

REVISIÓN

Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados en la prevención de la obesidad a través de modificaciones epigenéticas



Julián F. Hernando Boigues^a y Núria Mach^{a,b,*}

^a Àrea de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, España

^b INRA, Animal Genetics and Integrative Biology Unit, Jouy-en-Josas, Francia

Recibido el 3 de octubre de 2014; aceptado el 17 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 21 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Ácidos grasos
poliinsaturados;
MicroARN;
Epigenética;
Obesidad

Resumen

Antecedentes y objetivo: En los últimos años se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) tienen efectos antiinflamatorios y como reguladores del metabolismo lipídico. No obstante, no se conocen en profundidad los mecanismos epigenómicos implicados en estos procesos. El objetivo de esta revisión fue describir las evidencias científicas que apoyan que el consumo regular de AGPI puede reducir la obesidad mediante modificaciones de las marcas epigenéticas.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda de publicaciones recientes llevadas a cabo en ensayos clínicos en humanos, modelos animales o ensayos *in vitro*.

Resultados: Existe un posible efecto terapéutico de los AGPI sobre la prevención y desarrollo de la obesidad gracias a su capacidad de modificar reversiblemente la metilación de los promotores de genes asociados con el metabolismo lipídico y de modular la actividad de determinados microARN.

Conclusiones: Los resultados publicados hasta la fecha referentes al rol de los AGPI en la prevención de la obesidad contribuyen al mejor conocimiento y entendimiento de las modificaciones epigenéticas de la obesidad. Los AGPI han demostrado poder modificar epigenéticamente diferentes genes adipogénicos mediante la metilación de sus promotores o mediante la regulación de su interacción con diversos microARN.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nuria.mach@jouy.inra.fr (N. Mach).

KEYWORDS

PUFA;
MicroRNAs;
Epigenetics;
Obesity

The effect of polyunsaturated fatty acids on obesity through epigenetic modifications**Abstract**

Background and purpose: In recent years it has been demonstrated that polyunsaturated fatty acids (PUFA) have anti-inflammatory and as regulators of lipid metabolism. However, the epigenetic mechanisms involved in these processes are not known in depth. The aim of this review was to describe the scientific evidence supports that regular consumption of PUFA may reduce obesity and overweight by altering epigenetic marks.

Material and methods: A search of recent publications was carried out in human clinical trials, as well as animal model and in vitro experiments.

Results: Exist a possible therapeutic effect of PUFAs on the prevention and development of obesity due to their ability to reversively modify the methylation of the promoters of genes associated with lipid metabolism and to modulate the activity of certain microRNAs.

Conclusions: A better knowledge and understanding of the PUFAs role in epigenetic regulation of obesity is possible with the current published results. The PUFAs may modulate the promotor epigenetic marks in several adipogenic genes and regulate the expression of several miRNAs.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El sobrepeso y la obesidad son definidos como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede afectar a la salud¹. Se trata de un complejo trastorno multifactorial en el que interaccionan factores tanto genéticos como ambientales. El índice de masa corporal (IMC) es el instrumento comúnmente más utilizado para clasificar el sobrepeso y la obesidad, y puede definirse como la relación entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2)¹. Valores iguales o superiores a 25 corresponden a sobrepeso y los iguales o superiores a 30, a obesidad¹. Esta medida correlaciona bien con la adiposidad corporal. El exceso de peso se asocia con una mayor morbimortalidad, incluyendo un mayor riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2, aterosclerosis, hipertensión arterial, hiperlipidemia, osteoartritis, el síndrome de la apnea del sueño y algunos tipos de cáncer².

Estamos ante una pandemia que ha ido incrementándose desde hace décadas² y continúa en aumento³. En un estudio sobre la población mundial publicado en 2008 se estimó que un 23,2% de la población adulta presentaba sobrepeso y un 9,8% obesidad: unos 937 millones y 396 millones de personas con sobrepeso y obesidad respectivamente³. En ese mismo estudio se llega a proyectar para 2030 una población adulta con sobrepeso de hasta 2.160 millones de personas y 1.120 millones de obesos, de continuar las tendencias seculares vistas hasta el momento³. La situación en España es también preocupante. En un trabajo publicado en 2011⁴ se describe que la prevalencia de sobrepeso en individuos adultos alcanzó el 34,2%, siendo mayor en varones (43,9%) que en mujeres (25,7%). Sin existir diferencias entre sexos, la obesidad fue del 13,6%⁴. Esta creciente prevalencia de la obesidad está relacionada con el aumento del síndrome metabólico⁵. La definición de este síndrome, estrechamente vinculada a la grasa abdominal, suele hacer referencia a intolerancia a la glucosa, obesidad abdominal, hipertensión y dislipidemia, que afectan seriamente la salud de las personas que lo padecen^{5,6}. Por todo ello, la obesidad es un

importante problema de salud pública y, debido a las comorbilidades asociadas, presenta elevados costes económicos². A nivel mundial la carga económica de la obesidad se ha estimado entre el 0,7 y el 2,8% del gasto total sanitario, con un impacto económico del 9,1% para sobrepeso y obesidad². El modelo más comúnmente aceptado para explicar la obesidad humana se basa en la interacción entre predisposición genética, anomalías metabólicas y factores ambientales, tales como la vida sedentaria y una alimentación poco saludable. Específicamente, a partir de estudios de gemelos, adopciones y familiares se ha estimado que el componente genético sería la causa de cerca del 40% de la variabilidad interindividual de los valores de obesidad^{7,8}. Más concretamente, estudios de gemelos en comparación con los de familia y de adopción revelan que entre un 60 y un 90% de la varianza del IMC dentro de la población se puede explicar por efectos genéticos⁹. Los estudios de *linkage* y asociación han localizado numerosos *loci* de la obesidad a lo largo del genoma¹⁰. El papel central que en la obesidad y sobrepeso tiene el metabolismo de lípidos justifica que las variedades genéticas de aquellos genes que codifican para las proteínas implicadas en las rutas metabólicas de la adipogénesis, la ingesta de energía, la lipólisis o el gasto energético hayan sido extensamente analizados. Así, por ejemplo, se han estudiado los polimorfismos en el gen de la apolipoproteína B¹¹ y A5¹¹, de la CD36 (en inglés, *cluster of differentiation 36*)¹², de la USF1 (en inglés, *upstream transcription factor 1*)^{13,14}, de la FADS3 (en inglés, *fatty acid desaturase 3*)¹⁴, GCKR (en inglés, *glucokinase regulatory protein*)¹⁵; de la INSG2 (en inglés, *insulin-induced gene 2*)¹⁶, de la ENPP1 (en inglés, *ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1*)¹⁷, de la FTO (en inglés, *fat mass and obesity-associated protein*)¹⁸ y de la CTNBL1 (en inglés, *catenin beta like 1*)¹⁹. Hasta el presente, se conocen más de 40 variantes genéticas asociadas con la obesidad y la distribución de grasa corporal²⁰ (tabla 1). Sin embargo, estos estudios con marcadores genéticos no pueden dar cuenta completamente de la heredabilidad de la obesidad. Esto

