



Josep C Jiménez Chillarón^(1,2), Flavio Palmieri^(1,3), Marta Mourin Fernández^(1,2).

⁽¹⁾Universitat de Barcelona.

⁽²⁾Institut de Recerca Sant Joan de Déu.

⁽³⁾Universitat Politècnica de Catalunya.



Herencia de obesidad y diabetes más allá de nuestros genes

1. SAGAS Y FAMILIAS: EL CONCEPTO DE HERENCIA

A todos nos vienen a la memoria ejemplos de sagas familiares en los que uno o varios miembros de una misma familia guardan un enorme parecido entre sí. De hecho, en algunos casos el parecido entre padre/madre e hijos/as llega a ser realmente sobrecogedor (*Figura 1*). No es menos cierto que algunos rasgos fenotípicos, más allá de la fisonomía, también corren en el seno de ciertas familias. Ejemplos típicos incluyen el

color de pelo y ojos, la altura, la tendencia a desarrollar algunas enfermedades o, incluso, ¡ser simpatizante del Barça o el Real Madrid!

La herencia se define como el mecanismo por el cual los descendientes se parecen a sus progenitores¹. Desde el punto de vista biológico, la herencia se refiere a la transmisión de características de progenitores a la descendencia a través de la información contenida en los genes. Bajo este paradigma, los genes que reci-»

» bimos de nuestros progenitores determinan en gran medida lo que somos, incluyendo el riesgo de padecer algunas enfermedades crónicas, como la obesidad o la diabetes. Volveremos a este tema un poco más adelante.

2. OBESIDAD Y DIABETES: DOS ENFERMEDADES CRÓNICAS, EPIDÉMICAS Y HEREDABLES

Según la Organización Mundial de la Salud, la obesidad se define como la “acumulación anormal o excesiva de grasa que puede perjudicar la salud”. En las últimas décadas, la tasa mundial de obesidad ha aumentado constantemente, alcanzando proporciones epidémicas tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo. Desde 1975, la prevalencia mundial casi se ha triplicado y en 2016 más de 1.900 millones de los adultos mayores de 18 años tenían sobrepeso y más de 650 millones padecían obesidad.

La obesidad está íntimamente asociada con una amplia gama de enfermedades crónicas, incluyendo la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, el hígado graso no alcohólico, la hipertensión, ciertos tipos de cáncer o problemas respiratorios. El conjunto de todas estas comorbilidades aumenta el riesgo de mortalidad de las personas con obesidad.

La epidemia mundial de obesidad se explica por una combinación de (i) **factores genéti-**

cos, y (ii) **ambientales** tales como estilos de vida poco saludables (consumo excesivo de calorías, sedentarismo y la falta de actividad física). Los estilos de vida poco saludables son el principal motor del auge tan rápido de la enfermedad, y sus comorbilidades, a nivel global.

Lo que resulta aún más preocupante es que la obesidad y la diabetes tipo 2 tienen una elevada heredabilidad, lo que repercute en un incremento aún mayor de la prevalencia mundial de ambas enfermedades (*Figura 2A*). La Organización Mundial de la Salud reveló que las personas que tienen familiares inmediatos con diabetes presentan 3 veces más probabilidades de desarrollarla que las personas sin antecedentes familiares. Así, una persona tiene un 40% de probabilidades de desarrollarla si uno de los padres tiene diabetes tipo 2 y el 70% si ambos la tienen. Análogamente, según un documento elaborado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), la herencia es responsable del 20-40% de las causas de obesidad, con múltiples genes y polimorfismos implicados en el comportamiento alimentario y el gasto energético (*Figura 2A*).

3. HERENCIA DE LA OBESIDAD... DÓNDE ESTÁN LOS GENES?

Poniendo en conjunto las dos observaciones que hemos hecho hasta aquí podemos afirmar que: »

DENTRO DE
UNA FAMILIA,
LA HEREDABILIDAD
DE LA OBESIDAD
OSCILA ENTRE
EL 40%, SI SÓLO
UN PROGENITOR
TIENE OBESIDAD,
Y EL 70% SI AMBOS
PROGENITORES
PADECEN OBESIDAD

