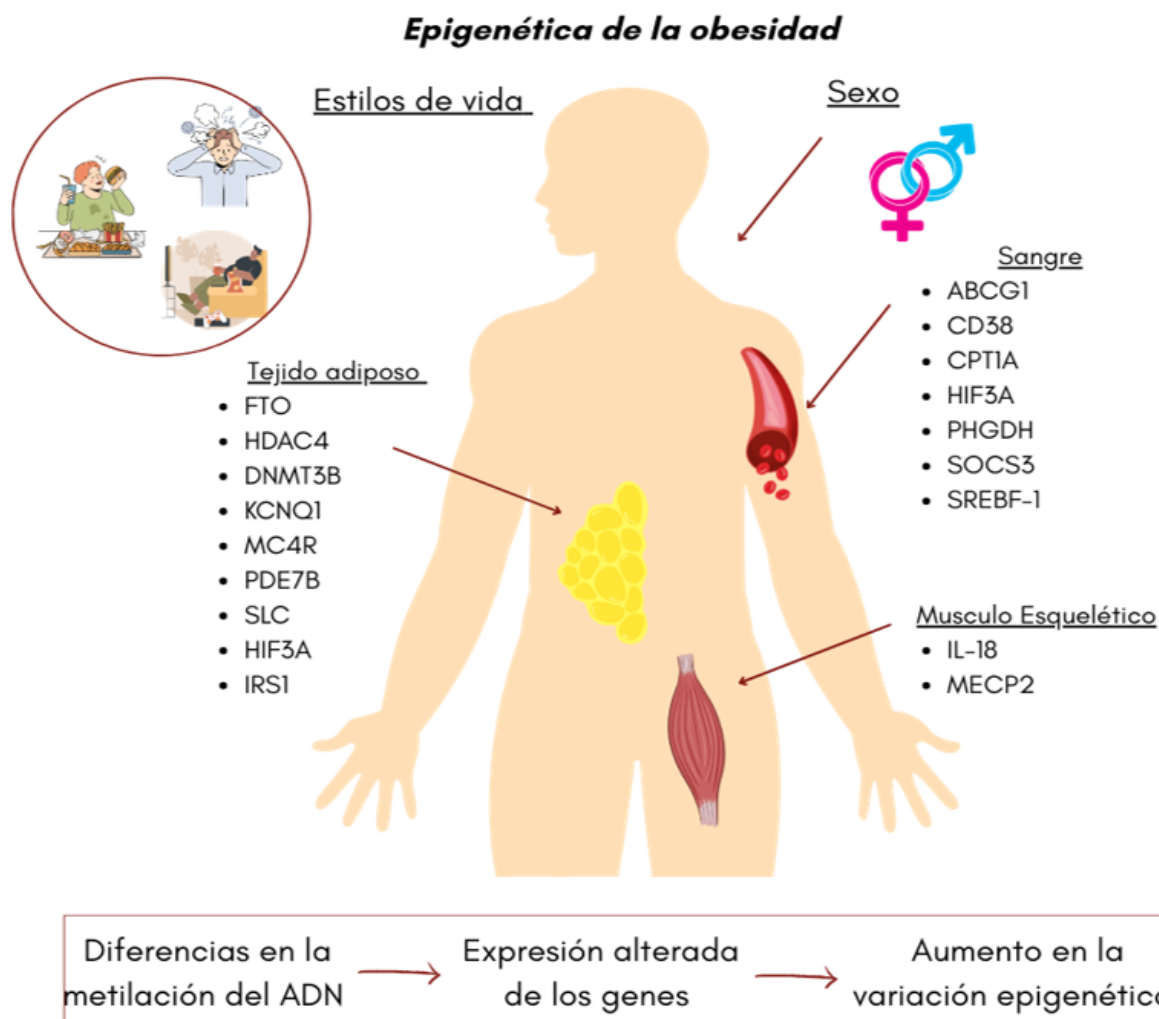


Figura 1. Metilación diferencial del ADN asociados a obesidad
(Adaptada de Ling et al., 2019)

Además, se ha observado que el exceso en el consumo de carbohidratos puede modificar la metilación del gen DA que codifica para la dopamina, un neurotransmisor clave en la sensación de placer al comer, la alteración de este gen en los individuos genera conductas alimentarias alteradas que los predisponen al aumento de peso. Esta alteración epigenética se ha observado desde etapas tempranas de la vida, al ser heredadas por los padres (Izquierdo et al., 2019).