Tabla 1 Los 54 *loci* asociados a fenotipos de obesidad antropométrica

Gen(es) más cercanos	Localización cromosómica	Fenotipo	SNP (s) asociado	Función	Fenotipos adicionales
<i>TBX15-WARS2</i>	1p12	RCC	rs984222	Factor de transcripción implicado en los adipocitos y el desarrollo específico de depósito adiposo	Implicado en el síndrome Cousin
<i>PTBP2</i>	1p21.3	IMC	rs1555543	-	
<i>NEGR1</i>	1p31	IMC	rs2815752, rs3101336	Expansión neuronal	
<i>TNNI3K</i>	1p31.1	IMC	rs1514175	-	
<i>DNM3-PIGC</i>	1q24.3	RCC	rs1011731	Las mutaciones dominantes negativas, en enzimas DNM, promueven transportadores GLUT6 y GLUT8 a la superficie celular de los adipocitos en ratas	
<i>SEC16B, RASAL2</i>	1q25	IMC	rs10913469	-	
<i>LYPLAL1; ZC3H11B</i>	1q41	RCC	rs2605100	Codifica proteína que se cree que actúa como lipasa de triglicéridos y está aumentada en tejido adiposo subcutáneo en pacientes obesos	
<i>SDCCAG8</i>	1q43-q44	IMC	rs12145833	-	
<i>FANCL</i>	2p16.1	IMC	rs887912	-	
<i>RBJ-ADCY3-POMC</i>	2p23.3	IMC	rs713586	-	Mutaciones POMC raras causan obesidad humana
<i>TMEM18</i>	2p25	IMC	rs6548238, rs2867125, rs4854344, rs7561317, rs11127485	Desarrollo neuronal	Asociado con diabetes T2
<i>ZNRF3-KREMEN1</i>	2q12.1	RCC	rs4823006	-	La proteína kremen1 forma un complejo con la proteína 6 relacionada con el receptor de LDL
<i>LRP1B</i>	2q22.2	IMC	rs2890652	-	Deleciones en LRP1B se dan en varios tipos de cánceres humanos
<i>GRB14</i>	2q24.3	RCC	rs10195252	-	Asociado con los niveles de triglicéridos e insulina. Ratones deficientes en GRB14 exhiben un peso incrementado

Tabla 1 (continuación)

Gen(es) más cercanos	Localización cromosómica	Fenotipo	SNP (s) asociado	Función	Fenotipos adicionales
<i>ADAMTS9</i>	3p14.1	RCC	rs6795735	Importante para la distribución espacial de las células en el desarrollo embrionario	Asociado a diabetes T2
<i>NISCH-STAB1</i>	3p21.1	RCC	rs6784615	Interactúa con el sustrato del receptor de insulina	
<i>CADM2</i>	3p21.1	IMC	rs13078807	-	
<i>ETV5</i> (locus con 3 genes, asociación más fuerte en <i>ETV5</i>)	3q27	IMC	rs77647305	-	
Gen desierto; <i>GND2</i> es uno de los 3 genes cercanos	4p13	IMC	rs10938397	-	Asociado con diabetes T2
<i>SLC39A8</i>	4q24	IMC	rs13107325	-	
<i>FLJ35779</i>	5q13.3	IMC	rs2112347	-	
<i>ZNF608</i>	5q23.2	IMC	rs4836133	-	
<i>CPEB4</i>	5q35.2	RCC	rs6861681	Regula la elongación de poliadenilación	
<i>TFAP2B</i>	6p12	CC, IMC	rs987237	-	
Locus que contienen <i>NCR3</i> , <i>AIF1</i> y <i>BAT2</i>	6p21	IMC	rs2844479, rs2260000, rs1077393	-	Asociado con peso pero no con IMC
<i>VEGFA</i>	6p21.1	RCC	rs6905288	Involucrado en el desarrollo vascular. Mediador clave de la adipogénesis	Variantes de <i>VEGFA</i> nominalmente asociadas a diabetes T2
<i>NUDT3-HMGA1</i>	6p21.31	IMC	rs206936	-	
<i>PRL</i>	6p22.1-p21.3	IMC	rs4712652	-	
<i>LY86</i>	6p25.1	RCC	rs1294421	Juega un papel en el reconocimiento de polisacáridos	Asociado con asma
<i>RSPOS</i>	6q22.33	RCC	rs9491696	Promueve la angiogénesis y el desarrollo vascular	Oncogén en células epiteliales mamarias en ratón
<i>NFE2L3</i>	7p15.2	RCC	rs1055144	-	
<i>MSRA</i>	8p23.1	CC, IMC	rs7826222, rs17150703	-	
<i>LRRN6 C</i>	9p21.3	IMC	rs10968576	-	
<i>PTER</i>	10p12	IMC	rs10508503	-	
<i>MTCH2</i> (locus con 14 genes)	11p11.2	IMC	rs10838738	Apoptosis celular	
<i>BDNF</i> (locus con 4 genes, asociación más fuerte cerca de <i>BDNF</i>)	11p14	IMC	rs4074134, rs4923461, rs925946, rs10501087, rs6265	La expresión de <i>BDNF</i> está regulada por el estado nutricional y la señalización de <i>MC4R</i>	Asociado con DT2. Individuos con síndrome de <i>WAGR</i> con delección de <i>BDNF</i> tienen IMC > percentil 95. <i>BDNF knockdown</i> en hipotálamo del ratón provoca hiperfagia y obesidad

Tabla 1 (continuación)

Gen(es) más cercanos	Localización cromosómica	Fenotipo	SNP (s) asociado	Función	Fenotipos adicionales
<i>RPL27A</i> <i>ITPR2-SSPN</i>	11p15.4 12p21.1	IMC RCC	rs4929949 rs718314	- -	Ratones carentes de ITPR2 e ITPR3 exhibieron hipoglucemia y delgadez
<i>HOXC13</i>	12q13.13	RCC	rs1443512	Factor de transcripción importante en la distribución espacial y desarrollo embrionario	
<i>FAIM2</i> (locus también contiene BCDIN3D)	12q13	IMC	rs7138803	Apoptosis en adipocitos	
<i>C12orf51</i>	12q24	RCC	rs2074356	-	
<i>MTIF3-GTF3A</i>	13q12.2	IMC	rs4771122	-	
<i>PRKD1</i>	14q12	IMC	rs11847697	-	
<i>NRXN3</i>	14q31	CC,IMC	rs10146997	-	
<i>MAP2K5</i>	15q23	IMC	rs2241423	-	
<i>SH2B1</i> (locus con 19-25 genes)	16p11.2	IMC	rs7498665, rs8049439, rs4788102, rs7498665	Rol neuronal en la homeostasis energética	Ratones con <i>Sh2b1</i> anulado son obesos y diabéticos
<i>GPRC5B</i>	16p12.3	IMC	rs12444979	-	
<i>MAF</i>	16q22-q23	IMC	rs1424233	Factor de transcripción implicado en la adipogénesis y la regulación insulina-glucagón	
<i>FTO</i>	16q22.2	IMC	rs9939609, rs6499640, rs8050136, rs3751812, rs7190492, rs8044769, rs1558902	Función neuronal asociada con el control del apetito	Asociado con diabetes T2
<i>NPC1</i>	18q11.2	IMC	rs1805081	Transporte intracelular de lípidos	Ratones con <i>NPC1</i> anulado muestran pérdida de peso de inicio tardío y pobre ingesta. <i>NPC1</i> interfiere con la función de señalización del receptor de insulina
<i>MC4R</i>	18q22	IMC	rs17782313, rs12970134, rs17700144	Señalización hipotalámica	La haploinsuficiencia en humanos está asociada con obesidad mórbida. Ratones deficientes en <i>MC4R</i> muestran hiperfagia y obesidad

