



**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**  
**Trabajo Fin de Grado en MEDICINA**

**“Epigenética y Diabetes”**

Laura Mariano González

Curso 2017/2018

Tutor: Juan José Tellería Orriols  
*Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y  
Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e  
Historia de la ciencia*

## RESUMEN

La Diabetes Mellitus comprende a un grupo heterogéneo de trastornos endocrino-metabólicos caracterizados por el aumento de los niveles de glucosa en sangre, secundarios a un déficit absoluto o relativo en la producción o acción de la insulina.

El curso crónico y progresivo de la enfermedad se asocia con un elevado número de comorbilidades. Es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedades vasculares.

La Federación Internacional de Diabetes (FID) estimó una prevalencia global de Diabetes Mellitus de 366 millones en 2011 y pronosticó un aumento a 552 millones en 2030.<sup>1</sup>

Supone un gran problema de salud pública. Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030 en países desarrollados.

Su patogenia es poco conocida, aunque parece tener un claro componente poligénico.

La influencia del medio ambiente, transmitida mediante señales epigenéticas, regula la susceptibilidad a la enfermedad en el contexto de un trasfondo genético dado.

Se presenta fuertemente relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico, que juegan un papel clave en su desarrollo y su pronóstico.

Existen estudios que demuestran que el *screening* y la prevención son posibles, en un intento de controlar esta epidemia. A través de la regulación epigenética, los cambios en el estilo de vida y la intervención en el desarrollo temprano, se pretenden buscar nuevas dianas terapéuticas que permitan dar una atención más certera y personalizada.<sup>2</sup>

# ÍNDICE

## **1. Introducción**

- 1.1 Qué es la epigenética
- 1.2 Mecanismos epigenéticos
  - 1.2.1 Metilación del DNA
  - 1.2.2 Modificación de Histona
  - 1.2.3 MicroRNA
- 1.3 Mecanismos epigenéticos en la diabetes
  - 1.3.1 Expresión de MBD2
  - 1.3.2 TNF- $\alpha$
  - 1.3.3 MicroRNA DLK1-MEG3
  - 1.3.4 Activación de macrófagos
  - 1.3.5 Metilación de TXNIP
- 1.4 Obesidad y diabetes

## **2. Material y métodos**

- 2.1 Definición del problema
- 2.2 Búsqueda de información
- 2.3 Organización de la investigación
- 2.4 Análisis de la información

## **3. Resultados**

- 3.1 Intervención en el desarrollo temprano
- 3.2 Dianas terapéuticas
- 3.3 El rol de las DPP-4
- 3.4 Estrategias epigenéticas
- 3.5 Avances recientes

## **4. Discusión**

## **5. Conclusiones**

## **6. Bibliografía**

## 1. INTRODUCCIÓN

Mediante el silenciamiento o la activación génica selectivos, la epigenética es parte integral de los procesos de diferenciación celular, y explica el hecho de que todas las células de un organismo contengan un genoma idéntico, pero expresen solo un subgrupo de genes para dar lugar a los diferentes fenotipos. Igualmente, procesos epigenéticos regulan los cambios de expresión estables a medio o largo plazo que tienen lugar en respuesta a señales ambientales y permiten al organismo adaptarse a nuevas situaciones. Junto con el bagaje genético de un individuo, esta respuesta a las influencias ambientales determina la susceptibilidad a la enfermedad. Por otra parte, las señales epigenéticas son reversibles, a diferencia de la secuencia del ADN, que permanece invariable salvo en caso de mutaciones. Esto explica cómo intervenciones farmacéuticas o de estilo de vida pueden alterar estados transcripcionales y ejercer una influencia mensurable sobre el fenotipo.

