

Artículo comentado del mes GOSEEN

Artículo comentado: *Adipose tissue retains an epigenetic memory of obesity after weight loss*

Autores del trabajo: Laura C Hinte, Daniel Castellano-Castillo, Adhideb Ghosh, Kate Melrose, Emanuel Gasser, Falko Noé, Lucas Massier, Hua Dong, Wenfei Sun, Anne Hoffmann, Christian Wolfrum, Mikael Rydén, Niklas Mejhert, Matthias Blüher, Ferdinand von Meyenn

Citación (Revista): Nature. 2024 Dec;636(8042):457-465. DOI: [doi: 10.1038/s41586-024-08165-7](https://doi.org/10.1038/s41586-024-08165-7).

Autor del comentario: Ana Belén Crujeiras Martínez. Epigenómica en Endocrinología y Nutrición (EpiEndoNut). Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS) y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Santiago de Compostela.

Objetivos del estudio: El objetivo principal del estudio es determinar si el tejido adiposo humano conserva una “memoria epigenética” de la obesidad, incluso después de una pérdida de peso significativa y mantenida.

Población de estudio: En este estudio se evaluó la expresión génica en muestras de tejido adiposo subcutáneo y visceral (omental) procedentes de 20 pacientes con obesidad severa ($\text{IMC} > 38 \text{ kg/m}^2$) y sin diabetes, analizadas antes y después (12 meses) de una pérdida ponderal superior al 25% del IMC conseguida mediante cirugía bariátrica. Como grupo de referencia, se incluyeron muestras de tejido adiposo de 18 individuos con peso saludable. Las muestras humanas procedían de tres cohortes independientes. Con el objetivo de validar los resultados observados en humanos, los autores emplearon además un modelo experimental de obesidad en ratón, analizando tejido adiposo visceral (epididimal). Los animales fueron alimentados con una dieta alta en grasa (60%E lípidos) durante 8 o 25 semanas y comparados con un grupo control alimentado con dieta estándar de animalario (18%E lípidos, *chow*). Posteriormente, todos los animales fueron mantenidos con dieta *chow* durante 8 semanas adicionales para inducir la pérdida de peso y adicionalmente fueron alimentados de nuevo con una dieta alta en grasa simulando el efecto yo-yo. En el tejido adiposo de este modelo animal se evaluó la expresión génica y también los mecanismos epigenéticos basados en modificaciones postraduccionales de las histonas con el fin de comprobar si los cambios en la expresión génica observada se pueden explicar mediante mecanismos epigenéticos.

Resultados: Este estudio realiza un análisis de secuenciación de ARN a nivel de núcleo celular (snRNA-seq). Los resultados de las muestras de tejido adiposo de pacientes con obesidad antes y tras pérdida de peso se compararon con muestras de tejido adiposo de personas con peso saludable. Este análisis muestra que, cuando se compararon con las muestras de pacientes que nunca presentaron obesidad, los genes diferencialmente expresados en las muestras de pacientes con obesidad antes de la pérdida de peso, seguían diferencialmente expresados tras la pérdida de peso. Cuando se analizaron los genes que permanecen alterados tras la pérdida de peso, estos se agruparon en vías biológicas relevantes. Las vías metabólicas relacionadas con la función del tejido adiposo se encontraron reducidas y las vías relacionadas con la inflamación, apoptosis y remodelado de la matriz extracelular estaban aumentadas. En modelos experimentales con ratones con obesidad inducida por la dieta, los investigadores identificaron marcas epigenéticas persistentes en los adipocitos que se correlacionaron con los perfiles de expresión observada en las muestras de pacientes.

Limitaciones: Aunque el estudio es sólido y conceptualmente muy relevante, conviene señalar que no establece una relación causal directa entre memoria epigenética y recaída ponderal. Además, la evidencia

sobre la memoria epigenética se obtiene en las muestras de animales, por tanto, aunque la evidencia del mecanismo molecular es notable, la traducción clínica inmediata aún es limitada.