Tabla 1 (continuación)

Gen(es) más cercanos	Localización cromosómica	Fenotipo	SNP (s) asociado	Función	Fenotipos adicionales
<i>KCTD15</i>	19q13.11	IMC	rs11084753, rs29941	-	
<i>QPTCL-GIPR</i>	19q13.32	IMC	rs2287019	Codifica para el receptor de incretina	Asociado con ayuno y glucosa 2 h
<i>TMEM160</i>	19q13.32	IMC	Rs3810291	-	
<i>RPL27A</i>	11p15.4	IMC	rs4929949	-	
<i>ITPR2-SSPN</i>	12p21.1	RCC	rs718314	-	Ratones carentes de ITPR2 e ITPR3 exhibieron hipoglucemia y delgadez
<i>HOXC13</i>	12q13.13	RCC	rs1443512	Factor de transcripción importante en la distribución espacial y desarrollo embrionario	
<i>FAIM2</i> (locus también contiene BCDIN3D)	12q13	IMC	rs7138803	Apoptosis en adipocitos	
<i>C12orf51</i>	12q24	RCC	rs2074356	-	

CC: circunferencia de la cintura; IMC: índice de masa corporal; POMC: RRC: relación cintura-cadera.

Fuente: Datos adaptados de Herrera et al.²⁰.

puede ser, en parte, debido a la naturaleza poligenética de la obesidad, en la que diferentes variantes de la secuencia de ADN ejercen un pequeño efecto y por las cuales se necesita una población de análisis muy amplia para detectarla¹⁰. Otra posible explicación es la existencia de otras formas de variación como pueden ser las modificaciones y alteraciones epigenéticas²⁰. Actualmente se puede definir epigenética como la herencia de la actividad del ADN que no depende de la secuencia *per se* sino de las modificaciones químicas del ADN y de las proteínas reguladoras adyacentes²¹. Las marcas epigenéticas más conocidas son la adición de un grupo metilo al ADN en la citosina del dinucleótido CpG²¹. Estos dinucleótidos son abundantes en las regiones promotoras de muchos genes. La hipermetilación suele asociarse a la disminución en la expresión génica (silenciamiento); por el contrario, la hipometilación se asocia con un aumento de la expresión^{22,23}. Relacionado con el nivel de metilación del ADN, encontramos el concepto de la «impronta genética». El concepto describe la herencia de la información epigenética específica de uno de los progenitores. Ciertos genes adquieren una impronta materna o paterna durante la gametogénesis y como resultado son ampliamente expresados a partir de un solo alelo durante el desarrollo embrionario y en los tejidos adultos²⁴. Una impronta genética defectuosa se asocia con trastornos del desarrollo y fenotipos clínicos entre los cuales suele incluirse el peso corporal anormal²⁴. Un ejemplo bien conocido es el síndrome de Prader-Willi, caracterizado por un deterioro cognitivo y un apetito voraz e incontrolable, que a menudo se asocia con el desarrollo de obesidad severa en los primeros 6 años de vida²⁴. Otra marca epigenética estudiada es la modificación de las proteínas

llamadas histonas. Las histonas, además de empaquetar el ADN, juegan un rol muy importante en las modificaciones postraduccionales de sus aminoácidos (e. g. acetilación de la lisina, metilación de la arginina, fosforilación de la serina)²¹. Otras marcas epigenéticas en estudio vienen definidas por la disposición de estructuras de alto orden formadas por los complejos ADN-histonas (los llamados nucleosomas) y la actividad de los ARN no codificantes como los microARN, ARN de interferencia, los ARN no codificantes de cadena larga, los ARN antisentido, entre otros)^{25,26}. Estos ARN no codificantes regulan postranscripcionalmente la expresión génica mediante su emparejamiento con la región no traducible 3' del ARN mensajero (3' UTR)²⁷. Por ejemplo, el miR-33 y el miR-122 controlan el metabolismo de los triglicéridos y la biosíntesis de colesterol en el hígado de ratón, e indican que su desregulación está asociada directamente con el desarrollo de enfermedades metabólicas como la obesidad y el síndrome metabólico^{28,29}. También es conocida la implicación de los ARN no codificantes de cadena larga (lncARN) en la plasticidad del tejido adiposo y en la regulación de la adipogénesis^{30,31}.

Como se ha descrito anteriormente, la obesidad es un trastorno multifactorial y poligénico, en el que interaccionan factores genéticos y epigenéticos con factores ambientales como la actividad física, el alcohol, el tabaco, pero, de entre todos, probablemente el más importante es la nutrición³². Además, los cambios epigenéticos presentan una gran plasticidad y responden a las señales ambientales, incluyendo la dieta³³. Debido a la influencia del metabolismo materno sobre el desarrollo del embrión durante la gestación, se ha indicado que el estatus nutricional

materno durante la gestación puede inducir disfunciones epigenéticas en los neonatos³⁴⁻⁴⁰. Aunque la afectación del epigenoma acontece en periodos puntuales, en los primeros estadios de la embriogénesis y de la infancia, existe también la posibilidad de intervenir en la edad adulta³³. Se ha observado que la exposición a dietas ricas o deficientes en determinados nutrientes durante largos periodos (años) de tiempo, induce cambios epigenéticos con consecuencias para la salud y el riesgo de enfermedad³³. Así, los polifenoles ejercen su actividad antilipídica y antiaterogénica no solo mediante la regulación de la expresión de diferentes genes asociados con el sistema inmunológico y el metabolismo energético, sino también mediante la inducción de cambios en el patrón de metilación de islas CpG del ADN^{41,42}, la acetilación de las histonas⁴³ y la modulación de la expresión de algunos miARN⁴⁴ en adultos. A este respecto, Joven et al.⁴⁵ utilizaron ratones hiperlipidémicos con deficiencia en el receptor de LDL para evaluar el papel de los polifenoles en la prevención de enfermedad metabólica a través de la regulación de la expresión de los microARN hepáticos miR-103/107 y miR-122. En sus resultados destacaron que la administración oral de polifenoles revirtió los cambios producidos en los microARN inespecíficos miR-103/107 tras la ingesta crónica de polifenoles, y una falta de respuesta del miARN específico miR-122, especulando sobre una posible implicación de los polifenoles en el metabolismo celular a nivel hepático. Estos autores señalaron que la modulación de la expresión de los microARN puede constituir un importante y adicional mecanismo de intervención de enfermedades crónicas. A pesar de lo dicho, se precisan más estudios en humanos para esclarecer los efectos epigenéticos de los polifenoles y otros componentes como son los AGPI de cadena larga.