### 1.1 *Qué es la epigenética*

Para entender el significado del término epigenética, se debe entender el contexto en el que se derivó. Conrad Waddington, biólogo y embriólogo, fue el primero en definir el campo en el año 1942. Waddington era un importante defensor de la unión de los principios genéticos con otros campos de la biología, como la citología y la biología evolutiva. Estaba particularmente interesado en la embriología y la genética del desarrollo, específicamente en los mecanismos que controlan la diferenciación celular. Defendía la idea de que la epigénesis, que postulaba que los nuevos tejidos eran formados a partir de interacciones sucesivas entre los componentes del embrión; estaba fuertemente relacionada con el concepto clásico de desarrollo embrionario. Waddington entendía ambos conceptos como complementarios, de tal forma que la preformación representa la naturaleza estática del gen y la epigénesis, la naturaleza dinámica de la expresión génica. Es a través de la combinación de ambos conceptos como se acuñó el término *Epigenética*, a la que se refirió como "la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que llevan el fenotipo a ser".

El interés en el campo de la epigenética ha aumentado rápidamente durante la última década. Diferentes investigadores atribuyen diferentes definiciones al término. Algunos emplean la epigenética para explicar los cambios en la expresión génica; otros, lo utilizan para referirse a efectos transgeneracionales y / o estados de expresión heredados.<sup>3</sup>

Basada en estos conceptos, tuvo lugar la que viene a ser la primera investigación que evidencia la relación entre epigenética y enfermedad. Los genetistas Marcus Pembrey y Lars Olov Bygren publicaron en la revista *European Journal of Human Genetics* en el año 2006 un artículo titulado *Sex-specific, male-transgenerational responses in humans*, en el que analizan los efectos de un déficit nutricional en la descendencia. A la vista de los resultados, se observa que una malnutrición severa padecida por las abuelas durante su desarrollo fetal se traduce en un aumento del riesgo de mortalidad sólo en las nietas; así como una alimentación deficitaria de los abuelos durante la pubertad, ejerce un efecto negativo sobre la mortalidad de los nietos varones. Dado que el defecto se produjo durante la gametogénesis, se concluye, por tanto, que no sólo los cambios epigenéticos se heredan, sino que éstas transmisiones podrían estar mediadas por los cromosomas sexuales X e Y.<sup>4</sup>

## **1.2 Mecanismos epigenéticos**

Los marcadores epigenéticos son modificaciones químicas mediadas por enzimas del ADN y de sus proteínas de cromatina.

Estas modificaciones desempeñan un papel clave en la regulación de las funciones genómicas, sin alterar la secuencia de ADN primaria, y se transmiten con alta fidelidad a través de muchas generaciones celulares. Tales marcas influyen en el estado transcripcional y otros aspectos funcionales de la cromatina.<sup>5</sup>

### **1.2.1 Metilación del DNA:**

Es la modificación epigenética más conocida. El cambio de patrones de metilación del DNA en elementos clave del gen, como promotores y

potenciadores, puede tener un efecto determinante sobre la función génica. Ejemplos de mecanismos silenciadores del gen mediados por la metilación son: la impronta genómica, la inactivación del cromosoma X y el silenciamiento de los retrotransposones.

La metilación del DNA está mediada por DNA metiltransferasas (DNMT) cuya actividad depende del aporte de determinados micronutrientes a través de la dieta.<sup>5</sup>

### 1.2.2 Modificación de Histona:

Las histonas son proteínas básicas que facilitan el empaquetamiento del DNA dentro del núcleo y la regulación de la expresión génica en las células.

La regulación epigenética de la expresión génica a través de las colas N-terminales de las histonas también está mediada por modificaciones postraduccionales, incluyendo acetilación, metilación, fosforilación. Intervienen en la estabilidad genómica, la respuesta al daño del DNA y la integridad del punto de control del ciclo celular. Las modificaciones en la metilación de las histonas varían según el tipo celular y se asocian con el desarrollo fetal.<sup>5</sup>

### 1.2.3 MicroRNA (miRNA):

Se trata de RNA no codificante, localizado dentro de los intrones y exones de los genes codificadores de proteínas (70%) o en las regiones intergénicas (30%).

