bmi journal
seco-seedo

Factores epigenéticos promotores de la obesidad en Latinoamérica

Epigenetic factors promoting obesity in Latin America

10.53435/funj.00989

Factores epigenéticos promotores de la obesidad en Latinoamérica

Juan José Medina Jasso[1]; Jesus Pilo[2,3]; Teresa Dawid de Vera[2]; Alejandro Rego[2]; Hatim Boughanem[4,5,6]; Manuel Macías González[2,5]; Libia Alejandra Garcia Flores[2]*

1.Clínica de Obesidad y Trastornos Metabólicos, Departamento de Endocrinología, Doctor Hospital AUNA; Monterrey, Nuevo León, México.

2. Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria,

Málaga, España. Instituto de Investigación de Biomedicina en Málaga (IBIMA)-Bionand Plataforma, Universidad de Málaga, Málaga, España.

3.Universidad de Málaga (UMA). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

4. Instituto de Investigación Biomédica en Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

5. CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

6. Unidad de Lípidos y Ateroesclerosis, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

* Dra. Libia Alejandra Garcia Flores. Departamento de Endocrinología y nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. Instituto de Investigación de Biomedicina en Málaga (IBIMA)-Bionand Plataforma, Universidad de Málaga, Málaga, España. lic.libiaalejandra@gmail.com

bml journal
seco-secdo

Factores epigenéticos promotores de la obesidad en Latinoamérica

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de identificar los principales factores epigenéticos que contribuyen al aumento de la prevalencia de la obesidad en Latinoamérica. Entendiendo cómo la nutrición y otros estímulos ambientales durante el desarrollo prenatal y postnatal influyen en las vías metabólicas y la susceptibilidad a enfermedades crónicas. Nuestra revisión sugiere que las modificaciones epigenéticas, como cambios en la metilación del ADN y la estructura de la cromatina, pueden jugar un rol significativo en la patogénesis de la obesidad y enfermedades cardiometabólicas. Estos mecanismos epigenéticos podrían explicar la variabilidad en la expresión de fenotipos y susceptibilidad a enfermedades en individuos con genomas idénticos o similares cuando se exponen a distintos estímulos ambientales. Por lo tanto, el desajuste entre el entorno nutricional restringido durante el desarrollo fetal y los primeros años de vida, frente a un entorno de abundancia nutricional en la edad adulta, podría estar detrás del aumento de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas en Latinoamérica. Esta discrepancia sugiere la importancia de los factores epigenéticos en la predisposición a la obesidad y sus comorbilidades.

Palabras clave: Obesidad, Epigenética, Nutrición, Desarrollo prenatal, Latinoamérica.

bmi journal
seco-seedo

Epigenetic factors promoting obesity in Latin America

Abstract

A review of relevant literature was conducted to identify epigenetic factors contributing to the growing prevalence of obesity in Latin America. The study delves into how nutrition and other environmental factors during prenatal and postnatal development can influence metabolic pathways and make individuals more susceptible to chronic diseases. The findings indicate that epigenetic modifications, such as changes in DNA methylation and chromatin structure, may play a significant role in developing obesity and cardiometabolic diseases. These epigenetic mechanisms could also explain why individuals with identical or similar genomes may exhibit different phenotypes and disease susceptibility when exposed to different environmental stimuli. This discrepancy underscores the importance of epigenetic factors in predisposing individuals to obesity and its related comorbidities. The mismatch between the limited nutritional environment during fetal development and early life, and an environment of nutritional abundance in adulthood, could be a key factor in the increased incidence of cardiovascular and metabolic diseases in Latin America.

Keywords: Obesity, Epigenetics, Nutrition, Prenatal Development, Latin America

bmj journal

Introducción

Las proyecciones indican un alarmante aumento global de la obesidad (OB), estimando que para 2035, cerca de dos mil millones de personas padecerán obesidad, lo cual representará un significativo impacto económico, equivalente al 2.9% del producto interno bruto global, con una marcada elevación en la OB infantil y adulta (**Figura 1**) [1,2]. Latinoamérica sufre una epidemia de enfermedades cardiovasculares (ECV) y diabetes mellitus tipo 2 (DT2). Cerca de mil millones de personas viven actualmente con obesidad en Latinoamérica y la prevalencia ha aumentado a mayor magnitud en México, Argentina y Chile [3]. Por ejemplo, 75 % de las personas adultas y al 35.6 % de la población infantil en México padecen obesidad [4]. Además en México, alrededor del 34 % de las personas con obesidad padecen obesidad mórbida y, de acuerdo con proyecciones de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), las enfermedades relacionadas con el sobrepeso reducirán la esperanza de vida en México en más de 4 años durante los próximos 30 años [5]. Las tendencias temporales sugieren que para 2030 hasta el 81,9 % de la población adulta de América Latina y el Caribe podría tener sobrepeso u obesidad [3].

