



Genetics and epigenetics of obesity

Title in Spanish: *Genética y epigenética de la obesidad*

Dolores Corella^{1,2*}, Oscar Coltell^{2,3}, José M. Ordovás⁴

¹Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Valencia, 46010-Valencia. ²CIBER “Patología de la Obesidad y Nutrición” (CIBEROBN), ISCIII, 28056-Madrid. ³Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos, Universitat Jaume I, 12071-Castellón. ⁴J-M USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, 02111-Boston, MA, USA.

ABSTRACT: Although obesity is the result of the interaction between genetic predisposition and environmental factors, we still have very little knowledge about their contribution. In recent years, genome-wide association studies (GWAs) have allowed us to identify many genes associated with common obesity, among them the following: FTO, MC4R, KCTD15, MTCH2, NEGR1, BDNF, FAIM2, TMEM18, etc. Moreover, several gene-environment interaction studies, have allowed us to know that the influence of genetic variants in these genes is not deterministic but is modulated by environmental factors among which diet and physical activity are the most relevant. In parallel, epigenetics has also developed, based on modifications and regulations that do not involve changes in the DNA sequence. Among the epigenetic regulators, the most important are methylation and microRNAs. Studies of genome-wide methylation have also allowed us to identify differentially methylated genes associated with obesity. In this review we will analyze the main genetic and epigenetic factors associated with obesity as well as its environmental modulation.

RESUMEN: Aunque la obesidad es el resultado de la interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales, todavía tenemos un conocimiento muy escaso sobre su contribución. En los últimos años, los estudios de asociación de genoma completo, conocidos como GWAs, nos han permitido identificar muchos genes asociados con la obesidad común, entre ellos destacan los siguientes: FTO, MC4R, KCTD15, MTCH2, NEGR1, BDNF, FAIM2, TMEM18, etc. Varios estudios de interacción gen-ambiente, nos han permitido conocer que la influencia de las variantes genéticas en estos genes no es determinista sino que está modulada por factores ambientales entre los que destaca la dieta y la actividad física. Paralelamente, se ha desarrollado también la epigenética, basada en modificaciones y regulaciones en el ADN que no implican cambios de secuencia. Entre los reguladores epigenéticos, los más importantes son la metilación y los microRNAs. Los estudios de metilación de genoma completo nos han permitido también identificar genes diferencialmente metilados asociados con obesidad. En esta revisión analizaremos los principales factores genéticos y epigenéticos relevantes en obesidad así como su modulación ambiental.

*Corresponding Author: dolores.corella@uv.es

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 129-136

Received: May 1, 2016 Accepted: July 1, 2016

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

El aumento progresivo de la prevalencia de obesidad a nivel mundial está suponiendo un grave problema de Salud Pública, ya que casi se ha duplicado entre 1980 y 2008. En España, la prevalencia de obesidad abdominal en adultos supera el 35 % y más del 60 % de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad con un crecimiento especialmente preocupante de la obesidad mórbida (1). En general, la obesidad aumenta el riesgo de desarrollo de diabetes, hipertensión, dislipemia, síndrome metabólico, algunos tipos de cáncer, depresión, algunas patologías cardiovasculares y también se asocia con un aumento de mortalidad, por lo que su control contribuiría a disminuir la magnitud de estos problemas de Salud Pública, reduciendo los costes económicos y de atención sanitaria (2). Por ello, para hacer sostenible el sistema sanitario, resulta urgente y prioritario luchar contra la obesidad basados en la mejor evidencia científica posible.

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial, fruto de la interacción entre genotipo y ambiente. Tradicionalmente la obesidad se ha asociado con consumo excesivo de comidas de alta densidad energética y con sedentarismo. De este modo, una dieta hipocalórica y la actividad física están considerados pilares fundamentales para conseguir un balance energético negativo que conlleve una reducción de peso y el tratamiento de la obesidad (3). Se han realizado muchos programas de prevención y tratamiento de la obesidad basados en intervenciones dietéticas o aumento de la práctica de ejercicio físico y su éxito ha sido limitado. Por ello, se recomienda utilizar estrategias que combinen varias aproximaciones simultáneamente para que se complementen y se refuercen, siendo la estrategia combinada de dieta, ejercicio y terapia conductual la que más éxito está logrando. Sin embargo, a pesar de esta aproximación más favorable, los resultados a largo plazo

con todavía limitados por lo que es necesario seguir incorporando nuevas aproximaciones para mejorar el éxito de los programas de prevención y tratamiento de la obesidad (4).

Recientemente se está demostrando que la introducción de una mayor atención a las características individualizadas de la persona resulta en un mayor éxito en los programas de prevención de la obesidad y tratamiento de la misma. Esta personalización puede estar basada en características fenotípicas o ambientales de la persona o incorporar también datos de susceptibilidad genética (5). Aunque hasta ahora los programas de prevención o tratamiento de la obesidad no han incorporado sistemáticamente consideraciones sobre la susceptibilidad genética del individuo a la obesidad, cada vez que dispone de más evidencias científicas acerca de que determinados genes están asociados con una mayor ganancia de peso y un mayor riesgo de obesidad.