Conclusiones principales y opinión personal: El estudio muestra que, incluso después de una pérdida de peso significativa (más del 25% del IMC tras cirugía bariátrica), el tejido adiposo humano no vuelve completamente al estado molecular que se observa en personas que nunca han tenido obesidad aun a pesar de observarse mejoras clínicas tanto a nivel de composición corporal como metabólicas. Esto indica que la obesidad induce cambios que no se “resetean” completamente tras adelgazar, y que no sólo se deben a la cantidad de grasa, sino a una “memoria” celular que persiste más allá de la reducción de peso. Una observación especialmente relevante del estudio es que los resultados fueron muy similares tanto en los animales expuestos a una dieta alta en grasa durante 8 semanas como en aquellos alimentados durante 25 semanas. Este hallazgo sugiere que la inducción de la obesidad, incluso durante periodos relativamente cortos, es suficiente para establecer cambios transcripcionales persistentes en el tejido adiposo. En otras palabras, la duración de la obesidad, ya sea más corta o más prolongada, ejerce una influencia notable en la instauración y el mantenimiento de esta memoria transcripcional, que permanece incluso tras la normalización del peso corporal. Este dato refuerza la idea de que la obesidad puede dejar huellas moleculares tempranas y duraderas, con potenciales implicaciones para la susceptibilidad futura a la recaída ponderal y la disfunción metabólica.

Aplicabilidad clínica y perspectivas de investigación derivadas del estudio: Desde el punto de vista clínico, el concepto de memoria epigenética del tejido adiposo refuerza la necesidad de considerar la obesidad como una enfermedad crónica, en la que la normalización del peso corporal no implica necesariamente la completa reversión del riesgo metabólico. Estos resultados se ven reforzados por estudios previos en humanos, como el de [Nicoletti et al. \(2019\)](#), que demostraron que ciertos cambios en el patrón de metilación del ADN asociados a la obesidad se mantienen tras la cirugía bariátrica, mientras que otros pueden atribuirse específicamente a la intervención quirúrgica. La convergencia entre ambos trabajos, pese a emplear mecanismos epigenéticos distintos (modificaciones postraduccionales de histonas en tejido adiposo frente a metilación del ADN en sangre periférica), apoya la existencia de una impronta epigenética duradera de la obesidad, detectable tanto a nivel tisular como sistémico. Esta coherencia sugiere que la memoria epigenética no es un fenómeno restringido a un tipo celular o técnica concreta, sino una reprogramación biológica estable inducida por la obesidad. En la práctica clínica, estos hallazgos apoyan la importancia de estrategias de seguimiento a largo plazo tras la pérdida de peso, incluyendo intervenciones sostenidas en el estilo de vida y, potencialmente, tratamientos farmacológicos de mantenimiento. Además, el hecho de que algunas de estas marcas epigenéticas puedan detectarse en muestras periféricas, como la sangre, abre la posibilidad de desarrollar en el futuro biomarcadores epigenéticos que permitan identificar a pacientes con mayor riesgo de recaída ponderal o de complicaciones metabólicas, facilitando un enfoque más personalizado del tratamiento.

Desde la perspectiva de la investigación, el estudio plantea varias líneas prometedoras. Este trabajo no solo aporta un mecanismo molecular sólido para entender la resistencia biológica a la pérdida de peso sostenida, sino que, integrado con evidencias previas en humanos, abre nuevas oportunidades para el desarrollo de estrategias terapéuticas más integrales, duraderas y personalizadas en el manejo de la obesidad.

Resumen para la población general: Este estudio muestra que, incluso después de perder peso de forma importante, el cuerpo conserva una “memoria” de la obesidad a nivel molecular. Esta huella puede hacer que recuperar peso sea más fácil y que algunos riesgos para la salud persistan. Los resultados ayudan a entender por qué la obesidad debe tratarse como una enfermedad crónica y a largo plazo.

Fecha: Enero/2026