Los ácidos grasos omega-3 (n-3) se han asociado con diversas propiedades y usos terapéuticos en humanos⁴⁶⁻⁵³. Así, la ingestión de las cantidades recomendadas de los n-3 docosahexaénico (DHA) y ácido eicosapentaénico reduce el riesgo de muerte y enfermedades coronarias mediante la prevención de arritmias, la formación de prostaglandinas y precursores de los leucotrienos, la inhibición de las citosinas inflamatorias, promoción de la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos, así como la inhibición de la lipogénesis, la reducción de triglicéridos totales y las lipoproteínas de muy baja densidad (VDVLDL). Recientemente, entre otras propiedades, se ha observado que dietas con alto contenido de n-3 reducen el riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer (e. g. cánceres colorrectales y de mama) y su proliferación celular⁵⁴⁻⁵⁸. Los procesos moleculares asociados con las propiedades antilipídicas y antiaterogénicas, así como antiinflamatoria y de desarrollo celular, de los n-3 son consecuencia de su capacidad de regulación de la expresión de diferentes genes asociados con el sistema inmunológico y el metabolismo energético⁵⁹⁻⁶², o su capacidad de regulación epigenética, mediante la inducción de cambios en el patrón de metilación de islas CpG del ADN⁶³, y la modulación de la expresión de algunos miARN⁶⁴⁻⁶⁶. A este respecto, por ejemplo, se ha reportado que los AGPI tipo n-3 modifican la interacción entre el miR-522 y la región 3' UTR del gen perilipina 4 (PLIN4), que resulta en una alteración de los fenotipos relacionados con la obesidad (fig. 1)⁶⁷. No obstante, son pocos los estudios que describen el efecto de la ingestión de diferentes tipos de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)

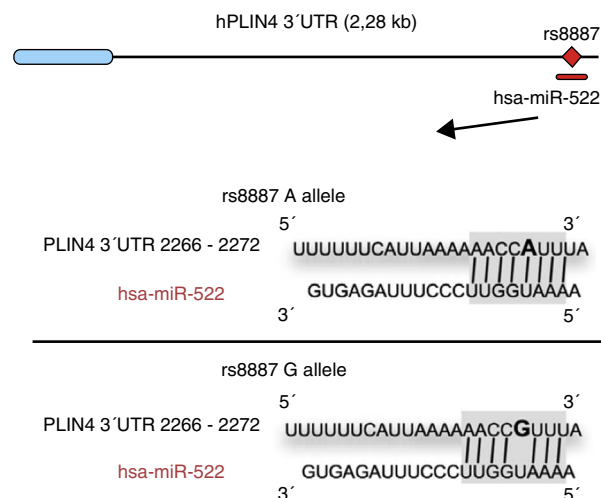


Figura 1 El alelo menor A rs8887 crea un nuevo miR-522 MRE en el gen PLIN4 3'UTR. Diagrama de miR-522: PLIN4 3'UTR secuencias con el alelo A o G. El sitio para miR-522 sombreado en gris, y la variante rs8887 en negrita. Adaptado de Richardson et al.⁶⁷.

sobre las modificaciones epigenéticas y la expresión genética resultante. Existe, pues, la necesidad de contrastar los datos públicos e ilustrar la relación entre la ingestión de AGPI, especialmente, n-3, y las modificaciones epigenéticas. Así, el objetivo del presente estudio es realizar una revisión de los estudios más recientes sobre los efectos de la ingestión de los AGPI y el riesgo de padecer obesidad o sobrepeso, intentando esclarecer los mecanismos epigenéticos asociados, especialmente la metilación del ADN y el rol de los ARN no codificantes.

Materiales y métodos

En la presente revisión se ha realizado una búsqueda de publicaciones recientes en las siguientes bases de datos electrónicas especializadas: NCBI, Elsevier Journal, Scielo, Science Direct, Springer Link. Se han reunido resultados de trabajos llevados a cabo en ensayos *in vitro*, modelos animales y estudios en humanos. Adicionalmente se han incluido revisiones que recopilan y analizan la efectividad de los AGPI en determinados tratamientos, como puede ser el hipotensor y el hipolipidemiante, entre otros. También se han analizado los conceptos de epigenéticos relacionados con los ARN no codificantes, y las modificaciones químicas de las histonas, la obesidad, la hipertensión y la aterosclerosis para describir con más detalle los posibles mecanismos epigenéticos de los AGPI. Las palabras clave utilizadas han sido: ácidos grasos poliinsaturados, acetilación de histonas, metilación del ADN, microARN, epigenética, obesidad, sobrepeso y síndrome metabólico. Se han revisado un total de 84 artículos, incluyendo revisiones. Los artículos seleccionados se dividieron en las siguientes categorías: 1) artículos genéricos sobre la epigenética, la obesidad y los AGPI; 2) artículos sobre la relación entre el consumo de AGPI y la metilación del ADN, la acetilación de histonas y la modulación de los ARN no codificantes.

Resultados y discusión

Hay pocos trabajos que estudien el efecto epigenético de la ingestión de AGPI tipo n-3 y n-6 y su rol en el control y prevención de la obesidad. Los estudios que analizan los efectos de los AGPI en las modificaciones epigenéticas y que se han utilizado en la presente revisión se han agrupado en función del tipo de marca epigenética: 1) adición de un grupo metilo al ADN en la citosina del dinucleótido CpG; 2) modificación de las proteínas llamadas histonas; 3) modificación de la expresión de ARN no codantes. En cada una de ellas se especifica los resultados y conclusiones más relevantes.