Paralelamente también se tienen evidencias de que el efecto que ejercen cambios en los hábitos dietéticos o en la actividad física sobre diferentes fenotipos como la obesidad difiere de forma significativa entre individuos. De este modo, el estudio de las interacciones gen*ambiente es muy importante ya que permite aumentar el conocimiento respecto a la patogenia de la obesidad y obtener nuevas evidencias para desarrollar estrategias de prevención individualizadas basadas en la constitución genética de una persona (6, 7). Por ello, un paso más en la mejora de las actuaciones de Prevención y tratamiento de la obesidad tendrían que incorporar información sobre la susceptibilidad genética de cada individuo para poder personalizar más las intervenciones sobre el estilo de vida y lograr un mayor éxito tanto a corto plazo como a largo plazo. Sin embargo, todavía es necesario obtener mayor nivel de evidencia científica en los marcadores de riesgo genético de obesidad para incorporarlos con éxito de manera rutinaria en la prevención y tratamiento de la obesidad, tal como detallamos en una extensa revisión sobre el tema que se puede consultar en las referencias (5). Pero no solamente son importantes los marcadores genéticos consistentes en cambios de bases en el ADN, sino que cada vez se está concediendo una mayor importancia a la epigenética, en la que tienen lugar alteraciones en la regulación de los genes pero sin que se produzcan mutaciones en el ADN (8, 9).

Por ello cada día resulta más importante estudiar la obesidad desde una perspectiva multi-ómica en la que no solamente integremos la genómica junto con los factores ambientales tradicionales (dieta, ejercicio, etc.), sino también otras ómicas como epigenómica, metabolómica, transcriptómica, proteómica, etc. (8). De todas las ómicas, la epigenómica es la que está mostrando unos resultados más impactantes en la etiología de la obesidad, tal como detallaremos en los siguientes apartados.

2. GENÓMICA DE LA OBESIDAD

A pesar en los grandes avances realizados en el descubrimiento de nuevos genes asociados a obesidad,

estos genes todavía explican un bajo porcentaje de la variabilidad genética y es necesario seguir ampliando las estrategias para aumentar su descubrimiento y relevancia. Recordemos que al principio los polimorfismos genéticos asociados a un mayor riesgo de obesidad se descubrían mediante la estrategia denominada de “genes candidatos”, es decir una vez descubierto un gen relacionado con la obesidad, por ejemplo el gen de la leptina, se investigaba la secuencia de dicho gen y se investigaban los polimorfismos más frecuentes en la población, relacionándose alguno de ellos con mayor o menor riesgo de obesidad. Sin embargo, esta aproximación a través de genes candidatos era muy parcial con la mejora de la tecnología para detectar variantes genéticas de manera muy rápida a través de los chip de ADN, se podían determinar al mismo tiempo miles de polimorfismos genéticos con lo cual se plantea la realización de los estudios denominados de GWAS por sus siglas en inglés correspondientes a “Genome-Wide Association Study” o estudios de asociación de genoma completo (10). En ellos se determinan miles de polimorfismos en todos los cromosomas y se analizan conjuntamente para ver cual se ellos se asocia significativamente con los fenotipos de obesidad, sin tener así una hipótesis previa de genes candidatos. De esta manera, el primer gen asociado a obesidad común fue el gen denominado FTO (Fat Mass and Obesity), descubierto en un meta-análisis de GWAs en 13 cohortes de distintos países (11).

Actualmente, los polimorfismos comunes en el gen FTO son los más asociados a obesidad común en múltiples poblaciones y también para ellos se han descrito interesantes interacciones con la dieta y el ejercicio físico de manera que su efecto no es determinista sino que se puede modular por las variables del estilo de vida (12, 13). Nuestro grupo de investigación ha publicado varios trabajos previos demostrando que el efecto del gen FTO en variables antropométricas y riesgo de obesidad se puede modular por el nivel de estudios (14), por la dieta alta en grasa saturada (12) y por el ejercicio físico y la dieta mediterránea (13). Sin embargo, estos resultados proceden de estudios observacionales, siendo necesario aportar evidencia de un estudio de intervención para aumentar su nivel y poder incorporarlo a las recomendaciones más personalizadas.