bmi journal
seco-seedo

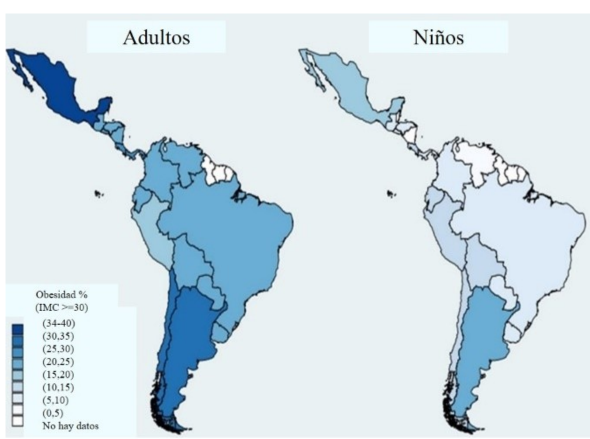

Figura1. Prevalencia de Obesidad en Latinoamérica. Información tomada de (2)

Hay una gran brecha en el número y consecuencias de la OB entre continentes; si comparamos a Europa con Latinoamérica (**Tabla 1**) nos damos cuenta que Iberoamérica cuenta con el mayor número de niños con obesidad, actualmente con 24 millones (contra 11 millones), así como el mayor número de niñas con dicho padecimiento 20 millones (versus 13 millones); además el número de hombres con obesidad en Latinoamérica excede con 22 millones al número de hombres con obesidad en Europa, lo anterior se traduce en un impacto económico de 870 billones de dólares americanos en Latinoamérica comparado con 526 billones en el continente europeo [(1)].

A)	**Niños 2020**		**Niños 2025**		**Niños 2030**		**Niños 2035**	
REGION	LA	EU	LA	EU	LA	EU	LA	EU
Número de niños con obesidad (millones)	24	11	28	13	31	15	35	17
Porcentaje de todos los niños en la región	20	13	24	15	29	18	33	21
	Niñas 2020		**Niñas 2025**		**Niñas 2030**		**Niñas 2035**	
REGION	LA	EU	LA	EU	LA	EU	LA	EU
Numero de niñas con obesidad (millones)	18	7	21	8	24	9	27	11
Porcentaje de todas las niñas en la región	16	8	19	10	23	12	26	14
B)	**Hombres 2020**		**Hombres 2025**		**Hombres 2030**		**Hombres 2035**	
REGION	LA	EU	LA	EU	LA	EU	LA	EU
Número de hombres con obesidad (millones)	111	89	134	102	160	117	187	133
Porcentaje de todos los hombres en la región	32	26	36	30	41	34	47	39
	Mujeres 2020		**Mujeres 2025**		**Mujeres 2030**		**Mujeres 2035**	
REGION	LA	EU	LA	EU	LA	EU	LA	EU
Número de mujeres con obesidad (millones)	135	103	158	111	183	120	208	130
Porcentaje de todas las mujeres en la región (%)	37	28	40	30	45	32	49	35
C)	**2020**		**2025**		**2030**		**2035**	
REGION	LA	EU	LA	EU	LA	EU	LA	EU
Impacto económico (US dólar valor 2019) (billones)	870	516	1030	596	1230	691	1470	807
Porcentaje del gasto del producto interno bruto (%)	3.2	2.3	3.3	2.4	3.5	2.5	3.7	2.6

A) Niños y adolescentes (5-19 años) 2020-2035. **B)** Adultos con obesidad 2020-2035. **C)** Impacto económico de un alto IMC (>25 kg/m2) 2020-2035

Tabla 1. Proyecciones de Obesidad y su Impacto Económico en Diferentes Grupos de Edad, 2020-2035.

La obesidad trasciende el concepto simplista de exceso de peso o falta de disciplina, siendo una compleja enfermedad multifactorial influenciada por la genética, factores biológicos, salud mental, condiciones ambientales, y la disponibilidad de atención médica y alimentos saludables [(5)]. Además, la población de América Latina se compone de una diversidad étnica que incluye descendientes de indígenas americanos, europeos y africanos. Esta diversidad étnica puede influir en la predisposición genética a la obesidad, y la dieta podría tener un impacto significativo en la expresión de los genes [(6)]. Por ejemplo, en Iberoamérica se observó una mayor susceptibilidad a la aparición de resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado a menores niveles de obesidad abdominal, relacionada con una respuesta adaptativa del feto a una nutrición fetal deficiente, que resulta en una pérdida de unidades estructurales como nefronas, cardiomiocitos y células beta pancreáticas [(7)]. Estas adaptaciones resultan perjudiciales si en la vida extrauterina la alimentación se vuelve abundante, conduciendo a un mayor riesgo de enfermedades cardio metabólicas. Se reconoce cada vez más el rol de los ambientes familiares compartidos, los cuales no solo influyen en el equilibrio energético positivo, sino que también modifican la predisposición al aumento de peso y la obesidad mediante cambios epigenéticos [(8)].