Como se ha mencionado anteriormente, durante los primeros días de desarrollo embrionario existen diferentes olas de desmetilación, seguidas de un incremento de metilación *de novo* en el embrión y los tejidos extraembrionarios como la placenta^{68,69}. Guo et al.⁶⁸ han demostrado que la mayor ola de desmetilación se completa en el estadio de 2 células. Poco después de esta implantación hay una ola de remetilación, estableciéndose los patrones epigenéticos para los distintos tipos celulares^{33,68}. Durante la gestación puede existir un primer contacto entre el embrión y los nutrientes o metabolitos secundarios de la madre, influyendo el epigenoma fetal y aumentando o disminuyendo el riesgo de desarrollo de algunas enfermedades. Kulkarni et al.⁶³ describieron que la suplementación de n-3 (45 g de aceite de pescado y 25 g de aceite de soja por cada kg de dieta) en ratas gestantes conjuntamente con un exceso de ácido fólico y una deficiencia de vitamina B₁₂, aumentó la metilación del ADN en la placenta a niveles control. Así, los niveles reducidos de metilación del ADN en placentas de ratas fueron revertidos al suplementarse la dieta con DHA, demostrando que los niveles DHA juegan un rol muy importante en determinar los niveles de metilación de la placenta. Estos resultados están de acuerdo con aquellos obtenidos en estudios con modelos animales en los que la suplementación de n-3 durante la gestación⁷⁰ o durante los primeros días posnatales⁷¹ pudieron prevenir o limitar los efectos adversos de la programación fetal. En ratones adultos con obesidad, Fan et al.⁷² demostraron que la regulación de la expresión de los genes de la leptina, el receptor de leptina y el neuropéptido precursor de proopiomelanocortina (POMC) se modificó por medio de la suplementación de la dieta con n-3 (35 g/kg de aceite de soja; 17,5 g/kg de aceite de soja y 17,5 g/kg de aceite de pescado; 35 g/kg de aceite de pescado para cada uno de los 3 grupos no deficientes en n-3) pero no se modificó la metilación de los promotores de dichos genes⁷². Otros estudios realizados en modelos animales han demostrado que el efecto de la suplementación de n-3 en la metilación del ADN depende del gen estudiado y del tejido, especialmente durante la gestación y la lactancia^{63,73,74}. Así, Niculescu et al.⁷⁴ han podido demostrar la asociación entre la disponibilidad de ácido α -linolénico (ALA; suplementación de 75.367 nmol/mg/día) durante la gestación y la lactancia en ratones, y alteraciones en la metilación del ADN del gen *FADS2* (en inglés, *fatty acid desaturase 2*) y del intrón número 1 en los hígados de las madres y los hijos al final del periodo de lactancia. *FADS2* es una enzima desaturasa que cataliza diferentes pasos en la ruta de biosíntesis de los AGPI de cadena larga, a partir de ácido linoleico (n-6) y ALA⁷⁵. Además, este estudio indica que la

interacción materna con ALA durante la gestación y lactancia podría alterar diferencialmente el metabolismo de n-3 y n-6⁷⁴. En humanos, un estudio reciente realizado en mujeres jóvenes con sobrepeso y tratadas mediante una dieta calórico-restrictiva ha demostrado que la suplementación de n-3 derivados del aceite de pescado (>1.300 mg/día en forma de 6 cápsulas diarias) induce pequeños cambios epigenéticos que reducen la metilación del ADN del gen *CD36* de células mononucleares de la sangre, una vez ajustado por el peso corporal de las mujeres⁷⁶.

Los autores no han encontrado estudios que relacionen el efecto de la ingestión de los AGPI y sus metabolitos con la acetilación de histonas y la consiguiente remodelación de la cromatina, la cual es importante para la expresión de genes de la superfamilia de receptores nucleares asociados con el control y desarrollo de la obesidad y el metabolismo de los lípidos⁷⁷. Aunque aún no existen estudios al respecto, algunos autores⁷⁸ empiezan a pensar que los AGPI de cadena larga podrían permitir el control de la expresión de PPAR (en inglés, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) y sus genes diana mediante la remodelación secuencial de la cromatina. En otras palabras, la ingestión de AGPI podría modificar el complejo multiproteico corepresor con actividad histona desacetilasa, modificar la remodelación de la cromatina, permitiendo la unión del factor de transcripción en su promotor, facilitando su transcripción y la expresión de todos los genes diana, muchos de los cuales están relacionados con la obesidad (fig. 2).

Por último, la presente revisión pretende describir los estudios que han demostrado una regulación de los ARN no codificantes por parte de AGPI y sus posibles implicaciones en la obesidad. Recientemente se ha podido demostrar el primer ejemplo de una variante genética que genera un lugar de unión para un microARN (miARN) que influye en los rasgos relacionados con la obesidad mediante una interacción gen-dieta modulada por AGPI tipo n-3⁶⁷. Los miARN son transcritos pequeños no codificantes de aproximadamente 21-25 nucleótidos. Los miARNs juegan un papel determinante en la regulación de los genes asociados con los procesos de diferenciación celular y desarrollo, de proliferación y mantenimiento de la homeostasis, entre otros. Estos miARN, asociados a complejos multienzimáticos, son guiados para el reconocimiento de secuencias complementarias en la región 3' UTR o 5' UTR de mRNA⁷⁹. En general, la interacción entre ambos deriva en la degradación del mRNA y en la represión traducción, y en consecuencia reducción de la actividad proteica. Richardson et al.⁶⁷ investigaron las asociaciones entre 7 SNP en el gen *PLIN4* (rs8887, rs11673616, rs892158, rs7250947, rs8102428, rs1609717, rs884164) con fenotipos relacionados con la obesidad a partir de 2 muestras de individuos de ascendencia europea⁶⁷. Los autores efectuaron un metaanálisis que demostró interacciones significativas entre el polimorfismo rs8887 para el alelo menor A del gen *PLIN4*, la ingestión de AGPI tipo n-3 y las medidas antropométricas. La *PLIN4* es una proteína de la familia PAT con gran afinidad para las gotas de almacenamiento de lípidos⁸⁰, las cuales influyen en el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas⁸¹. Además, los autores demostraron que, a nivel estructural, la presencia del alelo A en la región no traducible 3' (3' UTR) del gen *PLIN4* creaba un elemento de reconocimiento (MRE) para el miR-522, no