Además, en estos estudios no solo es interesante conocer la pérdida de peso, sino también los factores genéticos que influyen en los denominados fenotipos relacionados con la obesidad que incluyen lípidos plasmáticos, glucemia, marcadores de inflamación, presión arterial, etc. (6, 15), que pueden dar lugar incluso al concepto de persona obesa metabólicamente sana y viceversa. Por otra parte la obesidad influye también en variable de calidad y vida y de cognición que es interesante conocer mejor. Así, en la era de las ómicas y de la medicina personalizada, aunque se están obteniendo importantísimos resultados, todavía no se dispone de suficiente información sobre la posible influencia genética en el riesgo de enfermedad así como en la variación

interindividual en la respuesta a la dieta o incluso si los efectos protectores observados como media en la población de la dieta mediterránea son favorables para todas las personas o existen grupos de individuos que no se beneficiarían o que se beneficiarían más de una dieta mediterránea, por lo que es necesario proseguir las investigaciones. Actualmente los genes más relevantes asociados a obesidad común, son además del gen FTO, los genes: MC4R, FAIM2, NEGR1, BDNF, NRXNB, TFAP2B, SH2B1, APOA2, PLIN1, etc., sin embargo para la mayoría de los genes descubiertos no se conocen bien las modulaciones ambientales (16). De todos los factores ambientales, además del ejercicio, la dieta es el que se ha mostrado más relevante. Esto ha dado lugar al nacimiento de una disciplina, la genómica nutricional, que engloba nutrigenética y nutrigenómica, y que tiene un papel muy relevante en la etiología de la obesidad al estudiar las interacciones entre el genoma y la dieta en los fenotipos relacionados con obesidad, tal como detallaremos más adelante (7).

3. EPIGENÓMICA Y OBESIDAD

La epigenética hace referencia a todas las modificaciones o elementos reguladores que puede tener el código genético sin implicar un cambio de base en la secuencia de ADN. Se podría definir como el estudio de cambios en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del ADN y, a medida que pasa el tiempo, esta disciplina está siendo considerada como más relevante en la etiología de las enfermedades cardiovasculares y de la obesidad (17). Existen distintos tipos de regulaciones epigenéticas. Entre ellos el más reconocido son los cambios en la metilación del ADN, pero también son relevantes la modificación de histonas y los mecanismos mediados por RNAs no codificantes, entre ellos los microRNAs. La regulación por microRNAs (pequeños trozos de RNA de cadena simple con un tamaño aproximado entre 20 y 25 nucleótidos que no codifican proteínas) está avanzando notablemente y se les da cada día más importancia reguladora en la expresión de genes relacionados con las enfermedades metabólicas y cardiovasculares (18). Se sabe que se pueden unir al RNA mensajero bloqueando su función con lo cual se expresa menos o no da lugar a la proteína y pueden ser modulados por distintos componentes de la dieta. Varios investigadores describieron algunos de los primeros vínculos entre el impacto del ambiente sobre el desarrollo fetal y las asociaciones posteriores con enfermedades relacionadas con la edad como las ECV (19, 20, 21). Los resultados de otros estudios, como los provenientes de la hambruna holandesa y de los cambios estacionales en Gana, han proporcionado evidencias más mecanísticas sobre los procesos que conectan la epigenética y los factores ambientales tales como la ingesta dietética (22).

En estos momentos existe un gran auge en las investigaciones encaminadas a definir la relación entre los tres principales mecanismos y marcas epigenéticas y la obesidad. En primer lugar, en lo referente a la metilación del ADN, la mayor parte del conocimiento actual se ha

llevado a cabo en modelos animales, y es en este contexto donde primero se observó que la dieta de la madre influye sobre la composición corporal de la descendencia, probablemente debido a cambios epigenéticos en genes involucrados en el control metabólico. Los estudios en humanos son obviamente más escasos, pero existe la observación de que gemelos idénticos dejan de serlo en muchos casos con el paso de los años, lo que sugiere que el medio ambiente hace que la expresión de genes totalmente idénticos difiera significativamente y se expresen diferentes fenotipos, debido precisamente a los cambios epigenéticos influenciados por factores ambientales.

La relación entre obesidad en los primeros años de vida, la nutrición materna y la metilación ha sido demostrada convincentemente en humanos por Godfrey et al. (21). Estos investigadores utilizaron Sequenom MassARRAY para medir, en el ADN del tejido del cordón umbilical de recién nacidos sanos, el estado de metilación de una serie de GC situados en la zona 5' de cinco genes relevantes. La idea era relacionar el grado de metilación al nacer con la dieta materna durante el embarazo y con la adiposidad infantil a 9 años de edad. El estudio reveló que las metilaciones de RXRA y de eNOS estaban significativamente asociadas con la adiposidad y la obesidad infantil, explicando > 25 % de la varianza de estos fenotipos antropométricos. Específicamente, una ingesta baja de hidratos de carbono por parte de la madre durante el embarazo se asoció con una mayor metilación de RXRA. Además, los investigadores buscaron replicación en una segunda cohorte independiente en la que replicaron la relación entre la ingesta de hidratos de carbono, la metilación de RXRA en el cordón umbilical y la adiposidad infantil. Por lo tanto, estos resultados apoyan la noción, previamente sugerida por la hipótesis de Barker, que un componente substancial del riesgo de enfermedad metabólica tiene como base el desarrollo prenatal.