La epigenética, que abarca las modificaciones heredables en la función de los genes sin alteraciones en la secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN), representa uno de los mecanismos moleculares fundamentales en la interacción entre genes y ambiente.

bmi journal
seco seedo

En su forma natural, el ADN se encuentra dentro de la cromatina, un complejo organizado y dinámico compuesto por ADN, histonas y proteínas no histónicas. Los mecanismos epigenéticos modifican la accesibilidad de la cromatina a través de cambios en el ADN y reorganizaciones de los nucleosomas (unidad estructural fundamental de la cromatina), incluyendo modificaciones postraduccionales de las histonas. Esto permite que las proteínas reguladoras de genes, conocidas como factores de transcripción, interactúen con sus sitios específicos dentro de las áreas reguladoras de los genes, tales como promotores proximales (región de ADN cerca de un gen) y elementos reguladores como potenciadores (en inglés: *enhancers*) y silenciadores (en inglés*:silencers*) [(9)]. Así, la maquinaria epigenética facilita tanto la activación general de genes como el control específico de la transcripción genética (10).

Por lo tanto, se sugiere que, durante el desarrollo, la epigenética es especialmente susceptible a influencias ambientales, las cuales pueden reprogramar las vías metabólicas y de desarrollo, predisponiendo hacia la OB [(11)]. Además, la epigenética muestra cómo estas influencias pueden provocar cambios duraderos en la regulación genética, vinculando así la desregulación epigenética con diversas enfermedades [(12)]. Los mecanismos epigenéticos incluyen metilaciones de ADN, modificaciones de histonas y micro ácido ribonucleico (ARN) que pueden ayudar a explicar cómo los individuos con ADN idéntico o similar, cuando se exponen a diferentes señales ambientales, expresan diversos fenotipos y difieren en su susceptibilidad a ciertas patologías [(10)]. Se ha observado que a diferencia del limitado impacto de la genética clásica en la OB latinoamericana, estas modificaciones epigenéticas alteran la expresión genética tras la exposición a entornos adversos tempranos, ya sea en el

bmi journal

útero o durante la infancia [13]. Por lo tanto, esta revisión bibliográfica tiene el objetivo de dar a conocer ciertos factores epigenéticos representativos de la población Latinoamérica que han mostrado condicionar el incremento de la prevalencia de la obesidad.

Discusión

Causas Epigenéticas De La Obesidad En Latinoamérica

La rápida transición de desnutrición a sobrenutrición en América Latina y el Caribe, resultado de cambios socioeconómicos, podría estar llevando a adaptaciones epigenéticas desfavorables en estas poblaciones [14]. En una población de niños colombianos de estratos socioeconómicos bajos, se observó una asociación entre baja fuerza muscular y niveles elevados de adipocitos, proteína C reactiva, índice HOMA(*Homeostasis Model Assessment*) y factores de riesgo metabólico [15]. Además, en un subanálisis del estudio ORIGIN se demostró que la baja fuerza de prensión manual es un factor importante asociado con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes prediabéticos y diabéticos. Este fenómeno refleja una compleja interacción entre el estatus socioeconómico, la dieta y el riesgo de OB y ECV. Inicialmente, en los países en desarrollo, un mayor nivel socioeconómico se vinculaba a dietas menos saludables y más obesidad; sin embargo, esta tendencia se ha invertido con el tiempo, alineándose ahora con patrones observados en los países desarrollados, donde mayores ingresos se asocian con mejores hábitos alimenticios y menores tasas de obesidad [16]. A pesar de ello, sectores más pobres en las fases avanzadas de transición nutricional adoptan hábitos menos saludables. Esta disparidad, sumada a

cambios ambientales durante el desarrollo temprano, puede predisponer a estas poblaciones a enfermedades metabólicas y cardiovasculares mediante mecanismos epigenéticos [17].

Epigenética y Nutrición

Factores como la nutrición materna deficiente y condiciones adversas durante el desarrollo fetal pueden llevar a una programación epigenética errónea, influenciando la predisposición a síndrome metabólico (SM), OB, DT2, y ECV a lo largo de la vida (18). Los estudios epidemiológicos en humanos y las intervenciones dietéticas diseñadas apropiadamente en modelos animales han proporcionado evidencia considerable que sugiere que el desequilibrio nutricional materno y las alteraciones metabólicas, durante las ventanas de tiempo críticas del desarrollo, pueden tener un efecto persistente en la salud de la descendencia e incluso pueden transmitirse a la próxima generación [19]. En consecuencia, se propusieron las hipótesis de "programación fetal" y su nueva denominación: "orígenes evolutivos de la salud y la enfermedad", describiendo la nutrición temprana durante la gestación y la lactancia como un factor de riesgo común para enfermedades crónicas, como la OB, ECV, DT2, hipertensión, asma, cáncer e incluso esquizofrenia [20].