Se ha demostrado que ciertos factores dietéticos son capaces de modificar su perfil de expresión, especialmente aquellos relacionados con la nutrición materna y que afectarían al metabolismo de los lípidos, la resistencia a la insulina y la inflamación.<sup>5</sup>

## **1.3 Mecanismos epigenéticos en la Diabetes**

### 1.3.1 Nivel de expresión de MBD2

La proteína 2 con dominio de unión a metil-CpG (MBD2) es una proteína

codificada en humanos por el gen MBD2. Es capaz de unirse específicamente al ADN metilado, pudiendo actuar como mediador de las consecuencias biológicas derivadas de la señal de metilación, o actuar como una demetilasa para activar la transcripción del gen diana cuando éste se encuentra silenciado por metilación.

Se utiliza como marcador de la metilación de DNA mediante la medición de sus niveles en mRNA. Un aumento de su expresión sugiere disregulación de la metilación.

La fracción de DNA metilado aparece aumentada en los genes PRDX2 y SCARA3, relacionados con el estrés oxidativo, en pacientes afectados de Diabetes Mellitus.<sup>6</sup>

### 1.3.2 TNF- $\alpha$

Citocina proinflamatoria sujeta a regulación epigenética a través del folato y la homocisteína.

En pacientes diabéticos, existe un aumento de la metilación del promotor del gen TNF- $\alpha$ .<sup>7</sup>

### 1.3.3 MicroRNA DLK1-MEG3

Se ha identificado un grupo de miRNAs en el cromosoma humano 14q32 con elevada expresividad en las células  $\beta$  del páncreas.

En pacientes diabéticos, produce una disregulación negativa, que se traduce en una hipermetilación de su promotor.

La sobreexpresión de este grupo en los islotes pancreáticos causa un aumento de la apoptosis de células  $\beta$ , relacionada con la patogenia de la enfermedad.<sup>8</sup>

### 1.3.4 Activación de macrófagos

La patogenia de la Diabetes puede explicarse por una inflamación crónica sobre el tejido adiposo y las células  $\beta$ .

Esta inflamación favorece la resistencia a la insulina y la disfunción pancreática.

Los macrófagos son mediadores clave de dicha inflamación.

Un incremento de los lípidos y la glucosa produce cambios epigenéticos que perpetúan el fenotipo inflamatorio crónico.<sup>9</sup>

### 1.3.5 Metilación de TXNIP

El gen TXNIP participa en la regulación de los estados redox. Está relacionado con la resistencia a la insulina y el aumento de la glucogénesis hepática.

Inducido por el aumento de los niveles de glucosa en sangre, regula los niveles de apoptosis e inflamación de las células  $\beta$ .<sup>10</sup>

Puede ser utilizado como parámetro de estrés oxidativo.<sup>11</sup>

Se ha demostrado que un aumento en la metilación del gen TXNIP está relacionado con el desarrollo y progresión de la diabetes.<sup>12</sup>

## **1.4 Obesidad y diabetes**

Anomalías a nivel de los mecanismos epigenéticos anteriormente citados pueden conducir a la expresión inadecuada o el silenciamiento de algunos genes, dando como resultado desórdenes metabólicos tales como la diabetes y la obesidad.

Ambos trastornos han alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial. Los estudios poblacionales ponen de manifiesto una gran agregación familiar, con más de 175 loci genéticamente asociados. Sin embargo, el impacto de los genes contenidos en estos loci sobre el riesgo real de padecer estas patologías no es contundente. La heredabilidad puede ser explicada mediante la epigenética, ya que determinadas modificaciones epigenéticas pueden heredarse. Además, la agregación familiar no sólo refleja influencias genéticas, sino también representa los efectos de un entorno familiar compartido y, por lo tanto, de las modificaciones epigenéticas comunes inducidas por el ambiente.

Los procesos epigenéticos pueden contribuir al desarrollo de la diabetes y la obesidad, pero también modular los efectos de la exposición ambiental, disminuyendo así el riesgo.<sup>13</sup>

Recientes estudios científicos sostienen la idea de que las exposiciones a determinados factores ambientales en el desarrollo temprano inducen a cambios permanentes en el epigenoma, que persisten a lo largo de toda la

vida.