En los últimos años están aumentando los trabajos realizados en grandes estudios poblacionales en los que se han identificado genes diferencialmente metilados en personas obesas y no obesas a través de las denominadas técnicas de estudios de asociación de epigenoma completo con los chips de metilación (23). Entre estos estudios podemos citar por ejemplo el estudio GOLDN se identificaron 8 regiones diferencialmente metiladas asociadas a IMC y a perímetro de la cintura (24). Para verificar la consistencia de estas asociaciones, se analizó su metilación en otros dos estudios, “*Framingham Heart Study*” (n=2.377) y “*The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*” (n=2.097). Con los resultados de los tres estudios se realizó un meta-análisis y se obtuvo que el mayor locus diferencialmente metilado era el CPT1A ($P = 2,7 \times 10^{-43}$) para el IMC y $9,9 \times 10^{-23}$ para el perímetro de la cintura). También se obtuvieron asociaciones altamente significativas en el meta-análisis para la metilación diferencial en PHGDH, CD38 y un RNA largo no codificante (RNA 00263). Estos resultados, junto con otras decenas de *loci* que consistentemente se

van replicando en subsiguientes estudios nos abren una nueva vía de investigación tanto para realizar estudios transversales como prospectivos en el tiempo y observar también los cambios de metilación tras intervenciones dietéticas o de ejercicio.

En lo referente a modificaciones de las histonas, el segundo mecanismo epigenético, es importante subrayar que la unidad fundamental de la cromatina es el nucleosoma, que consta de 146 bp de ADN envuelto alrededor de un octámero de histona (formado por dos copias de cuatro histonas: H2A, H2B, H3, H4). Las histonas son sometidas a una gran variedad de modificaciones postraduccionales que incluyen acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinización. La activación génica se correlaciona con la hiperacetilación de las histonas H3 y H4, mientras que hipoacetilación se correlaciona con la cromatina inactiva. La relación entre esta marca epigenética y la obesidad ha sido menos estudiada, aunque estudios en modelos animales, apoyan la importancia de este mecanismo epigenético en relación con la obesidad (25).

Por último, otro aspecto importante y novedoso se refiere al estudio de los RNA o microRNA (miR) que se clasifican a menudo como parte de la epigenética. Los miR son moléculas de ARN no codificante, generalmente entre 20 y 30 nucleótidos de longitud. Normalmente se unen a la zona 3'UTR de los mRNA diana, resultando en la degradación o inhibición de los mismos. Más de 1000 miRs han sido identificados en el genoma humano, y se estima que podrían regular 74–92 % de la expresión génica. Por esta razón, no es sorprendente que los miR estén involucrados en los procesos asociados con la obesidad, tales como la diferenciación del adipocito, metabolismo lipídico y acción de la insulina (26).

Nuestra investigación ha revelado también conexiones interesantes entre los miR, la genética, la obesidad y la modulación nutricional. Este es el caso del gen de la PLIN4, un miembro de la familia de las perilipinas, en el que investigamos las asociaciones entre su variación genética y fenotipos relacionados con la obesidad. Para estos estudios utilizamos dos poblaciones de ascendencia europea (FHS y GOLDN). Uno de los polimorfismos (rs8887) se asoció positivamente con variables antropométricas y además pudimos demostrar una interacción gen-dieta por la cual, la obesidad asociada con el alelo minoritario desaparecía con un consumo elevado de ácidos grasos omega-3. El análisis bioinformático de este polimorfismo predijo que el alelo menor (A) creaba un sitio de unión para el miR-522, sugiriendo un mecanismo funcional para la asociación con obesidad (27). Efectivamente, nuestros datos experimentales demostraron *in vitro* que este polimorfismo llevaba a la unión aberrante del miR-522 al mRNA de la PLIN4 y esto a su vez inducía la obesidad en humanos. Además este riesgo podía ser compensado con un consumo elevado de ácidos grasos omega-3. Este es el primer ejemplo de una variante genética que crea un sitio de unión de miR que influye en los rasgos relacionados con la obesidad a través de una

interacción gen-dieta. Aunque son necesarias más investigaciones, los resultados sugieren que la actividad de miR es un objetivo para las terapias de pérdida de peso basadas en la dieta.