Estudios de cohorte después de hambruna también sugieren que varias enfermedades de la edad adulta están relacionadas con la duración y el momento del déficit nutricional durante el período gestacional. Dado que la plasticidad epigenética cambia continuamente desde la concepción hasta la muerte, los efectos variarán según si la exposición se produce durante la preconcepción, el embarazo, la lactancia, la vida neonatal, los primeros años de vida, la premenopausia o la posmenopausia o la pubertad [21]. Junto a

bmi journal
seco-seedo

esto, otros procesos, como la inestabilidad cromosómica, el acortamiento de los telómeros, los ciclos metabólicos, el deterioro mitocondrial y los ritmos oscilatorios, circadianos o estacionales de los niveles hormonales sistémicos (eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal), también podrían afectar la plasticidad epigenética (22). En principio, cuanto antes ocurran los cambios epigenéticos, mayor será su impacto fisiológico/metabólico, de modo que las modificaciones epigenéticas que ocurren durante la embriogénesis y el desarrollo fetal temprano se transmitirían a través de divisiones mitóticas consecutivas, afectando a muchas más células que las que ocurren durante el desarrollo posnatal [23]. A un ejemplo lo observamos con los datos de la cohorte holandesa Winter Hunger donde observaron que descendientes de madres que estaban gravemente desnutridas durante la etapa temprana del embarazo tenían más probabilidades de desarrollar ECV que los nacidos de madres cuyos embarazos estaban más avanzados en el momento del déficit nutricional [24].

Varias condiciones y restricciones nutricionales durante el embarazo se han relacionado con una serie de resultados metabólicos diferentes en su descendencia en humanos y animales. El bajo consumo materno de proteínas o el estado deficiente de vitamina B y metionina se asocian con anomalías cardiovasculares y de comportamiento, y cambios específicos del sexo en la expresión génica hepática en fetos de rata y cambios en la expresión génica impresa en el eje embriofetal de rata [25]. Además hay evidencia que la deficiencia de vitamina B12 (que es un nutriente muy importante para el desarrollo del sistema nervioso central y que colabora como cofactor en las reacciones de metilación del organismo) en periodo de gestación, se relaciona con una menor función cognitiva

bmj journal seco-seedo

(memoria y atención) en etapa de infancias comparados con los hijos de madres con el mayor valor de vitamina B12 [26].

La restricción de proteínas maternas durante el embarazo puede resultar en una disminución de la masa muscular esquelética de la progenie [27]. En un estudio reciente se demostró en cerdos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) que su número total de fibras musculares era menor en comparación con animales de peso corporal. Además, se alteró la expresión de 37 proteínas involucradas en la proliferación y diferenciación de fibras musculares, suministro de energía, metabolismo de proteínas, transporte de nutrientes, ambiente intracelular e integridad tisular [28]. El RCIU puede ser una consecuencia de la desnutrición materna y puede predisponer al desarrollo de DT2 en el recién nacido cuando se expone a una dieta rica en energía diferente en la edad adulta. Los investigadores Pinney y Simmons estudiaron eventos epigenéticos en el promotor del gen que codifica Pdx-1, un factor de transcripción (TF) crítico para la función y el desarrollo de las células beta, cuya expresión se reduce en la RCI, situación que se ha asociado con el desarrollo de DT2 en la edad adulta [29]. Además, la investigación de Raychaudhuri y colaboradores donde se centraron en la secuencia de mecanismos epigenéticos responsables de la expresión débil de Glut-4 en el músculo esquelético de individuos con RCIU, encontraron que la restricción de nutrientes perinatales condujo a modificaciones de histonas en el músculo esquelético que disminuyó directamente la expresión del gen Glut-4. Esto creó una caída metabólica de un importante regulador del transporte periférico de glucosa y la resistencia a la insulina, lo que contribuye al fenotipo de DT2 en adultos [30].

Epigenética y Ambiente

bmi journal
seco-seede

Junto a las condiciones nutrimentales se ha demostrado que incluso el desarrollo previo a la implantación en mamíferos es sensible a las condiciones ambientales [31]. Resultados tanto *in vivo* como *in vitro* han demostrado que los factores ambientales pueden modificar el potencial del blastocisto y provocar cambios a largo plazo en la salud y la fisiología fetal y posnatal. Por ejemplo, se han encontrado concentraciones elevadas de homocisteína en plasma en embriones previos a la implantación, que tienen un bajo número de copias de ADN mitocondrial y posteriormente desarrollan DT2 [32]. De manera similar, el entorno que habitan las hembras reproductoras antes de la concepción y al comienzo del embarazo tiene efectos sorprendentes sobre los ovocitos que se desarrollan en el folículo ovárico y los embriones en las primeras etapas de desarrollo en el tracto reproductivo. Además se ha visto que las condiciones ambientales en estas etapas también pueden alterar el comportamiento, la función cardiovascular y la función reproductiva a lo largo de la vida posnatal [33]. Datos epidemiológicos destacaron la asociación entre la concepción in vitro y los cambios en la metilación del ADN, lo que a su vez afecta el patrón de expresión a largo plazo de genes implicados en trastornos metabólicos crónicos como la OB y la DT2 [34].