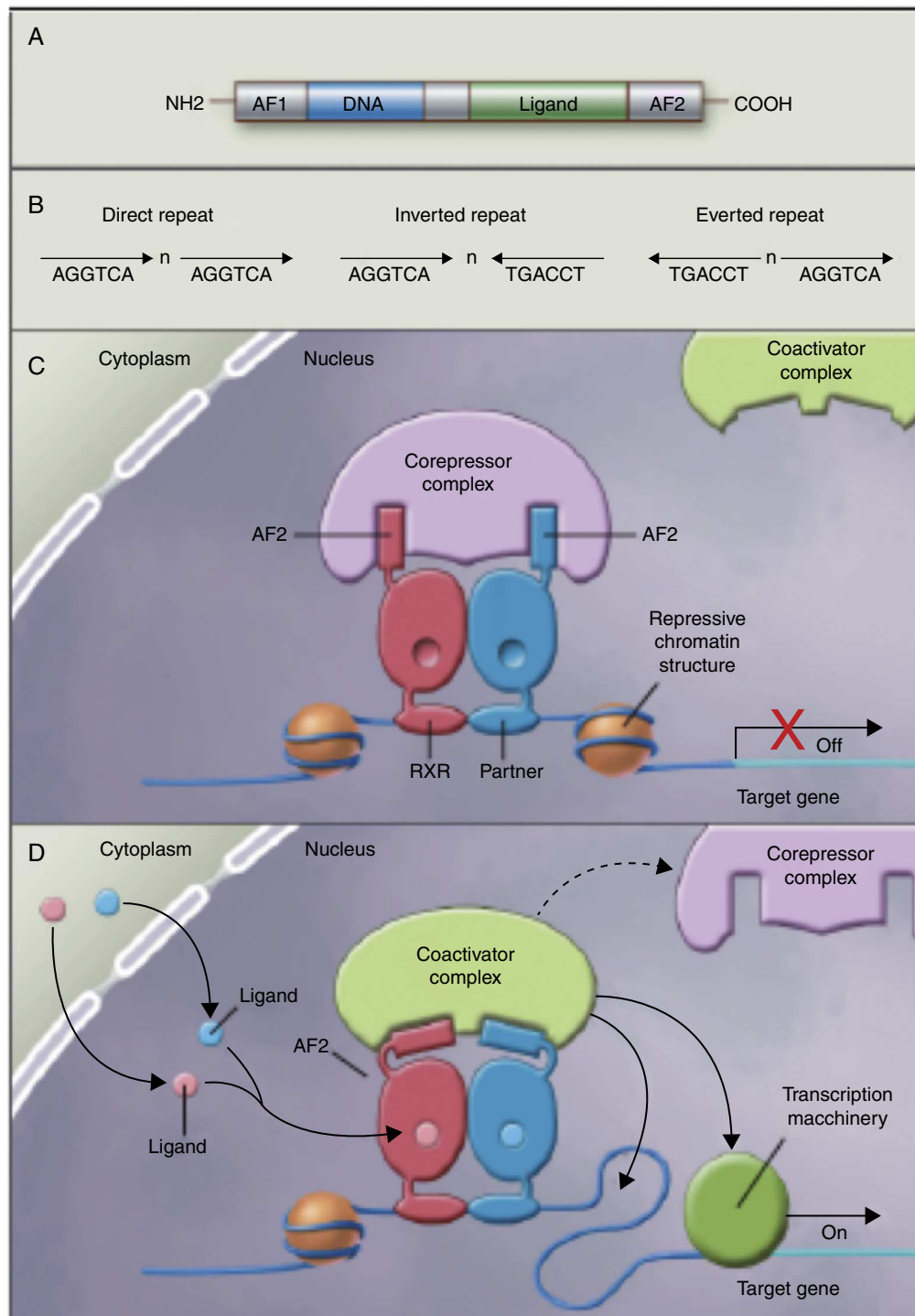


Figura 2 Receptores nucleares como factores de transcripción dependientes de ligando. A) Estructura canónica de un elemento de respuesta nuclear (NRE), incluye la función N-terminal de activación (AF1), la unión al ADN, la unión al ligando y los dominios C-terminal (AF2). B) Número de nucleótidos entre los elementos centrales (n) que confiere especificidad adicional. C y D) Heterodímero sin ligando y con ligando asociados al complejo correpresor y coactivador recíprocamente. Adaptado de Shulman et al.⁸⁴.

siendo así en el caso del alelo G (fig. 1). Los datos proporcionados por este estudio muestran que una elevada ingesta de n-3 para los portadores del alelo A podría provocar una disminución antropométrica con respecto a los no portadores, específicamente comparados con los homocigotos para el alelo G ya que en ellos no se daría interacción entre el

miARN y la región 3' UTR del gen *PLIN4*⁶⁷. Una menor expresión del gen *PLIN4* debida al miR-522 podría contribuir a fenotipos relacionados con la obesidad, pero son necesarios más estudios para corroborarlo, así como para encontrar si el mecanismo propuesto puede darse para otros miARN. En otro trabajo reciente, Baselga et al.⁸² pudieron contrarrestar los

efectos dislipidémicos de 2 miARN al suplementar la dieta de ratas obesas con proantocianidinas y DHA. Los miARN analizados (miR-122 y miR-33a) son importantes reguladores del metabolismo lipídico en el hígado⁸³. El objetivo del estudio fue evaluar si los niveles de miR-122 y miR-33a en el hígado correlacionaban con la lipidemia inducida nutricionalmente en diferentes modelos de ratas. Con este propósito se analizaron los niveles hepáticos de ambos miARN en ratas dislipidémicas alimentadas con dieta cafetería (CD) sin suplementar y ratas alimentadas con CD y suplementada con proantocianidinas o DHA. Los autores comprobaron que la CD incrementaba los niveles de miR-122 y miR-33a hepáticos. En cambio, en las ratas suplementadas con DHA, los niveles de ambos miARN revertieron, con aún mayor reducción en aquellas suplementadas con ambos compuestos (proantocianidinas y DHA). Respecto al perfil lipídico, el tratamiento crónico con proantocianidinas mejoró el índice aterogénico alterado por la CD, normalizándose los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y LDL, además de reducir el nivel total de lípidos y de TG en el hígado. En contraste, las ratas alimentadas con CD suplementadas con DHA normalizaron los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL, sin verse afectado el contenido lipídico en el hígado. La administración simultánea de ambos tratamientos (polifenoles y DHA) supuso un efecto hipolipidémico con un decrecimiento similar en hígado y plasma al de los tratamientos por separado, concluyendo los autores que su efecto fue complementario y no sinérgico o aditivo, aunque más estudios son necesarios para elucidar el mecanismo por el cual las proantocianidinas y el DHA reprimen miR-122 y miR-33a⁸².

Conclusiones

La ingestión de AGPI se ha asociado a diferentes propiedades terapéuticas. Específicamente, los resultados de la presente revisión nos hacen proponer que la ingestión de los AGPI puede controlar parámetros relacionados con la obesidad mediante mecanismos epigenéticos diferentes. Los primeros resultados indican una capacidad de los AGPI para modificar la metilación de los promotores de genes adipogénicos y consecuentemente su expresión de manera reversible. Este es un gran resultado, pues las alteraciones epigenéticas pueden ser uno de los puntos más débiles en el desarrollo de la obesidad, debido a que podemos inactivar o activar genes epigenéticamente inactivados usando los nutrientes adecuados. Hasta el momento, no existe información referente a la modulación genética a través de mecanismos epigenéticos alternativos como podría ser por medio de modificaciones de las histonas. No obstante, los primeros resultados sobre la posible asociación entre los AGPI y la represión en la expresión de genes asociados con el metabolismo lipídico mediante los miARN empieza a ser evidente en modelos animales.

Con los resultados publicados hasta la fecha, no es posible definir una dosis de AGPI asociada a sus propiedades terapéuticas. Aun así, dichos resultados representan interesantes descubrimientos que deben ser estudiados extensamente, pues el conocimiento de la distribución y funcionalidad de los AGPI en pacientes con obesidad puede ser útil para conseguir un tratamiento terapéutico. De igual interés será seguir investigando en el campo de