Ciertos marcadores epigenéticos podrían ser útiles en la identificación o *screening* de individuos con riesgo de padecer obesidad y evaluar así los efectos de una intervención temprana, que puedan retrasarlo o prevenirlo.

Este hecho podría contribuir a disminuir la morbimortalidad de la obesidad.

La evidencia actual indica que los marcadores epigenéticos son susceptibles de ser modificados a distintos niveles: antes del embarazo, vida intrauterina, infancia, edad adulta.

Por tanto, todas estas medidas, aplicadas como prevención, modificarán e incluso revertirán los efectos adversos o no deseados de dichos marcadores epigenéticos, evitando o minimizando la aparición de obesidad y DM en poblaciones genéticamente susceptibles.<sup>13</sup>

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión narrativa de artículos actualizados referentes a la posible asociación entre epigenética y diabetes, mediante búsqueda, análisis y evaluación crítica de los mismos.

### 2.1 Definición del problema

Dado que la epigenética es un campo novedoso y en constante expansión y en aras de alcanzar el objetivo planteado al inicio, se ha centrado el trabajo en realizar una búsqueda sistemática y actualizada en bases de datos bibliográficas de notable reconocimiento científico.

### 2.2 Búsqueda de la información

El primer paso es identificar los puntos iniciales del tema.

Para ello, se llevó a cabo una orientación sobre el tema, utilizando como material informativo revistas de divulgación científica, libros y sitios web; con el fin de estructurar las ideas clave y realizar una aproximación teórica.

Se realizó una primera búsqueda online en la web oficial del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI), concretamente en la base de datos *PubMed*.

Introduciendo los conceptos capitales “*epigenetics*”, “*epigenetics review*”, “*diabetes epigenetics review*” y “*epigenetics and diabetes*” se obtienen un total de 65271, 20866, 1035 y 2339 resultados respectivamente. Esto nos da una idea de la magnitud de la materia a estudiar.

Buscando definir el dominio de la investigación, se emplearon *ecuaciones de búsqueda*, esto es, la suma de una palabra clave y un *operador lógico*, únicamente resultando útil el término AND. Las opciones OR y NOT no había lugar en el contexto de la investigación.

*PubMed* ofrece una búsqueda avanzada, la cual permitió acotar los resultados mediante la aplicación de diferentes criterios:

*Article types* → *Review*

*Text availability* → *Abstract y Free Full Text*

*Publication dates* → *5 years*

*Species* → *Humans*

De esta forma, fue posible hacer un cribado exhaustivo de aquellos artículos potencialmente válidos para la investigación.

Las palabras claves que con mayor frecuencia han sido utilizadas se enumeran a continuación: “*epigenetics inheritance*”, “*metabolic syndrome*”, “*gene expression*”, “*maternal effects*”, “*intrauterine programming*”, “*transgenerational*”, “*DNA methylation*”, “*MBD2*”, “*macrophage activation*”, “*HDAC*”; además de los anteriormente citados como eje estructural de la revisión: “*epigenetics review*”, “*epigenetics and diabetes*”.

A medida que avanza la lectura activa, van apareciendo nuevos conceptos y asociaciones, que nos llevan a realizar nuevas búsquedas más concretas y certeras.

Finalmente, a través de <http://www.clinicaltrials.gov> y utilizando términos clave obtenidos de los artículos de revisión y que resultaban de interés, se llevó a cabo un repaso de los últimos casos clínicos en fase “*status completed*”.

### **2.3 Organización de la investigación**

Se ha realizado una organización sistemática de la información a través del *software* Zotero, utilizado en gestión documental, de fácil acceso y ampliamente conocido.

Este programa permite ordenar de forma categórica los documentos y referencias en diferentes formatos. Es válido, asimismo, para generar la bibliografía.

## **2.4 Análisis de la información**

Realizada la búsqueda de los términos concretos, los *abstracts* o resúmenes dan una idea básica del contenido del artículo. Su lectura es fundamental para realizar un primer cribado a gran escala.