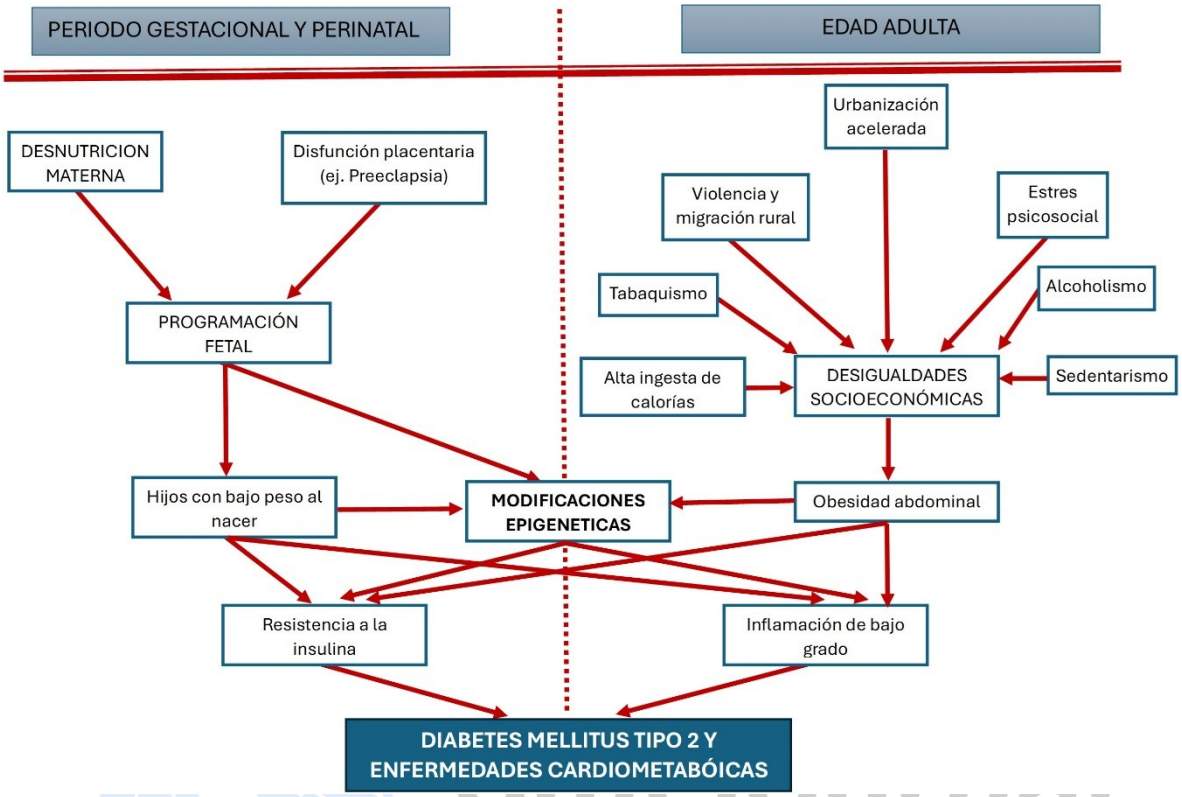

Figura 2. Modificaciones epigenéticas e influencias ambientales en la patogenia de las enfermedades cardiometabólicas. Tomado de (2) con modificaciones

En consecuencia, los períodos fetal y neonatal son críticos para el desarrollo y crecimiento de los sistemas involucrados en las vías cardiometabólicas (**Figura 2**)[(2)]. Aunque también hay evidencias que menciona que el periodo posparto podría influir en cambios epigenéticos. Un estudio de casos y controles que incluyó a 40 mujeres mexicanas comparando a mujeres que experimentaron preeclampsia con aquellas normotensas, reveló que hay patrones distintos de metilación en las regiones promotoras de varios genes, incluyendo el NR3C1 en mujeres con preeclampsia. Esto indica que este gen podría tener un papel regulador importante en la respuesta al estrés durante el embarazo [(35)]. En ratas, los efectos perjudiciales sobre el crecimiento durante la vida fetal y postnatal temprana pueden

afectar negativamente tanto el número [36] como la función secretora de las células beta pancreáticas [37]. Hace algunos años, Hales y sus colegas demostraron que los hombres con bajo peso al nacer tenían seis veces más probabilidades de tener DT2 a los 64 años que los hombres con alto peso al nacer [38]. Además, se ha demostrado que los niños que tenían bajo peso al nacer pero que tenían mayores tasas de crecimiento a los 7 años tenían un mayor riesgo de desarrollar DT2 más adelante en la vida [39]. Junto a esto estudios han encontrado diferencias significativas en los perfiles de metilación del ADN en gemelos monocigóticos de edad avanzada con antecedentes de entornos no compartidos, lo que sugiere que los cambios epigenéticos mediados por el medio ambiente también ocurren a lo largo de la vida [40]. Por ejemplo, importantes factores de riesgo de ECV como el hipercolesterolemia, la OB, la hiperhomocisteinemia y la hiperglucemia podrían estimular el proceso inflamatorio y sus efectos a largo plazo a través de la reprogramación epigenética, promoviendo la diferenciación de monocitos/macrófagos en fenotipos más proaterogénicos [9].

Por lo tanto, es interesante proponer que el aumento de las tasas de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, observado actualmente en América Latina, podría ser el resultado de la discrepancia entre el entorno nutricional restringido durante el desarrollo fetal y los primeros años de vida, y el entorno de abundancia nutricional durante la edad adulta. Esta discrepancia provoca un desajuste entre la programación fetal de las vías metabólicas del organismo y sus circunstancias adultas, caracterizadas por la imposición de nuevos estilos de vida obesogénicos.