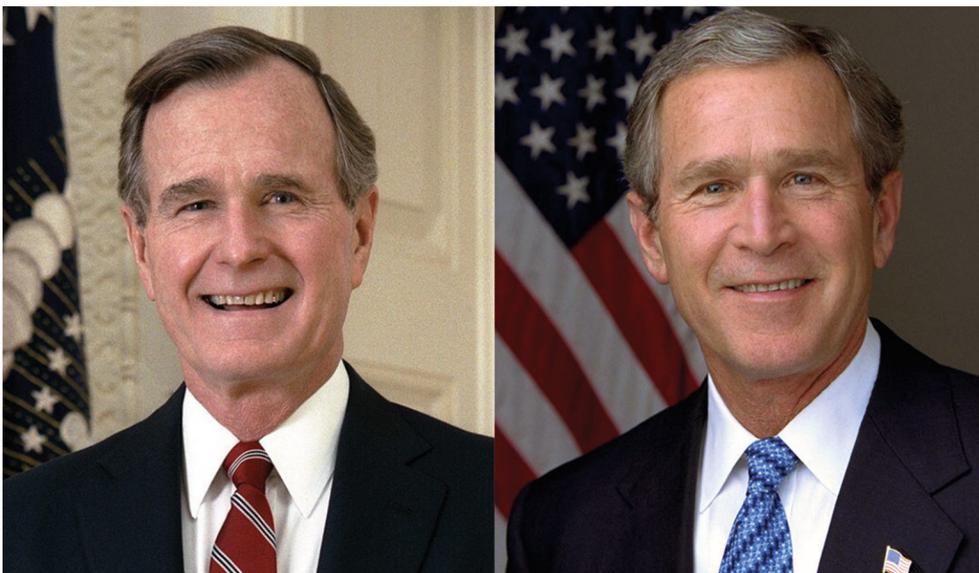


FIGURA 1



FIGURA 2A

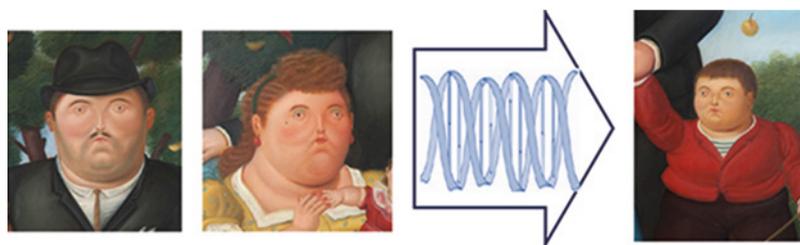


FIGURA 2B



FIGURA 2C

» 1. Desde el punto de vista biológico, el único material involucrado en la herencia de factores biológicos es el genoma (es decir, la secuencia de ADN) que recibimos de nuestros progenitores.

2. La obesidad, y la diabetes tipo 2, tiene una heredabilidad muy alta. Dentro de una familia, la heredabilidad de la obesidad oscila entre el 40%, si sólo un progenitor tiene obesidad, y el 70% si ambos progenitores padecen obesidad (Figura 2A).

Por consiguiente, teniendo en cuenta los dos criterios anteriores, debe existir toda una serie de genes (variantes genéticas) asociada al desarrollo de obesidad y diabetes, e involucrados a su vez en la herencia de ambas enfermedades (Figura 2B).

Ya hemos indicado que la obesidad es una **enfermedad multifactorial** compleja resultante de la interacción entre factores ambientales y factores biológicos intrínsecos, a saber, variantes genéticas. En los últimos años, los estudios de gemelos y los estudios de asociación de todo el genoma (del inglés, *Genome-wide association study*, *GWAS*) han identificado más de 100 variantes de secuencia que contribuyen a la heredabilidad de enfermedades metabólicas, incluidas la diabetes y la obesidad. Algunas de estas secuencias están asociadas a genes implicados en el comportamiento alimentario, el gasto

energético, sensibilidad a la insulina o a la producción y secreción de la misma. Por consiguiente, estas variantes genéticas pueden ayudar a interpretar las bases moleculares que subyacen el desarrollo y la herencia de la obesidad y la diabetes.

En todo caso, los estudios genéticos han identificado más de un centenar de variantes genéticas asociadas a la obesidad. El “problema” reside en que el conjunto de todas estas variantes genéticas explica menos del 10% de la heredabilidad total de la obesidad (Figura 2C). Por consiguiente, si el genoma (el conjunto de nuestros genes) no explica la elevada tasa de heredabilidad que existen asociadas a la obesidad, ¿qué otras vías de transmisión pueden estar involucradas?