Estudios realizados en mujeres embarazadas, mostraron que tanto la dieta ingerida como el ejercicio realizado durante la etapa gestacional pueden incrementar el riesgo de obesidad en los hijos pues el alto consumo de calorías, grasas y carbohidratos simples, así como el exceso de estrés durante el embarazo genera hipermetilación en genes como el de leptina (LEP) y el POMC, otro gen involucrado en la regulación del apetito (Candler et al., 2019).

¿Se pueden revertir los daños que generan las metilaciones del ADN?

Hasta este punto, ya sabemos que la alimentación promueve modificaciones epigenéticas asociadas con obesidad, a partir de lo cual podríamos preguntarnos, ¿una alimentación adecuada, podría revertir el nivel de metilación del ADN y mejorar la expresión génica?

Para responder, es necesario analizar los resultados reportados en modelos animales, ya que los reportes en humanos son limitados, en ratones se observó que al cambiar la cantidad ingerida de grasas y carbohidratos se mejora la expresión del gen CPT1, el cual participa en la obtención de energía a partir de las grasas, generando así, una mejor utilización de estas y promoviendo una menor ganancia de peso, también, en ratones obesos sometidos a dietas enfocadas en la pérdida de peso, se registraron mejoras en la metilación del gen de la leptina. Estos resultados, sugieren que la alimentación y el estilo de vida pueden revertir algunos cambios epigenéticos, lo cual abre la posibilidad del diseño de terapias correctivas basadas en la nutrición (Cremades et al., 2024; Mahmoud, 2022).

En humanos también se han observado resultados similares. Las dietas ricas en frutas, verduras, granos integrales, nueces,

y bajas en grasas saturadas, azúcares y alcohol, se asocia con un peso saludable, que en conjunto con ejercicio regular sostenido puede revertir la metilación de genes como LEP Y FTO, lo que se asocia con una menor ganancia de peso corporal. Incluso, cuando se comparan los efectos en la metilación del ADN tras la pérdida de peso por dieta o cirugía, los cambios epigenéticos son más favorables en quienes modifican su alimentación y estilo de vida (Izquierdo et al., 2022; García et al., 2024).

Además de los genes ya mencionados, se ha descrito que el ejercicio puede reducir la metilación del gen PGC1 α , aumentando el gasto energético y promoviendo la pérdida de peso. En sujetos que se sometieron a entrenamiento físico durante 6 meses, se reportaron cambios en la metilación de al menos 63 genes, relacionados con obesidad, resistencia a la insulina y DM2, en particular, el ejercicio aeróbico, mejora el uso de glucosa y grasas a nivel celular, regulando el metabolismo. Sin embargo, no solo la alimentación y el ejercicio influyen en nuestro metabolismo, el correcto descanso también es clave. La falta de sueño puede alterar genes que regulan el ritmo circadiano, como OCK, BMAL1, Cry1 y Per1-3, lo que aumenta el riesgo de obesidad y otras enfermedades metabólicas. Incluso una sola noche sin dormir puede cambiar la metilación del ADN, afectar la forma en que el cuerpo usa las grasas, la insulina y la reparación celular (Figura 2) (Cortese et al., 2021).