Una vez elegidos aquellos que resulten de interés, se lleva a cabo una segunda lectura completa, profunda y exhaustiva, identificando las cuestiones que sean válidas para nuestro propósito e incrementando la horquilla de búsqueda con nuevos conceptos o ideas.

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1 Intervención en el desarrollo temprano**

- Varias publicaciones han identificado mecanismos a través de los cuales la nutrición materna, las exposiciones ambientales como el estrés y las sustancias tóxicas que alteran la expresión de genes improntados durante la gestación pueden influir en el fenotipo fetal y neonatal y en la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad en el futuro. Se han dilucidado las posibles causas del síndrome metabólico por alteraciones epigenéticas intraútero de genes implicados en el metabolismo energético (PPAR $\gamma$  y PPAR $\alpha$ ), miRNAs, y desacetilación de histonas. Todas estas investigaciones continúan proporcionando nuevas perspectivas para mejorar el manejo clínico del desarrollo intrauterino.<sup>14</sup>
- Los recién nacidos de padres obesos mostraron alteración de la metilación global e hipometilación significativa en el gen del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2). El alto índice de masa corporal previo al embarazo (IMC) se asoció con niveles alterados de metilación del ADN y la diabetes mellitus gestacional indujo un aumento significativo de los niveles de metilación en los descendientes. El aumento de peso gestacional no se asoció con sangre de cordón diferenciadamente metilada.  
La evidencia disponible sugiere que la nutrición periconcepcional materna y paterna deficitaria puede aumentar el riesgo de síndrome metabólico en la descendencia, a través de la impresión epigenética. Los padres potenciales deben ser informados de que el mantenimiento de una dieta saludable y un correcto IMC pueden reducir el riesgo de síndrome metabólico en la descendencia.<sup>15</sup>

#### **3.2 Posibles dianas terapéuticas**

- La disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas es un requisito previo para el desarrollo de la diabetes tipo 2. Las desacetilasas de histonas (HDAC) pueden afectar la función endocrina pancreática y la homeostasis de la glucosa a través de alteraciones en la regulación de genes. El estudio demuestra que el aumento de los niveles de HDAC7

causa disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas; por lo tanto, su inhibición puede ser planteada como una opción terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2.<sup>16</sup>

- Un estudio con ratones tipo NOD pone de manifiesto que la remodelación de la cromatina podría proporcionar protección contra la diabetes autoinmune. El tratamiento con Tricostatina A (inhibidor de las HDAC) redujo de manera efectiva la incidencia de diabetes. La protección contra la diabetes se acompañó de hiperacetilación de histonas en páncreas y bazo. Estos resultados indican que la remodelación de la cromatina puede conducir a la mejora de la diabetes mediante el uso de múltiples mecanismos, incluyendo la transcripción de genes diferenciales. Por lo tanto, la modulación epigenética podría ser un nuevo enfoque terapéutico.<sup>17</sup>

### **3.3 El rol de las DPP-4**

Existen múltiples tratamientos para la diabetes mellitus; entre ellos se encuentra la familia de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), también conocidas como CD26. El péptido diana representativo es el GLP-1 (péptido similar al glucagón). Su inactivación está presente en el desarrollo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus.

Aunque la obesidad, la reducción de la actividad física y el envejecimiento aumentan la susceptibilidad a la diabetes tipo 2, muchas personas expuestas a estos factores de riesgo no desarrollan la enfermedad. Recientes estudios de asociación han identificado una serie de factores epigenéticos que explican parte de la variación interindividual en la susceptibilidad a la diabetes.<sup>18</sup>

### **3.4 Estrategias epigenéticas**

La diabetes tipo 1 es una enfermedad degenerativa irreversible con complicaciones graves como enfermedad cardíaca, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Aunque la administración exógena de insulina es una terapia que salva vidas, no cura la enfermedad.

Actualmente, se están abordando los mecanismos epigenéticos responsables de su desarrollo y discutiendo estrategias epigenéticas para la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Se describen nuevos biomarcadores epigenéticos para la identificación de individuos susceptibles y el establecimiento de terapias innovadoras con *epidrugs* y terapia celular para regenerar las células  $\beta$  perdidas.