4. ÓMICAS NUTRICIONALES

Tal y como se ha introducido anteriormente, la nutrigenética es una disciplina emergente que estudia las diferentes respuestas fisiológicas a la dieta dependiendo de los genotipos de cada individuo. Se refiere al papel de la variación de la secuencia de ADN en las respuestas a los nutrientes, mientras que la nutrigenómica se centraría más en el estudio del papel de los nutrientes en la expresión génica y de los mecanismos que explican las distinta respuesta entre individuos observada en la nutrigenética (7). Desde la perspectiva de la investigación nutricional más clásica, las interacciones gen-dieta probablemente explicarían algunas de las inconsistencias de las asociaciones de dieta-enfermedad reportadas en diferentes estudios y poblaciones. Desde un punto de vista de investigación genética, una interacción gen-dieta significativa puede alterar las asociaciones entre determinadas variantes genéticas y los factores de riesgo o incluso la expresión de la enfermedad (28). Desde una perspectiva de salud pública, es fundamental distinguir entre la susceptibilidad genética, el impacto de la dieta y las interacciones gen-dieta para poder cuantificar su importancia relativa, e individualizada, como factores de riesgo de morbilidad y mortalidad en la población. Un discurso similar se aplica a las asociaciones y las interacciones con la actividad física y otros factores ambientales. Por lo tanto, la nutrigenética tiene como objetivo definir los beneficios y los riesgos que patrones alimentarios o componentes específicos de los alimentos ejercen sobre el individuo y de esta manera poder contribuir al desarrollo de recomendaciones dietéticas personalizadas como complemento o sustitución a las actuales recomendaciones nutricionales basadas en respuestas medias poblacionales. A lo largo de la historia humana, la dieta ha afectado la expresión de los genes, resultando en fenotipos que son capaces de responder con éxito a los retos ambientales y que permiten un mejor aprovechamiento de los recursos alimenticios. Estas adaptaciones han sido claves para la evolución del ser humano. Actualmente, los avances tecnológicos nos permiten investigar el conjunto del genoma humano y de sus variaciones y explorar como estas definen nuestra salud y la respuesta a los estímulos ambientales, específicamente a la dieta. Estos avances en el conocimiento nos brindan la oportunidad de incorporar la individualidad biológica a las recomendaciones dietéticas con el potencial de una prevención y una terapia más eficaz que la obtenida con las tácticas actuales (5, 28, 29).

La importancia del genoma en la investigación de la nutrición es evidente cuando consideramos los múltiples procesos involucrados que requieren el trabajo coordinado de múltiples genes, cada uno de ellos conteniendo variantes que pueden alterar la respuesta a la dieta. Sin embargo, el progreso de la nutrigenética ha sido

obstaculizado por las limitaciones tecnológicas y de los diseños experimentales. En lo referente a las limitaciones tecnológicas, éstas han sido superadas gracias a las ómicas. Mientras que en lo referente a los diseños experimentales, uno de los problemas más importantes radica en el tamaño de los estudios que carecían de poder estadístico. La creación de grandes consorcios ha permitido también superar esa barrera y fomentar la colaboración interdisciplinaria. De esta manera podemos confrontar uno de los retos más importantes en el área de las interacciones gen-dieta, que es la replicación y validación de hallazgos significativos a través de diferentes poblaciones. Un ejemplo de ello está en la investigación del papel de una variante genética funcional, conocida como APOA2-265T > C, en la regulación de alimentos ingeridos y el peso corporal. Inicialmente investigamos tres poblaciones independientes en los Estados Unidos: el estudio de Framingham-Offspring (1454 blancos), el estudio GOLDN (1078 blancos) y el estudio de Portorriqueños en Boston (930 hispanos) (30). Los resultados de nuestro estudio muestran que aquellos sujetos homocigotos para la variante genética en el gen de la APOA2 asociada con obesidad, mostraban mayor peso y riesgo de obesidad solamente en presencia de una dieta alta en grasas saturadas. Esto era consistente en todas las poblaciones estudiadas lo cual representa un hito en el estudio de las interacciones gen-dieta relacionadas con la obesidad, especialmente cuando estudios adicionales extendieron la validación a poblaciones europeas y asiáticas (31). Estos resultados contribuyen a la identificación de individuos susceptibles a la obesidad inducida por dieta. Pero además permitirán la implementación de recomendaciones dietéticas adaptadas específicamente para compensar la predisposición a la obesidad o a las enfermedades cardiovasculares.

Otro de los ejemplos de interacciones gen-ambiente hallado por nuestro grupo ha sido entre el gen FTO y el nivel de estudios en población general mediterránea española (14). El gen FTO es el principal gen asociado a obesidad de manera que los portadores de la variante A de un polimorfismo en el intrón 1 (la base normal es la T), tienen mayor riesgo de obesidad. Sin embargo, pudimos constatar que el nivel de estudio de la persona influye en que se detecte o no esta asociación con la obesidad. En personas con estudios universitarios, los portadores del alelo de riesgo A, no tenían mayor peso que los TT, mientras que en personas no universitarias, se apreciaba significativamente la asociación. El nivel de estudios es una variable muy asociada al estilo de vida, y se relaciona con una alimentación más saludable, mayor ejercicio físico, etc. Concretamente con el ejercicio físico también hemos encontrado importantes interacciones entre los genes FTO y MC4R y el índice de masa corporal en el estudio PREDIMED. Un mayor sedentarismo potencia el efecto de estos genes en obesidad (13).