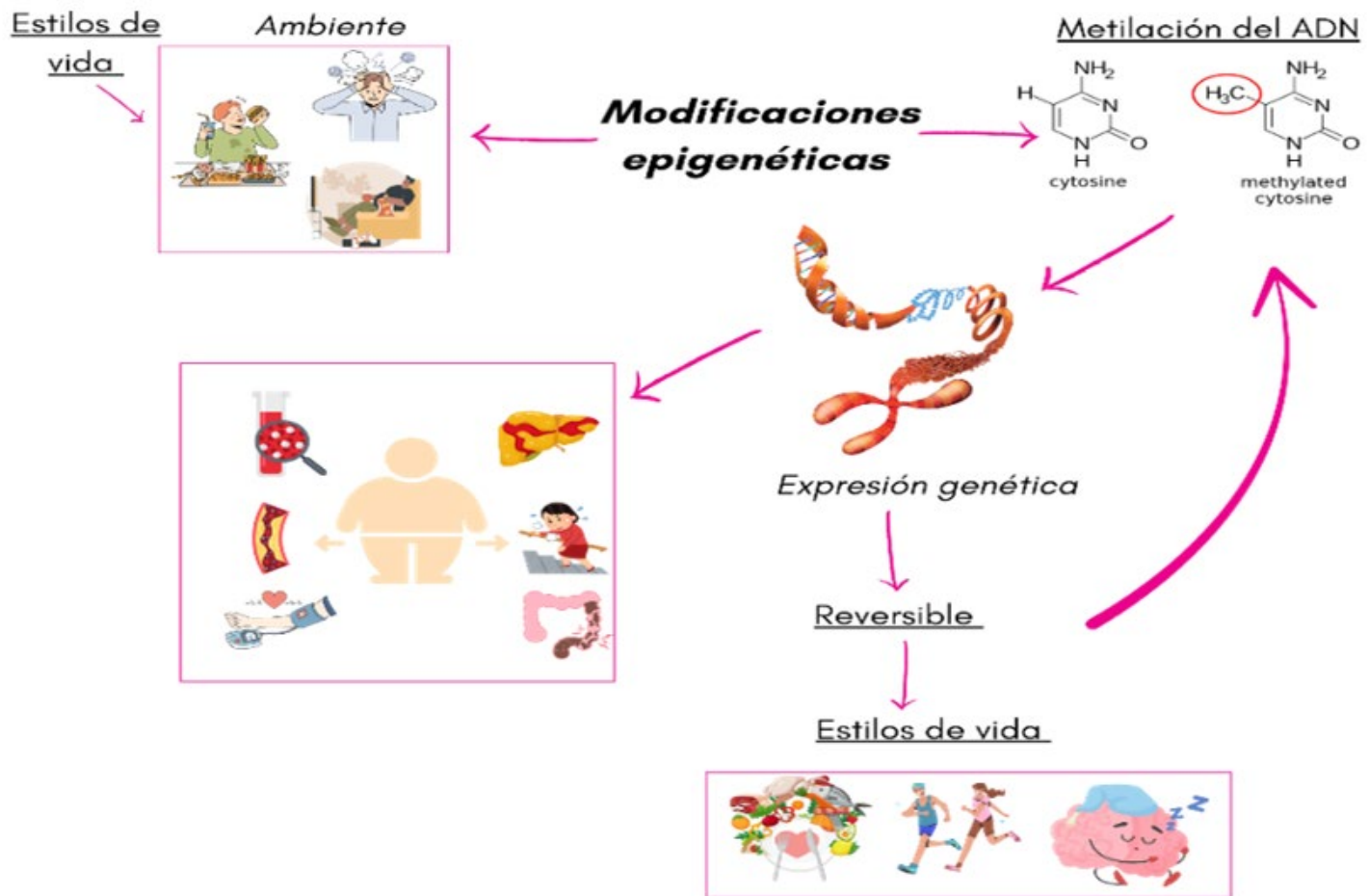


Figura 2: Modificaciones epigenéticas asociadas al estilo de vida.

Nota: Elaboración propia.

Conclusión

Nuestros hábitos de alimentación, actividad física y descanso influyen significativamente en los niveles de metilación del ADN, afectando con ello su expresión génica. Esta relación se ha evidenciado por el aumento en las tasas de obesidad y de enfermedades metabólicas asociadas, dado que los cambios epigenéticos pueden heredarse y predisponer a las siguientes generaciones a desarrollar trastornos metabólicos. Sin duda, esta situación ha contribuido, en gran parte, a que la obesidad sea en la actualidad un problema de salud pública a nivel mundial. Sin embargo, resulta importante recalcar que diversas investigaciones sugieren que los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles. Por lo tanto, adoptar y mantener un estilo de vida saludable basado en una alimentación equilibrada y rica en nutrientes, así como ejercicio o actividad física de manera regular y un correcto descanso, puede favorecer los patrones de metilación del ADN y mejorar la expresión génica, por lo que requerimos adoptar nuevos estilos de vida.