tratamientos no farmacológicos alternativos como son los alimentos funcionales. Hasta la fecha solo se han estudiado un número limitado de AGPI y, dado que los efectos de diferentes componentes no son equivalentes, los resultados no pueden ser generalizados. Así pues, futuros estudios a gran escala, controlados en dosis, componentes activos, biodisponibilidad y otras variables críticas como el *background* genético, serán cruciales para aportar la evidencia científica necesaria requerida para determinar las modificaciones epigenéticas de los AGPI y su contribución en el desarrollo y prevención de la obesidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Morgen CS, Sorensen TI. Obesity, global trends in the prevalence of overweight and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:513–4.
2. Shamseddeen H, Getty JZ, Hamdallah IN, Ali MR. Epidemiology and economic impact of obesity and type 2 diabetes. *Surg Clin North Am.* 2011;91:1163–72, vii.
3. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1431–7.
4. Rodriguez-Rodriguez E, Lopez-Plaza B, Lopez-Sobaler AM, Ortega RM. Overweight and obesity among Spanish adults [español]. *Nutr Hosp.* 2011;355–63.
5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415–28.
6. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109:433–8.
7. Williams SM. Endophenotypes, heritability, and underlying complexity in hypertension. *Am J Hypertens.* 2010;23:819.
8. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:398–404.
9. Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: Recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19:297–310.
10. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at 7 loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet.* 2009;41:18–24.
11. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, Cao H, McIntyre AD, Ban MR, et al. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet.* 2010;684–7.
12. Keller KL, Liang LC, Sakimura J, May D, van Belle C, Breen C, et al. Common variants in the CD36 gene are associated with oral fat perception, fat preferences, and obesity in African Americans. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:1066–73.
13. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, Cantor RM, Lusic AJ, Gentile M, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nature Genetics.* 2004;36:371–6.
14. Plaisier CL, Horvath S, Huertas-Vazquez A, Cruz-Bautista I, Herrera MF, Tusie-Luna T, et al. A systems genetics approach implicates USF1, FADS3, and other causal candidate genes for familial combined hyperlipidemia. *PLoS Genet.* 2009;5:e1000642.

15. Santoro N, Zhang CK, Zhao H, Pakstis AJ, Kim G, Kursawe R, et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology*. 2012;55:781–9.
16. Hotta K, Nakamura M, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, et al. INSIG2 gene rs7566605 polymorphism is associated with severe obesity in Japanese. *J Hum Genet*. 2008;53:857–62.
17. Meyre D, Bouatia-Naji N, Tounian A, Samson C, Lecoerur C, Vatin V, et al. Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2005;53:863–7.
18. Moleres A, Ochoa MC, Rendo-Urteaga T, Martinez-Gonzalez MA, Azcona San Julian MC, Martinez JA, et al. Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children. *Br J Nutr*. 2012;107:533–8.
19. Liu YJ, Liu XG, Wang L, Dina C, Yan H, Liu JF, et al. Genome-wide association scans identified CTNBL1 as a novel gene for obesity. *Hum Mol Genet*. 2008;17:1803–13.
20. Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011;69:41–9.
21. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:1148–59.
22. Marti A, Ordovas J. Epigenetics lights up the obesity field. *Obesity Facts*. 2011;4:187–90.
23. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: The mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006;31:89–97.
24. Stoger R. Epigenetics and obesity. *Pharmacogenomics*. 2008;9:1851–60.
25. Castel SE, Martienssen RA. RNA interference in the nucleus: Roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. *Nat Rev Genet*. 2013;14:100–12.
26. Liu N, Pan T. T. RNA epigenetics. *Transl Res*. 2014.
27. Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet*. 2006; 15 Spec No 1:R17–R29.
28. Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ. Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2010;11:354–61.
29. Rottiers V, Naar AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13:239–50.
30. Xu B, Gerin I, Miao H, Vu-Phan D, Johnson CN, Xu R, et al. Multiple roles for the non-coding RNA SRA in regulation of adipogenesis and insulin sensitivity. *PLoS One*. 2010;5:e14199.
31. Sun L, Goff LA, Trapnell C, Alexander R, Lo KA, Hacisuleyman E, et al. Long noncoding RNAs regulate adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:3387–92.
32. Ordovas JM. Genotype-phenotype associations: Modulation by diet and obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16 Suppl 3:S40–6.
33. Jimenez-Chillaron JC, Diaz R, Martinez D, Pentinat T, Ramon-Krauel M, Ribo S, et al. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie*. 2012;94:2242–63.
34. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:72–83.
35. Rhee KE, Phelan S, McCaffery J. Early determinants of obesity: Genetic, epigenetic, and in utero influences. *Int J Pediatr*. 2012;2012:463850.
36. Martinez JA, Cordero P, Campion J, Milagro FI. Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:276–83.
37. Seki Y, Williams L, Vuguin PM, Charron MJ. Minireview epigenetic programming of diabetes and obesity: Animal models. *Endocrinology*. 2012;153:1031–8.
38. Vucetic Z, Carlin JL, Totoki K, Reyes TM. Epigenetic dysregulation of the dopamine system in diet-induced obesity. *J Neurochem*. 2012;120:891–8.
39. Lavebratt C, Almgren M, Ekstrom TJ. Epigenetic regulation in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:757–65.
40. Milagro FI, Mansego ML, de Miguel C, Martinez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives. *Mol Aspects Med*. 2013;34:782–812.
41. Kato K, Long NK, Makita H, Toida M, Yamashita T, Hatakeyama D, et al. Effects of green tea polyphenol on methylation status of RECK gene and cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma cells. *Br J Cancer*. 2008;99:647–54.
42. Fang MZ, Wang Y, Ai N, Hou Z, Sun Y, Lu H, et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res*. 2003;63:7563–70.
43. Ruiz PA, Braune A, Holzlwimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr*. 2007;137:1208–15.
44. Blade C, Baselga-Escudero L, Salvado MJ, Arola-Arnal A: miRNAs, polyphenols, and chronic disease. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:58–70.
45. Joven J, Espinel E, Rull A, Aragones G, Rodriguez-Gallego E, Camps J, et al. Plant-derived polyphenols regulate expression of miRNA paralogs miR-103/107 and miR-122 and prevent diet-induced fatty liver disease in hyperlipidemic mice. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820:894–9.
46. Guermouche B, Soulmane-Mokhtari NA, Bouanane S, Merzouk H, Merzouk S, Narce M. Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on oxidant/antioxidant status in macrosomic offspring of diabetic rats. *Biomed Res Int*. 2014;2014:368107.
47. Li K, Huang T, Zheng J, Wu K, Li D. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e88103.
48. Roca-Rodriguez MM, Garcia-Almeida JM, Lupianez-Perez Y, Rico JM, Toledo M, Alcaide-Torres J, et al. Effect of a specific supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on markers of inflammation, oxidative stress and metabolic status of ear, nose and throat cancer patients. *Oncol Rep*. 2014;31:405–14.
49. Andersen AD, Ludvig SE, Damsgaard CT, Pulkkinen P, Finnila M, Mu H, et al. The effect of fatty acid positioning in dietary triacylglycerols and intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on bone mineral accretion in growing piglets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;89:235–40.
50. Rodriguez G, Iglesia I, Bel-Serrat S, Moreno LA. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acids during the perinatal period on later body composition. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S117–28.
51. Ibrahim A, Mbodji K, Hassan A, Aziz M, Boukhattala N, Coeffier M, et al. Anti-inflammatory and anti-angiogenic effect of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in intestinal microvascular endothelium. *Clin Nutr*. 2011;30:678–87.
52. Maaloe T, Schmidt EB, Svensson M, Aardestrup IV, Christensen JH. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on leukotriene B(4) and leukotriene B(5) production from stimulated neutrophil granulocytes in patients with chronic kidney disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85:37–41.
53. Zeghichi-Hamri S, de Lorgeril M, Salen P, Chibane M, de Leiris J, Boucher F, et al. Protective effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury in rats. *Nutr Res*. 2010;30:849–57.
54. Narayanan BA, Narayanan NK, Simi B, Reddy BS. Modulation of inducible nitric oxide synthase and related proinflammatory genes by the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in human colon cancer cells. *Cancer Res*. 2003;63:972–9.
55. Dyari HR, Rawling T, Bourget K, Murray M. Synthetic omega-3 epoxyfatty acids as antiproliferative and pro-apoptotic agents in human breast cancer cells. *J Med Chem*. 2014;57:7459–64.
56. Fukui M, Kang KS, Okada K, Zhu BT. EPA omega-3 fatty acid, induces apoptosis in human pancreatic cancer cells: Role of ROS accumulation, caspase-8 activation, and autophagy induction. *J Cell Biochem*. 2013;114:192–203.