Epigenética y la Obesidad Abdominal

Es bien sabido que la obesidad abdominal (AO) desempeña un papel central en el desarrollo del SM y contribuye significativamente a la progresión de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas [41]. Los estudios confirman que los latinoamericanos tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas a menores niveles de OA [16]; esta observación podría estar mediada por modificaciones epigenéticas adquiridas durante el desarrollo fetal, que podrían afectar el tejido adiposo visceral y predisponer a un desequilibrio inflamatorio. Se ha encontrado evidencia de diferencias regionales en los niveles de adiponectina (moléculas de señalización celular secretadas por el tejido adiposo) en sujetos con SM , especialmente entre países desarrollados y en desarrollo [41].

La OB se caracteriza por una exposición crónica a una alta ingesta de energía y un balance energético positivo, y el retículo endoplásmico (RE) es el orgánulo responsable de responder a estos desafíos. Las modificaciones epigenéticas pueden regular la respuesta al estrés del RE y, en consecuencia, los riesgos a ciertas patologías como aumento de adiposidad central/abdominal, la dislipidemia y la resistencia a la insulina [42]. RE actúa como un sensor de nutrición clave de los parámetros metabólicos celulares, como la hiperglucemia, la sobrecarga de ácidos grasos, la hipoglucemia y el estrés oxidativo, y participa en casi todos los procesos anabólicos y catabólicos. Una eventual falla de la capacidad de adaptación del RE afectaría muchas vías de señalización inflamatorias y de estrés diferentes en el cruce de la inflamación, el cáncer y la enfermedad metabólica [43].

Epigenética, Inflamación y Obesidad

Además de los niveles molecular y celular, existen algunos mecanismos específicos de genes que operan a nivel de genes individuales y subconjuntos de genes. Varios Factores

de transcripción y ARN no codificantes extragénicos participan en la inducción de respuestas transcripcionales inflamatorias al actuar sobre potenciadores inflamatorios [44]. Por lo tanto, una expresión bien ordenada de genes de citoquinas es un componente crucial de una respuesta inmune y es decisiva para la homeostasis. Varios factores, incluido el tipo de citosina, así como el tipo de célula, el rango de dosis y la cinética de su expresión, son extremadamente importantes para generar una respuesta adecuada al estrés metabólico o a una condición infecciosa [45]. Se han realizado varios esfuerzos para modular los factores epigenéticos, como la hiper/hipometilación de genes inflamatorios clave por factores externos y dietéticos, con el objetivo de curar o proteger contra la enfermedad inflamatoria [46].

Diferentes tipos de células expresan constitutivamente FTs de respuesta primaria en su citoplasma y estos son activados por modificaciones postraduccionales dependientes de la señal, que implican su translocación nuclear, como NFkB, IRF y CREB [47]. Estos FT son los principales responsables de la fase primaria de la inducción de genes e integran señales de diversas vías de señalización que pueden amplificar o terminar la activación de FT dependiente de la señal. Otras clases de FT, como C/EBPd, requieren una síntesis de novo después de la estimulación inflamatoria. La mayoría son constitutivamente nucleares y regulan ondas secundarias de expresión génica. Otra clase de FT constitutivamente nucleares se expresan de una manera específica del tipo de célula y dependiente de la diferenciación, como Runx, PU.1, IRF8, AP1 y C/EBP y establecen patrones de expresión génica específicos del tipo celular y participan en la remodelación de la cromatina durante la diferenciación celular y la organización de la estructura de cromatina de alto orden y los

dominios cromosómicos [47]. Los FT de estas categorías no actúan de forma independiente, sino que funcionan coordinadamente para controlar la respuesta transcripcional inflamatoria. Como los FT se unen muy poco o nada al ADN nucleosomal, su activación está coordinada con el reclutamiento de factores de remodelación de la cromatina dependientes de adenosín trifosfato (ATP), complejos histona-enzima, metilasas, desmetilasas, acetilasas y desacetilasas, entre otras sustancias. Las modificaciones postraduccionales paralelas, como la fosforilación, la acetilación, la metilación, la ribosilación, la sumoilación y la ubiquitinación de histonas y no histonas FT y complejos de cofactores, permiten la formación de complejos de realceosomas dinámicos que establecen una estructura de cromatina distinta. En última instancia, todas estas reacciones y modificaciones epigenéticas son el paso decisivo en el que tanto las entradas ambientales como las diferenciarías determinan la expresión correcta o incorrecta de cada gen inflamatorio.