Referencias

- Candler, T., Mahmood, S., Smith, N. S., Puttick, C., & Ozanne, S. E. (2019). Epigenetic regulation of POMC: Implications for nutritional programming, obesity, and metabolic disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 54, 100773. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100773>
- Cremades, M., Talavera-Urquijo, E., Beisani, M., et al. (2024). Transcriptional and epigenetic changes after dietary and surgical weight loss interventions in an animal model of obesity. *International Journal of Obesity*, 48, 103–110. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01395-1>
- Cortese, R. (2021). Epigenetics of sleep disorders: An emerging field in diagnosis and therapeutics. *Diagnostics*, 11(5), 851. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050851>
- Czogala, W., Czogala, M., Strojny, W., et al. (2021). Methylation and expression of FTO and PLAG1 genes in childhood obesity: Insight into anthropometric parameters and glucose-lipid metabolism. *Nutrients*, 13(5), 1652. <https://doi.org/10.3390/nu13051652>
- García-García, I., Grisotto, G., Heini, A., Gibertoni, S., Nusslé, S., Gonseth Nusslé, S., & Donica, O. (2024). Examining nutrition strategies to influence DNA methylation and epigenetic clocks: A systematic review of clinical trials. *Frontiers in Aging*, 5, 1417625. <https://doi.org/10.3389/fra-gi.2024.1417625>
- Izquierdo, A. G., & Crujeiras, A. B. (2019). Epigenetic biomarkers in metabolic syndrome and obesity. En S. Sharma (Ed.), *Translational Epigenetics: Prognostic Epigenetics* (Vol. 15, pp. 269–287). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814259-2.00011-X>
- Ling, C., Rönn, T., & Nilsson, E. (2019). Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metabolism*, 29(5), 1028–1044. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
- Mahmoud, R., Kimonis, V., & Butler, M. G. (2022). Genetics of obesity in humans: A clinical review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11005. <https://doi.org/10.3390/ijms231911005>
- Parra, C., Prado, G., Cerda, D., et al. (2019). Obesidad parental y modificaciones epigenéticas en la descendencia. *Revista Chilena de Nutrición*, 46(6). <https://doi.org/10.4067/S0717-75182019000600792>
- Pinhel, M. A. S., Noronha, N. Y., Nicoletti, C. F., et al. (2020). Changes in DNA methylation and gene expression of insulin and obesity-related gene PIK3R1 after Roux-en-Y gastric bypass. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 4476. <https://doi.org/10.3390/ijms21124476>
- Organización Mundial de la Salud. (2024). Obesidad. https://www.who.int/health-topics/obesity#-tab=tab_1

Sobre los autores/as

Xóchitl Azeneth Romero Rodríguez egresada de la Licenciatura en Nutrición de la Universidad Autónoma de Zacatecas, actualmente estudiante de tiempo completo en la Maestría en Ciencias Biomédicas del Área de Ciencias de la Salud en la Universidad Autónoma de Zacatecas, soy estudiante en el laboratorio de Patología y Diagnóstico Molecular de la misma universidad, la línea de investigación de mi tesis de maestría es polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los genes de IL-6 y FTO asociados a obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Email: azzeneethh@hotmail.com

Raúl Adrián Martínez Orozco, Químico Farmacéutico Biólogo por la Universidad Autónoma de Zacatecas, México y Maestro y Doctor en Ciencias con especialidad en Biología Celular por el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN) de México. Actualmente es docente de pre y posgrado de las asignaturas de Biología Molecular y Genética en la Universidad Autónoma de Zacatecas. Colabora con el laboratorio de Patología y Diagnóstico Molecular de la misma universidad y realiza estudios sobre la relación de los ácidos grasos y proteínas Argonauta con el desarrollo de cáncer de mama. Email: rmar@uaz.edu.mx.

Jorge Luis Ayala Lujan. Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas. Línea de Especialización Académica: Maestría en Genética y Biología Molecular, Doctorado en Biomedicina Molecular. Profesor de la Licenciaturas de QFB y Biotecnología, de la Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Maestría en Ciencia y Tecnología Química de la Unidad Académica, responsable del Laboratorio de Patología y Diagnóstico Molecular de la Universidad Autónoma de Zacatecas. Línea de Investigación, Biomarcadores moleculares del Cáncer y enfermedades infecciosas. Email: lpdmuaz@gmail.com