Sin embargo, aunque estos ejemplos con pocos genes sean relevantes, es necesario incluir en el estudio más variantes genéticas. Sólo recientemente hemos podido

abordar el estudio del genoma completo y de las interacciones de millones de variantes genéticas con patrones de dietas para definir el conjunto de los efectos sobre fenotipos de interés, como es el caso de la obesidad. Hasta el momento el avance del conocimiento se ha visto frenado por las limitaciones de las aproximaciones estadísticas necesarias para el tratamiento de esta cantidad masiva de datos. Además, hemos de tener en cuenta que futuros diseños y análisis deberán incorporar un abordaje más funcional integrando interacciones que incluyan, además de la información nutricional y genómica, la epigenética, la microbiota y factores de conducta, tales como la actividad física y el cronotipo. Hasta que alcancemos esa capacidad, debemos ser prudentes en las conclusiones y en la traducción del conocimiento a la clínica y al beneficio público.

5. METABOLÓMICA Y OTRAS ÓMICAS

Otra de las "ómicas" que está siendo investigada o utilizada en lo referente a la obesidad es la metabolómica. Las características y las concentraciones de las moléculas de bajo peso molecular que constituyen el metaboloma, ofrecen un potencial para la medición de los "flujos" a través de todas las vías biológicas importantes y así permitir un entendimiento detallado de los procesos metabólicos. Por otra parte, la metabolómica puede también utilizarse para identificar biomarcadores de ingesta de alimentos específicos (8, 32). En el estudio PREDIMED, a través de la medida de distintos metabolitos en orina hemos conseguido identificar patrones de consumo de dieta mediterránea o también consumo de alimentos concretos como cacao, pan, frutos secos, etc. (33, 34). La metabolómica está experimentando un gran auge y cobra cada vez mayor relevancia en nutrición. Pero no tenemos que olvidar que a su vez se ha visto que los polimorfismos genéticos influyen también en las concentraciones de algunos metabolitos (35), por lo que de nuevo es imprescindible realizar un estudio integrado de ómicas.

Idealmente, la metabolómica debe proporcionarnos una instantánea detallada de los procesos biológicos en un momento determinado. A la investigación nutricional, este enfoque le proporciona la oportunidad de 1) identificar cambios en las rutas metabólicas inducidas por alimentos u otros factores de estilo de vida, 2) explorar las relaciones entre factores ambientales, salud y enfermedad y descubrir nuevos biomarcadores. Sin embargo, aunque la metabolómica está ganando gran interés en la investigación nutricional, todavía hay algunos factores limitantes entre los que podemos destacar la cantidad de metabolitos todavía no identificados. Por lo tanto, hay una gran necesidad de bases de datos públicamente disponibles para la identificación de metabolitos. Además, las bases de datos metabolómicas suelen ser enormes y multidimensionales y requieren la integración con datos de transcriptómica y proteómica, lo que requiere un uso intenso de la bioinformática y de análisis multivariados.

La microbiota está adquiriendo una gran relevancia en relación con la obesidad y diabetes (36). El aparato

gastrointestinal humano se estima que hospeda unos 10^{14} microorganismos, predominantemente bacterias, diez veces el número de células humanas en el organismo. Aunque los seres humanos pueden vivir con un intestino sin bacterias, estas son críticas para la salud humana. Por ejemplo, la microbiota intestinal metaboliza carbohidratos indigeribles; sintetiza ciertas vitaminas; y es esencial en la recirculación de los ácidos biliares. El desarrollo de la secuenciación de última generación ha permitido una mejor caracterización del metagenoma microbiano en los seres humanos y en cada individuo se estiman unos 536.000 genes de origen microbiano. Entre ellos se encuentran genes implicados en la biosíntesis de ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos y ciertas vitaminas. Varios estudios han demostrado que la composición de la microbiota intestinal parece adaptarse a los cambios nutricionales, como por ejemplo durante el cambio de la leche materna al alimento sólido. En cuanto a la obesidad, ciertas bacterias, específicamente aumentan la capacidad de metabolizar el sustrato alimenticio, lo que puede resultar en aumento de peso. También, con la pérdida de peso, hay una disminución en la proporción entre Firmicutes y Bacteroidetes y hay una investigación muy activa para identificar intervenciones basadas en prebióticos y probióticos para inclinar la balanza de la microbiota intestinal hacia una mezcla menos obesogénica (37).