bmj journal
seco-seedo

Conclusión

Durante los períodos críticos de desarrollo prenatal y postnatal de los mamíferos, la nutrición y otros estímulos ambientales influyen en las vías de desarrollo e inducen cambios permanentes en el metabolismo y susceptibilidad a enfermedades crónicas. Los mecanismos biológicos que subyacen a tal "impresión metabólica" son poco conocidos, sin embargo, en estos casos pudieran estar implicados los mecanismos epigenéticos. La epigenética se refiere a modificaciones en las expresiones génicas que están controladas por cambios en la metilación del ADN y/o la estructura de la cromatina que podrían

desempeñar un papel importante en la patogénesis de diversas entidades, incluido el cáncer y las ECV. Los eventos epigenéticos son hereditarios, aunque ocasionalmente reversibles, dependiendo de señales endógenas, pero especialmente exógenas (ambientales), creando una memoria de identidad celular. El aumento de las tasas de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, observado actualmente en América Latina, podría ser el resultado de la discrepancia entre el entorno nutricional restringido durante el desarrollo fetal y los primeros años de vida, y el entorno de abundancia nutricional durante la edad adulta. Esta discrepancia provoca un desajuste entre la programación fetal de las vías metabólicas del organismo y sus circunstancias adultas, caracterizadas por la imposición de nuevos estilos de vida obesogénicos.

bmi journal
seco-seedo

Agradecimientos

M.M.G. agradece al Programa Nicolás Monardes del Servicio Andaluz de Salud, Junta de Andalucía, España (RC-0001-2018 y C-0029-2014). HB agradece un contrato postdoctoral “Sara Borrell” (CD22/00053) del Instituto de Salud Carlos III—Madrid (España), “Financiado por la Unión Europea—NextGenerationEU” y mediante el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia. Al igual L.A.G.-F. agradece el apoyo de un contrato postdoctoral “Sara Borrell” (CD21/000131) del Instituto de Salud Carlos III—Madrid (España).

Declaración de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

bmi journal
seco-seedo

Bibliografia

1. Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. Obesity Atlas 2023 | World Obesity Federation Global Obesity Observatory. Obes Atlas 2023. 2023;5:1–232.

2. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaez D, Sotomayor-Rubio A, Mantilla-Garcia D, Lopez-Lopez J. Maternal undernutrition and cardiometabolic disease: A latin american perspective. Vol. 13, BMC Medicine. BioMed Central Ltd.; 2015. p. 1–11.

3. Fisberg M, Kovalskys I, Gómez G, Rigotti A, Cortés LY, Herrera-Cuenca M, et al. Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS): Rationale and study design. BMC Public Health. 2016 Jan 30;16(1).

4. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. National Health and Nutrition Survey 2018-19: Methodology and perspectives. Salud Publica Mex. 2019;61(6):917–23.

5. Silva Palma IC. Día Mundial de la Obesidad 2023. Psic-Obesidad. 2024;13(49):5–7.

6. Guevara-Ramírez P, Cadena-Ullauri S, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Paz-Cruz E, Simancas-Racines D, et al. Genetics, genomics, and diet interactions in obesity in the Latin American environment. Vol. 9, Frontiers in Nutrition. Frontiers Media S.A.; 2022. p. 1063286.

7. López-Jaramillo P. Cardiometabolic Disease in Latin America: The Role of Fetal Programming in Response to Maternal Malnutrition. Rev Española Cardiol (English Ed. 2009 Jun;62(6):670–6.

8. Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO - The first GWAS-identified obesity gene. Vol. 10, Nature Reviews Endocrinology. Nat Rev Endocrinol; 2014. p. 51–61.

9. Wierda RJ, Geutskens SB, Jukema JW, Quax PHA, van den Elsen PJ. Epigenetics in atherosclerosis and inflammation. Vol. 14, Journal of Cellular and Molecular Medicine. Wiley-Blackwell; 2010. p. 1225–40.

10. Ling C, Groop L. Epigenetics: A molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. Vol. 58, Diabetes. American Diabetes Association; 2009. p. 2718–25.

11. Alfano R, Robinson O, Handakas E, Nawrot TS, Vineis P, Plusquin M. Perspectives and challenges of epigenetic determinants of childhood obesity: A systematic

bmi journal
ecco ecodo

review. Obes Rev. 2022 Jan 1;23(S1).

12. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. Nutrition. 2004;20(1):63–8.

13. Youngson NA, Morris MJ. What obesity research tells us about epigenetic mechanisms. Vol. 368, Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. The Royal Society; 2013.

14. Cuevas A, Alvarez V, Olivos C. The emerging obesity problem in Latin America. Vol. 7, Expert Review of Cardiovascular Therapy. Expert Rev Cardiovasc Ther; 2009. p. 281–8.

15. Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, Camacho PA, Pinzon S, Hormiga C, Trejos-Suarez J, et al. Low muscle strength is associated with metabolic risk factors in Colombian children: The ACFIES study. PLoS One. 2014 Apr 8;9(4).

16. Lopez Jaramillo P, Lahera V, Lopez Lopez J. Epidemic of cardiometabolic diseases: A Latin American point of view. Vol. 5, Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. Ther Adv Cardiovasc Dis; 2011. p. 119–31.

17. VerMilye MD, O'Neill LP, Turner BM. Transcription-independent heritability of induced histone modifications in the mouse preimplantation embryo. PLoS One. 2009 Jun 30;4(6):e6086.