A pesar de la abundancia de datos prometedores con respecto a los beneficios potenciales de las herramientas epigenéticas para reducir la carga de la diabetes mellitus, los ensayos clínicos son todavía escasos, y este problema necesita ser resuelto en un futuro próximo.<sup>19</sup>

### **3.5 Avances recientes**

- Durante el último decenio, el progreso en los estudios de asociación genética ha permitido identificar al menos 75 loci genéticos independientes para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), permitiendo así una mejor comprensión de su arquitectura genética. Las colaboraciones internacionales y los metaanálisis a gran escala de estudios de asociación en todo el genoma han hecho posibles estos logros. Sin embargo, el mecanismo detallado de cómo estas variantes genéticas ejercen su efecto sobre la patogénesis de la DM2 requiere una investigación adicional. Actualmente, se están realizando estudios de secuenciación a gran escala para identificar variantes raras y funcionales de la DM2. Los factores ambientales también tienen un papel crucial en su desarrollo. Estos podrían modular la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos, incluyendo la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la regulación de miARN. Existe evidencia de que los cambios epigenéticos son importantes en el desarrollo de la DM2.<sup>20</sup>
- Los dos tipos principales de diabetes mellitus tienen distintas etiologías, pero un resultado similar: pérdida de función de las células  $\beta$  de los islotes, únicas responsables de la secreción de la hormona insulina para reducir la glucosa plasmática elevada hacia niveles euglicémicos.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se ha caracterizado tradicionalmente por la muerte de células  $\beta$  mediada por mecanismos autoinmunes, que conduce a una dependencia de insulina, mientras que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene características de resistencia a la insulina periférica, disfunción de células  $\beta$  y muerte celular.<sup>21</sup>

- Las nuevas tecnologías han permitido comparar las características celulares de islotes de donantes humanos sanos frente a células en condiciones patológicas mediante la secuenciación de ARN y análisis epigenético. Esto ha revelado una heterogeneidad histológica. Los resultados no sólo sugieren que estos subconjuntos de células  $\beta$  tienen respuestas diferentes a los secretagogos de insulina, sino que la definición de su expresión génica única y los perfiles de modificación epigenética ofrecerán oportunidades para desarrollar terapias celulares con el fin de enriquecer y mantener sólo aquellos subconjuntos que corrijan los niveles patológicos de glucosa. En esta revisión, se resume la literatura reciente que describe cómo la heterogeneidad y la plasticidad de las células  $\beta$  pueden estar influenciadas en la DM2, y varias posibles vías de intervención terapéutica.<sup>21</sup>

#### 4. DISCUSIÓN

Toda la información necesaria para la regulación de la diferenciación y la función de los distintos tipos celulares se encuentra en la cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN). Sin embargo, la conclusión del primer borrador del genoma humano evidenció que el conocimiento de la secuencia del genoma queda incompleto si no se comprende cómo cada tipo celular interpreta esta información. El esfuerzo invertido en la identificación de genes en décadas previas se redirige hoy hacia el estudio de su regulación en el espacio y el tiempo, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. El principio del siglo XXI dio así inicio a la era de la epigenética.

La epigenética estudia los mecanismos que controlan la institución de patrones estables de expresión génica que tiene lugar en ausencia de cambios en la secuencia del ADN. Mediante el silenciamiento o la activación génica selectivos, la epigenética es parte integral de los procesos de diferenciación celular, y explica el hecho de que todas las células de un organismo contengan un genoma idéntico, pero expresen solo un subgrupo de genes para dar lugar a los diferentes fenotipos. Igualmente, procesos epigenéticos regulan los cambios de expresión estables a medio o largo plazo que tienen lugar en respuesta a señales ambientales y permiten al organismo adaptarse a nuevas situaciones.