4. HERENCIA NO GENÓMICA DE LA OBESIDAD

Numerosos biólogos han reconocido desde hace mucho tiempo la existencia de mecanismos no genéticos involucrados en la herencia de características fenotípicas². Como ya hemos comentado previamente, el dogma fundamental de la Biología establece que el genoma, contenido en las células germinales (espermatozoides y ovocitos), es el único responsable de transmitir información biológica dentro de un linaje¹. Tradicionalmente, la herencia no genómica se consideraba una aberración, muy cercana a la herejía, porque

tiene un tinte lamarckiano: la herencia de un factor fenotípico adquirido. De hecho, si recapitulamos, **el 90% de casos de obesidad no son genéticos, sino que se dan como respuesta a factores ambientales (hábitos de vida poco saludables)**. ¡La herencia de obesidad, por tanto, se puede interpretar como la herencia, no genómica, de un factor adquirido!

Esta visión gen-céntrica ha ido cambiando desde principios del siglo XXI. Estudios procedentes de diferentes disciplinas (biología del desarrollo, biología evolutiva, estudios epidemiológicos) han evidenciado la existencia de toda una serie de **mecanismos no genéticos** involucrados en la herencia de ciertos fenotipos. Éstos incluyen efectos parentales, cultura, comportamiento y mecanismos epigenéticos². Por ejemplo, la conducta alimentaria (la preferencia por alimentos ricos en azúcares o grasas saturadas) puede perpetuar la obesidad-diabetes dentro de una familia sin que necesariamente intervenga ningún factor genético en este proceso. En consecuencia, la transmisión de tradiciones culinarias puede ser la base de gran parte de la prevalencia de la obesidad y sus comorbilidades asociadas en las sociedades occidentales.

Capítulo aparte merece la herencia de obesidad mediante mecanismos epigenéticos. A continuación, describiremos brevemente cómo el epigenoma puede »

» jugar un papel muy relevante en el desarrollo y herencia de enfermedades metabólicas en mamíferos, incluyendo humanos.

5. EPIGENOMA Y HERENCIA DE ENFERMEDADES METABÓLICAS

La epigenética se define como el estudio de los cambios en la función de los genes que son hereditarios y que no se pueden atribuir a alteraciones de la secuencia de ADN. En términos generales algunos aspectos del lenguaje nos pueden servir metafóricamente para distinguir y relacionar genoma y epigenoma. Así, el ADN sería equivalente al abecedario que da lugar a las palabras, la epigenética se correspondería con la ortografía (acentos, puntuaciones, etc.). Siguiendo con esta analogía, podemos recurrir a la siguiente historia, probablemente apócrifa. Durante el Imperio Romano, los gladiadores, antes de salir a la arena para luchar con otros gladiadores o las fieras del circo, preguntaban al oráculo si aquel día iban a morir o sobrevivir. El oráculo siempre acertaba. Se supone que el oráculo no era más que una roca plana donde había esculpido un mensaje parecido a éste:

“Vivirán no morirán”

Si leemos esta frase sin más, no parece que tenga mucho sentido. Claramente, le faltan algunos elementos ortográficos. Aquí van dos opciones:

“Vivirán. No morirán”

“¿Vivirán? No. Morirán”

Una pequeña variante ortográfica cambia dramáticamente el sentido de la frase original, sin necesidad de hacer ningún cambio en la secuencia de palabras que empleamos. El genoma (secuencia de ADN) son las palabras de la frase, idénticas en los tres casos. En cambio, la ortografía, es el epigenoma que modifica el sentido de la frase (o lo que es lo mismo, la expresión de algún gen).

A nivel molecular, los **mecanismos epigenéticos** incluyen la metilación del ADN, la modificación de las histonas y, más recientemente una serie de ARNs no codificantes. Todos ellos tienen la capacidad de (i) influir la expresión de genes sin alterar

la secuencia de ADN (es decir, sin modificar el genoma), y (ii) responder a factores ambientales, incluida la nutrición^{3,5}. Finalmente, estudios muy recientes han revelado que algunas de estas marcas epigenéticas podrían eventualmente transmitirse a las siguientes generaciones a través de los gametos^{7,9}. Este tipo de herencia recibe el nombre de **herencia epigenética**.