18. Weaver ICG. Shaping adult phenotypes through early life environments. Vol. 87, Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews. John Wiley & Sons, Ltd;

bmi journal

2009. p. 314–26.

19. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome new perspective against the epidemic. Vol. 54, Diabetes. Diabetes; 2005. p. 1899–906.

20. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. N Engl J Med. 2008 Jul 3;359(1):61–73.

21. Burdge GC, Lillycrop KA. Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: Implications for understanding human disease. Vol. 30, Annual Review of Nutrition. Annu Rev Nutr; 2010. p. 315–39.

22. Plagemann A, Harder T, Melchior K, Rake A, Rohde W, Dörner G. Elevation of hypothalamic neuropeptide Y-neurons in adult offspring of diabetic mother rats. Neuroreport. 1999;10(15):3211–6.

23. Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: A complex relationship. Vol. 109, Journal of Applied Physiology. J Appl Physiol (1985); 2010. p. 243–51.

24. Painter RC, Osmond C, Gluckman P, Hanson M, Phillips DIW, Roseboom TJ. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2008 Sep;115(10):1243–9.

25. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by

bmi journal
eco-seedo

maternal periconceptional B vitamin and methionine status. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Dec 4;104(49):19351–6.

26. Cabana J, Sabatelli D, Tonietti M, Flores A, Conti R, Pasqualini D, et al. Developmental origins of health and disease concept: The environment in the first 1000 days of life and its association with noncommunicable diseases. Arch Argent Pediatr. 2020;118(4):S118–29.

27. Szostak-Wegierek D. Intrauterine nutrition: Long-term consequences for vascular health. Vol. 6, International Journal of Women's Health. Dove Press; 2014. p. 647–56.

28. Wang T, Liu C, Feng C, Wang X, Lin G, Zhu Y, et al. IUGR alters muscle fiber development and proteome in fetal pigs. Front Biosci. 2013 Jan 1;18(2):598–607.

29. Pinney SE, Simmons RA. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes. Vol. 21, Trends in Endocrinology and Metabolism. Trends Endocrinol Metab; 2010. p. 223–9.

30. Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamotharan M, Devaskar SU. Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. J Biol Chem. 2008 May 16;283(20):13611–26.

31. McConnell JML, Petrie L. Mitochondrial DNA turnover occurs during preimplantation development and can be modulated by environmental factors. Reprod Biomed Online. 2004;9(4):418–24.

32. Petrie L, Duthie SJ, Rees WD, McConnell JML. Serum concentrations of

homocysteine are elevated during early pregnancy in rodent models of fetal programming. Br J Nutr. 2002 Nov;88(5):471–7.

33. Thompson JG, Gardner DK, Pugh PA, McMillan WH, Tervit HR. Lamb birth weight is affected by culture system utilized during in vitro pre-elongation development of ovine embryos. Biol Reprod. 1995;53(6):1385–91.

34. Katari S, Turan N, Bibikova M, Erinle O, Chalian R, Foster M, et al. DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo. Hum Mol Genet. 2009;18(20):3769–78.

35. Torres-Salazar Q, Martínez-López Y, Reyes-Romero M, Pérez-Morales R, Sifuentes-Álvarez A, Salvador-Moysén J. Differential Methylation in Promoter Regions of the Genes NR3C1 and HSP90AA1, Involved in the Regulation, and Bioavailability of Cortisol in Leukocytes of Women With Preeclampsia. Front Med. 2020 Jun 16;7.

36. Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. Neonatology. 1990;57(2):107–18.

37. Dahri S, Snoeck A, Reusens-Billen B, Remacle C, Hoet JJ. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. Diabetes. 1991;40(SUPPL. 2):115–20.

38. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. Br Med J. 1991;303(6809):1019–22.

bmj journal
seco-seedo

39. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia. 1993 Jan;36(1):62–7.

40. 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 Jul 26;102(30):10604–9.

41. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014;18(1):37–45.

42. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Endoplasmic reticulum stress epigenetics is related to adiposity, dyslipidemia, and insulin resistance. Vol. 7, Adipocyte. Adipocyte; 2018. p. 137–42.

43. Hotamisligil GS. Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease. Vol. 140, Cell. Cell; 2010. p. 900–17.

44. Xu J, Watts JA, Pope SD, Gadue P, Kamps M, Plath K, et al. Transcriptional competence and the active marking of tissue-specific enhancers by defined transcription factors in embryonic and induced pluripotent stem cells. Genes Dev. 2009 Dec 15;23(24):2824–38.

45. Natoli G. Control of NF-kappaB-dependent transcriptional responses by chromatin organization. Vol. 1, Cold Spring Harbor perspectives in biology. Cold Spring Harb Perspect Biol; 2009.

bmi journal
seco-seedo

46. Fang M, Chen D, Yang CS. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. In: Journal of Nutrition. J Nutr; 2007.

47. Ghisletti S, Barozzi I, Mietton F, Polletti S, De Santa F, Venturini E, et al. Identification and Characterization of Enhancers Controlling the Inflammatory Gene Expression Program in Macrophages. Immunity. 2010 Mar;32(3):317–28.

bmi journal
seco-seedo