Junto con el bagaje genético de un individuo, esta respuesta a las influencias ambientales determina la susceptibilidad a la enfermedad. Por otra parte, las señales epigenéticas son reversibles, a diferencia de la secuencia del ADN, que permanece invariable excepto en caso de mutaciones. Esto explica cómo intervenciones farmacéuticas o de estilo de vida pueden alterar estados transcripcionales y ejercer una influencia destacada sobre el fenotipo.

La epigenética surge como alternativa a la genética clásica, que resulta insuficiente para dar explicación al desarrollo de enfermedades complejas, diluyendo así la frontera entre herencia y ambiente.

La Diabetes Mellitus se ajusta a estos criterios epigenéticos y se postula con fuerza como un trastorno potencialmente predecible, prevenible y tratable.

A pesar de que el número de investigaciones sobre este hecho aumentan de manera exponencial, aún se está lejos de identificar aquellos mecanismos concretos involucrados en la etiología y patogenia de la diabetes. Sin embargo, se está en disposición de afirmar que nuevas dianas terapéuticas son posibles. Junto con una intervención temprana, abren una nueva y estimulante vía en la concepción que hoy se tiene acerca de esta enfermedad.

## 5. CONCLUSIONES

- El interés por la epigenética, así como el uso del término “epigenético”; ha aumentado significativamente desde que el campo fue descrito por primera vez por Conrad Waddington en 1940.  
En el año 2013, se publicaron más de 17000 artículos relacionados con la epigenética, a un ritmo de 45 artículos por día.<sup>22</sup>
- La identidad celular se determina mediante patrones específicos de expresión génica, transmitidos por interacciones entre factores de transcripción y DNA dentro de la cromatina. Durante el desarrollo, las modificaciones epigenéticas estabilizan la expresión génica y favorecen que los patrones de metilación y la modificación de histonas se reintegren en las células a medida que éstas se dividen.<sup>23</sup>
- Las marcas epigenéticas son susceptibles de ser modificadas. Cambiando la exposición intraútero a determinados factores, así como el estilo de vida en la edad adulta, se podrán alterar los perfiles epigenómicos desfavorables.<sup>24</sup>
- En general, se han logrado avances significativos en el campo de la epigenética, habiendo sido identificados los primeros marcadores epigenéticos para la obesidad y su relación con la diabetes. Este hecho puede ayudar a predecir el riesgo temprano de desarrollar la enfermedad y ofrece posibilidades para la introducción de estrategias de prevención.<sup>25</sup>
- La programación epigenética es esencial durante el desarrollo embrionario y postnatal temprano. Su disregulación desempeña un papel destacable en la etiología de varios síndromes durante el desarrollo e incluso en la edad adulta.<sup>26</sup>
- La investigación y el diseño de inhibidores específicos dirigidos a HDAC suponen una prometedora diana terapéutica dentro de las estrategias antiinflamatorias relacionadas con la resistencia a la insulina.<sup>27</sup>

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik R. General aspects of diabetes mellitus. *Diabetes and the Nervous System*. 2014;;211-222.
2. Desiderio A, Spinelli R, Ciccarelli M, Nigro C, Miele C, Beguinot F et al. Epigenetics: spotlight on type 2 diabetes and obesity. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39(10):1095-1103.
3. Deans C, Maggert K. What Do You Mean, “Epigenetic”? *Genetics*. 2015;199(4):887-896.
4. Pembrey M, Bygren L, Kaati G, Edvinsson S, Northstone K, Sjöström M et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *European Journal of Human Genetics*. 2005;14(2):159-166.
5. Lee H. Impact of Maternal Diet on the Epigenome during In Utero Life and the Developmental Programming of Diseases in Childhood and Adulthood. *Nutrients*. 2015;7(12):9492-9507.
6. Karachanak-Yankova S, Dimova R, Nikolova D, Nesheva D, Koprinarova M, Maslyankov S et al. Epigenetic alterations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Balkan Journal of Medical Genetics*. 2015;18(2).
7. Arroyo-Jousse V, Garcia-Diaz D, Codner E, Pérez-Bravo F. Epigenetics in type 1 diabetes: TNF $\alpha$  gene promoter methylation status in Chilean patients with type 1 diabetes mellitus. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(11):1861-1868.
8. Kameswaran V, Bramswig N, McKenna L, Penn M, Schug J, Hand N et al. Epigenetic Regulation of the DLK1-MEG3 MicroRNA Cluster in Human Type 2 Diabetic Islets. *Cell Metabolism*. 2014;19(1):135-145.
9. Ahmed M, de Winther M, Van den Bossche J. Epigenetic mechanisms of macrophage activation in type 2 diabetes. *Immunobiology*. 2016;.
10. Hong K, Xu G, Grayson T, Shalev A. Cytokines Regulate  $\beta$ -Cell Thioredoxin-interacting Protein (TXNIP) via Distinct Mechanisms and Pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291(16):8428-8439.
11. Zhao Y, Li X, Tang S. Retrospective analysis of the relationship between elevated plasma levels of TXNIP and carotid intima-media thickness in subjects with impaired glucose tolerance and early Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015;109(2):372-377.
12. Soriano-Tárraga C, Jiménez-Conde J, Giralte-Steinhauer E, Mola-Caminal M, Vivanco-Hidalgo R, Ois A et al. Epigenome-wide association study identifies TXNIP gene associated with type 2 diabetes mellitus and sustained hyperglycemia. *Human*