6. TODO ESTÁ CONECTADO: LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS

La obesidad y sus complicaciones la podemos ver como una falta de flexibilidad fenotípica que involucra a numerosos órganos, tipos de células y rutas metabólicas. Asimismo, tal como ha quedado manifiesto, la variación genética es una parte importante en la capacidad de responder adecuadamente a los estímulos externos. Por lo tanto, debemos implementar las herramientas de la biología computacional para descubrir las complejas interacciones entre los factores genéticos, epigenéticos y ambientales responsables de mantener el equilibrio entre salud y enfermedad. La investigación actual debe capitalizar en el uso de los datos generados utilizando técnicas ómicas (por ejemplo, genómica, epigenómica, transcriptómica y metabolómica) desde una perspectiva integrada y no solamente a través de estudios parciales que nos dan una visión limitada. Estos indicadores servirán además como predictores de la respuesta de un individuo a exposiciones ambientales con énfasis especial en la prevención y tratamiento de la obesidad, pero también para otras patologías relacionadas con la misma. Por tanto estamos ante un presente con mucho futuro en investigación y generación de conocimiento que nos permitirá aplicaciones interesantes a corto plazo si las generamos con estudios que nos permitan obtener un elevado nivel de evidencia científica.

7. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses que afecte al trabajo elaborado.

8. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Salud (Instituto de Salud Carlos III) y el Ministerio de Economía y Competitividad-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (proyectos CNIC-06/2007, RTIC G03/140, CIBER 06/03, PI06-1326, PI07-0954, PI11/02505, SAF2009-12304, AGL2010-22319-C03-03 y PRX14/00527), por la Universitat Jaume I (proyecto P1-1B2013-54), por los contratos de referencia 53-K06-5-10 y 58-1950-9-001 del *US Department of Agriculture Research Service, USA*, y por la Generalitat Valenciana (ACOMP2010-181, AP111/10, AP-042/11, ACOM2011/145, ACOMP/2012/190, ACOMP/2013/159 y ACOMP/213/165).

9. REFERENCIAS

- Gutiérrez-Fisac JL, León-Muñoz LM, Regidor E, Banegas J, Rodríguez-Artalejo F. Trends in obesity and abdominal obesity in the older adult population of Spain (2000-2010). *Obes Facts* 2013; 6: 1-8.
- Hoffmann R, Eikemo TA, Kulhánová I, Kulik MC, Looman C, Menvielle G, Deboosere P, Martikainen P, Regidor E, Mackenbach JP. Obesity and the potential reduction of social inequalities in mortality: evidence from 21 European populations. *Eur J Public Health* 2015; 25: 849-856.
- Barlow P, Reeves A, McKee M, Galea G, Stuckler D. Unhealthy diets, obesity and time discounting: a systematic literature review and network analysis. *Obes Rev* 2016; doi: 10.1111/obr.12431.
- Rouhani MH, Haghghatdoost F, Surkan PJ, Azadbakht L. Associations between dietary energy density and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition* 2016; pii: S0899-9007(16)30009-0.
- Corella D, Ordovás JM. Can genotype be used to tailor treatment of obesity? State of the art and guidelines for future studies and applications. *Minerva Endocrinol* 2013; 38: 219-235.
- Corella D, Ordovás JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circulation Cardiovascular genetics* 2009; 2: 637-651.
- Ordovás JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5: 71-118.
- Corella D, Ordovás JM. Biomarkers: background, classification and guidelines for applications in nutritional epidemiology. *Nutr Hosp* 2015; 31: 177-88.
- Marti A, Ordovás JM. Epigenetics lights up the obesity field. *Obesity Facts* 2011; 4: 187-90.
- Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 51-61.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR A common variant in the FTO gene is

- associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889-94.
12. Corella D, Arnett DK, Tucker KL, Kabagambe EK, Tsai M, Parnell LD, Lai CQ, Lee YC, Warodomwicht D, Hopkins PN, Ordovas JM. A high intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat mass and obesity-associated gene and BMI *J Nutr* 2011; 141: 2219-25.
 13. Corella D, Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Covas MI, Carrasco P, Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Lamuela-Raventos R, Gómez-Gracia E, Fiol M, Pintó X, Ros E, Martí A, Coltell O, Ordovas JM, Estruch R. Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. *PLoS One* 2012; 7: e52344.
 14. Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Coltell O, Ortega-Azorín C, Guillén M, González JI, Sáiz C, Estruch R, Ordovas JM. Education modulates the association of the FTO rs9939609 polymorphism with body mass index and obesity risk in the Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 2: 651-8.
 15. Corella D, Sorlí JV, González JI, Ortega C, Fitó M, Bulló M, Martínez-González MA, Ros E, Arós F, Lapetra J, Gómez-Gracia E, Serra-Majem L, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Coltell O, Vinyoles E, Pintó X, Martí A, Saiz C, Ordovas JM, Estruch R. Novel association of the obesity risk-allele near Fas Apoptotic Inhibitory Molecule 2 (FAIM2) gene with heart rate and study of its effects on myocardial infarction in diabetic participants of the PREDIMED trial. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 5.
 16. Albuquerque D, Stice E, Rodríguez-López R, Manco L, Nóbrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics* 2015; 290: 1191-221.
 17. Cordero P, Li J, Oben JA. Epigenetics of obesity: beyond the genome sequence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 361-6.
 18. Deiuliis JA. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 88-101.
 19. Calkins K y Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Current problems in pediatric and adolescent health care* 2011; 41: 158-76.
 20. Masuyama H y Hiramatsu Y. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology* 2012; 153: 2823-30.
 21. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, Rodford J, Slater-Jefferies JL, Garratt E, Crozier SR, Emerald BS, Gale CR, Inskip HM, Cooper C, Hanson MA Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 2011; 60: 1528-34.
 22. de Rooij SR, Roseboom TJ, Painter RC. Famines in the last 100 years: implications for diabetes. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 536.
 23. Arner P, Sinha I, Thorell A, Rydén M, Dahlman-Wright K, Dahlman I. The epigenetic signature of subcutaneous fat cells is linked to altered expression of genes implicated in lipid metabolism in obese women. *Clin Epigenetics* 2015; 7: 93.
 24. Aslibekyan S, Demerath EW, Mendelson M, Zhi D, Guan W, Liang L, Sha J, Pankow JS, Liu C, Irvin MR, Fornage M, Hidalgo B, Lin LA, Thibault KS, Bressler J, Tsai MY, Grove ML, Hopkins PN, Boerwinkle E, Borecki IB, Ordovas JM, Levy D, Tiwari HK, Absher DM, A Epigenome-wide study identifies novel methylation loci associated with body mass index and waist circumference. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 1493-501.
 25. Muka T, Nano J, Voortman T, Braun KV, Ligthart S, Stranges S, Brammer WM, Troup J, Chowdhury R, Dehghan A, Franco OH. The role of global and regional DNA methylation and histone modifications in glycemic traits and type 2 diabetes: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 553-66.
 26. McGregor RA, Choi MS. microRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Curr Mol Med* 2011; 11: 304-16.
 27. Richardson K, Louie-Gao Q, Arnett DK, Parnell LD, Lai CQ, Davalos A, Fox CS, Demissie S, Cupples LA, Fernandez-Hernando C, Ordovas JM. The PLIN4 variant rs8887 modulates obesity related phenotypes in humans through creation of a novel miR-522 seed site. *PLoS one* 2011; 6: e17944.
 28. Norheim F, Gjelstad IM, Hjorth M, Vinknes KJ, Langlete TM, Holen T, Jensen J, Dalen KT, Karlsen AS, Kielland A, Rustan AC, Drevon CA. Molecular nutrition research: the modern way of performing nutritional science. *Nutrients* 2012; 4: 1898-944.
 29. Hedrick VE, Dietrich AM, Estabrooks PA, Savla J, Serrano E, Davy BM. Dietary biomarkers: advances, limitations and future directions. *Nutr J* 2012; 11: 109.
 30. Corella D, Peloso G, Arnett DK, Demissie S, Cupples LA, Tucker K, Lai CQ, Parnell LD, Coltell O, Lee YC, Ordovas JM. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Int Med* 2009; 169: 1897-1906.
 31. Corella D, Tai ES, Sorlí JV, Chew SK, Coltell O, Sotos-Prieto M, García-Rios A, Estruch R, Ordovas JM. Association between the APOA2 promoter polymorphism and body weight in Mediterranean and Asian populations: replication of a gene-saturated fat interaction. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 666-675.
 32. Zheng H, Clausen MR, Dalsgaard TK, Bertram HC. Metabolomics to Explore Impact of Dairy Intake. *Nutrients* 2015; 7: 4875-4896.
 33. Garcia-Aloy M, Llorach R, Urpi-Sarda M, Tulipani S, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Fitó

- M, Ros E, Salas-Salvadó J, Andres-Lacueva C. Novel multimetabolite prediction of walnut consumption by a urinary biomarker model in a free-living population: the PREDIMED study. *J Proteome Res* 2014; 13: 3476-3483.
34. Garcia-Aloy M, Llorach R, Urpi-Sarda M, Jáuregui O, Corella D, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Fitó M, Ros E, Estruch R, Andres-Lacueva C. A metabolomics-driven approach to predict cocoa product consumption by designing a multimetabolite biomarker model in free-living subjects from the PREDIMED study. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 212-220.
 35. Draisma HH, Pool R, Kobl M, Jansen R, Petersen AK, Vaarhorst AA, Yet I, Haller T, Demirkan A, Esko T, Zhu G, Böhringer S, Beekman M, van Klinken JB, Römisch-Margl W, Prehn C, Adamski J, de Craen AJ, van Leeuwen EM, Amin N, Dharuri H, Westra HJ, Franke L, Genome-wide association study identifies novel genetic variants contributing to variation in blood metabolite levels. *Nat Commun* 2015; 6: 7208.
 36. Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Taking a metagenomic view of human nutrition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2012; 15: 448-454.
 37. Chen J, He X, Huang J. Diet effects in gut microbiome and obesity. *J Food Sci* 2014; 79: R442-R451.