57. Brown I, Wahle KW, Cascio MG, Smoum-Jaouni R, Mechoulam R, Pertwee RG, et al. Omega-3 N-acyl ethanolamines are endogenously synthesised from omega-3 fatty acids in different human prostate and breast cancer cell lines. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85:305–10.
58. Sun H, Hu Y, Gu Z, Owens RT, Chen YQ, Edwards IJ. Omega-3 fatty acids induce apoptosis in human breast cancer cells and mouse mammary tissue through syndecan-1 inhibition of the MEK-Erk pathway. *Carcinogenesis*. 2011;32:1518–24.
59. Farahbakhsh-Farsi P, Djalali M, Koohdani F, Saboor-Yaraghi AA, Eshraghian MR, Javanbakht MH, et al. Effect of omega-3 supplementation versus placebo on acylation stimulating protein receptor gene expression in type 2 diabetics. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13:1.
60. Aktas H, Halperin JA. Translational regulation of gene expression by omega-3 fatty acids. *J Nutr*. 2004;134:2487–91.
61. Price PT, Nelson CM, Clarke SD. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:3–7.
62. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010;142:687–98.
63. Kulkarni A, Dangat K, Kale A, Sable P, Chavan-Gautam P, Joshi S. Effects of altered maternal folic acid vitamin B₁₂ and docosahexaenoic acid on placental global DNA methylation patterns in Wistar rats. *PLoS One*. 2011;6:e17706.
64. Recchiuti A, Krishnamoorthy S, Fredman G, Chiang N, Serhan CN. MicroRNAs in resolution of acute inflammation: Identification of novel resolvin D1-miRNA circuits. *FASEB J*. 2011;25:544–60.
65. Baselga-Escudero L, Arola-Arnal A, Pascual-Serrano A, Ribas-Latre A, Casanova E, Salvado MJ, et al. Chronic administration of proanthocyanidins or docosahexaenoic acid reverses the increase of miR-33 a and miR-122 in dyslipidemic obese rats. *PLoS One*. 2013;8:e69817.
66. Cirera S, Birck M, Busk PK, Fredholm M. Expression profiles of miRNA-122 and its target CAT1 in minipigs (*Sus scrofa*) fed a high-cholesterol diet. *Comp Med*. 2010;60:136–41.
67. Richardson K, Louie-Gao Q, Arnett DK, Parnell LD, Lai CQ, Davalos A, et al. The PLIN4 variant rs8887 modulates obesity related phenotypes in humans through creation of a novel miR-522 seed site. *PLoS One*. 2011;6:e17944.
68. Guo H, Zhu P, Yan L, Li R, Hu B, Lian Y, et al. The DNA methylation landscape of human early embryos. *Nature*. 2014;511:606–10.
69. Geiman TM, Muegge K. DNA methylation in early development. *Mol Reprod Dev*. 2010;77:105–13.
70. Grenier E, Ziv E, Delvin E, Leduc L, Spahis S, Lafond J, Levy E. n-3 fatty acids on utero programming of insulin resistance NASH and hyperlipidemia in *Psammomys obesus*. *FASEB J*. 2008;22.
71. Wyrwoll CS, Mark PJ, Mori TA, Puddey IB, Waddell BJ. Prevention of programmed hyperleptinemia and hypertension by postnatal dietary omega-3 fatty acids. *Endocrinology*. 2006;147:599–606.
72. Fan C, Liu X, Shen W, Deckelbaum RJ, Qi K. The regulation of leptin leptin receptor and pro-opiomelanocortin expression by n-3 PUFAs in diet-induced obese mice is not related to the methylation of their promoters. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8:31.
73. Hoile SP, Irvine NA, Kelsall CJ, Sibbons C, Feunteun A, Collister A, et al. Maternal fat intake in rats alters 20:4 n-6 and 22:6 n-3 status and the epigenetic regulation of Fads2 in offspring liver. *J Nutr Biochem*. 2013;24:1213–20.
74. Niculescu MD, Lupu DS, Craciunescu CN. Perinatal manipulation of alpha-linolenic acid intake induces epigenetic changes in maternal and offspring livers. *FASEB J*. 2013;27:350–8.
75. Chilton FH, Murphy RC, Wilson BA, Sergeant S, Ainsworth H, Seeds MC, et al. Diet-gene interactions and PUFA metabolism: A potential contributor to health disparities and human diseases. *Nutrients*. 2014;6:1993–2022.
76. Do Amaral CL, Milagro FI, Curi R, Martinez JA. DNA methylation pattern in overweight women under an energy-restricted diet supplemented with fish oil. *Biomed Res Int*. 2014;2014:675021.
77. Dilworth FJ, Chambon P. Nuclear receptors coordinate the activities of chromatin remodeling complexes and coactivators to facilitate initiation of transcription. *Oncogene*. 2001;20:3047–54.
78. Eeckhoutte J, Oger F, Staels B, Lefebvre P. Coordinated regulation of PPAR gamma expression and activity through control of chromatin structure in adipogenesis and obesity. *PPAR Res*. 2012.
79. Filipowicz W, Jaskiewicz L, Kolb FA, Pillai RS. Post-transcriptional gene silencing by siRNAs and miRNAs. *Curr Opin Struct Biol*. 2005;15:331–41.
80. Kimmel AR, Brasaemle DL, McAndrews-Hill M, Sztalryd C, Londos C. Adoption of PERILIPIN as a unifying nomenclature for the mammalian PAT-family of intracellular lipid storage droplet proteins. *J Lipid Res*. 2010;51:468–71.
81. Greenberg AS, Coleman RA, Kraemer FB, McManaman JL, Obin MS, Puri V, et al. The role of lipid droplets in metabolic disease in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2011;121:2102–10.
82. Baselga-Escudero L, Arola-Arnal A, Pascual-Serrano A, Ribas-Latre A, Casanova E, Salvado MJ, et al. Chronic administration of proanthocyanidins or docosahexaenoic acid reverses the increase of miR-33 a and miR-122 in dyslipidemic obese rats. *Plos One*. 2013;8.
83. Bommer GT, MacDougald OA. Regulation of lipid homeostasis by the bifunctional SREBF2-miR33a locus. *Cell Metabolism*. 2011;13:241–7.
84. Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid x receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353:604–15.