- Molecular Genetics. 2015;25(3):609-619.
13. Casanello P, Krause B, Castro-Rodríguez J, Uauy R. Epigenética y obesidad. *Revista Chilena de Pediatría*. 2016;87(5):335-342.
  14. Kitsiou-Tzeli S, Tzetzis M. Maternal epigenetics and fetal and neonatal growth. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2016;;1.
  15. Dunford A, Sangster J. Maternal and paternal periconceptional nutrition as an indicator of offspring metabolic syndrome risk in later life through epigenetic imprinting: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017;.
  16. Daneshpajoo M, Bacos K, Bysani M, Bagge A, Ottosson Laakso E, Vikman P et al. HDAC7 is overexpressed in human diabetic islets and impairs insulin secretion in rat islets and clonal beta cells. *Diabetologia*. 2016;60(1):116-125.
  17. Patel T, Patel V, Singh R, Jayaraman S. Chromatin remodeling resets the immune system to protect against autoimmune diabetes in mice. *Immunology and Cell Biology*. 2011;89(5):640-649.
  18. [Internet]. 2017 [cited 15 June 2017]. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2012/er124d.pdf>
  19. Zullo A, Sommese L, Nicoletti G, Donatelli F, Mancini F, Napoli C. Epigenetics and type 1 diabetes: mechanisms and translational applications. *Translational Research*. 2017;.
  20. Kwak S, Park K. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. *Experimental & Molecular Medicine*. 2016;48(3):e220.
  21. Hunter C, Stein R. Evidence for Loss in Identity, De-Differentiation, and Trans- Differentiation of Islet  $\beta$ -Cells in Type 2 Diabetes. *Frontiers in Genetics*. 2017;8.
  22. Deans C, Maggert K. What Do You Mean, “Epigenetic”? *Genetics*. 2015;199(4):887-896.
  23. Cantone I, Fisher A. Epigenetic programming and reprogramming during development. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2013;20(3):282-289.
  24. Godfrey K, Costello P, Lillycrop K. Development, Epigenetics and Metabolic Programming. *Preventive Aspects of Early Nutrition*. :71-80.
  25. van Dijk S, Molloy P, Varinli H, Morrison J, Muhlhausler B, Buckley M et al. Epigenetics and human obesity. *International Journal of Obesity*. 2014;39(1):85-97.
  26. Lee H. Impact of Maternal Diet on the Epigenome during In Utero Life and the Developmental Programming of Diseases in Childhood and Adulthood.

Nutrients. 2015;7(12):9492-9507.

27. Sathishkumar C, Prabu P, Balakumar M, Lenin R, Prabhu D, Anjana R et al. Augmentation of histone deacetylase 3 (HDAC3) epigenetic signature at the interface of proinflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. Clinical Epigenetics. 2016;8(1)