Hasta ahora, la herencia epigenética se consideraba inexistente en mamíferos porque tanto metilación de ADN como modificaciones de histonas se borran completamente en las células germinales. Ahora sabemos que esto no es del todo cierto porque algunas marcas no se borran por completo y pueden heredarse a la siguiente generación. Se estima que se mantiene hasta un 5% de ADN metilado un 2% de histonas.

Finalmente, algunos laboratorios, incluido el nuestro hemos demostrado, mediante la utilización de modelos animales, que diversos factores nutricionales (exceso de calorías durante la infancia, dieta rica en grasa, deficiencias en folato) modifican el epigenoma de la línea germinal y determina el riesgo de desarrollar obesidad y otros problemas metabólicos en la descendencia^{4,6,8}. En conjunto, los estudios preclínicos demuestran que, en paralelo al genoma (secuencia de ADN), algunos elementos epigenéticos también se pueden heredar y contribuir a la epidemia de obesidad y enfermedades metabólicas asociadas. Queda por saber el grado de relevancia que puedan tener en humanos. Por ejemplo, hay evidencia que la obesidad, nutrición o consumo de tabaco modifica el grado de metilación de ADN y contenido de ARNs no codificantes en esperma de humanos. Pero de momento se desconoce si este tipo de modificaciones pueden tener el mismo efecto que en modelos animales, en la siguiente generación. Asimismo, aún no tenemos una idea clara sobre el valor cuantitativo del epigenoma: si el genoma explica el 10% de la heredabilidad del riesgo de obesidad, ¿qué porcentaje se puede atribuir al epigenoma?

Todas estas preguntas son extraordinariamente importantes porque el epigenoma es modulable, sobre todo en respuesta a nutrición. Por consiguiente, puede ser una muy buena diana para modular y prevenir el riesgo de obesidad, no sólo en los individuos que ya tienen sobrepeso u obesidad, **¡sino también las generaciones futuras! D**

BIBLIOGRAFÍA

- Bonduriansky, R. (2012). Rethinking heredity, again. *Trends Ecol Evol* 27, 330–336. 10.1016/j.tree.2012.02.003.
- Jablonka, E.L.M.J. (2005). *Evolution in four dimensions* (MIT Press).
- Jirtle, R.L., and Skinner, M.K. (2007). Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 8, 253–262. 10.1038/nrg2045.
- Martínez, D., Pentinat, T., Ribó, S., Daviaud, C., Bloks, V.W., Cebrià, J., Villalmanzo, N., Kalko, S.G., Ramón-Krauel, M., Díaz, R., et al. (2014). In utero undernutrition in male mice programs liver lipid metabolism in the second-generation offspring involving altered Lxra DNA methylation. *Cell Metab* 19, 941–951. 10.1016/j.cmet.2014.03.026.
- Jiménez-Chillarón, J.C., Díaz, R., Martínez, D., Pentinat, T., Ramón-Krauel, M., Ribó, S., and Plösch, T. (2012). The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie* 94, 2242–2263. 10.1016/j.biochi.2012.06.012.
- Ribas-Aulinas, F., Ribó, S., Casas, E., Mourin-Fernandez, M., Ramon-Krauel, M., Diaz, R., Lerin, C., Kalko, S.G., Vavouri, T., and Jimenez-Chillarón, J.C. (2023). Intergenerational Inheritance of Hepatic Steatosis in a Mouse Model of Childhood Obesity: Potential Involvement of Germ-Line microRNAs. *Nutrients* 15. 10.3390/nu15051241.
- Daxinger, L., and Whitelaw, E. (2012). Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet* 13, 153–162. 10.1038/nrg3188.
- Sharma, U., Conine, C.C., Shea, J.M., Boskovic, A., Derr, A.G., Bing, X.Y., Belleannee, C., Kucukural, A., Serra, R.W., Sun, F., et al. (2016). Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. *Science* 351, 391–396. 10.1126/science.aad6780.
- Jimenez-Chillarón, J.C., Ramon-Krauel, M., Ribó, S., and Diaz, R. (2016). Transgenerational epigenetic inheritance of diabetes risk as a consequence of early nutritional imbalances. *Proc Nutr Soc* 75, 78–89. 10.1017/S0029665115004231.