



# REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



## EDITORIAL

### Programación fetal de enfermedades crónicas: conceptos actuales y epigenética



### Fetal programming of chronic diseases: Current concepts and epigenetics

Paola Casanello<sup>a,b,\*</sup>, Bernardo Javier Krause<sup>b</sup>, José Antonio Castro-Rodríguez<sup>a</sup> y Ricardo Uauy<sup>a</sup>

<sup>a</sup> División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile



## Introducción

Las alteraciones en la trayectoria de crecimiento y desarrollo intrauterino, así como durante los primeros años de

vida, generan cambios funcionales que en el adulto llevan a un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, asma, entre otras. Este proceso resulta de alteraciones en el equilibrio natural de factores ambientales, los cuales, en el caso del feto en desarrollo, provienen del ambiente intrauterino y de las señales que la madre gestante (producto de su alimentación, exposición al medio ambiente, contaminación, drogas, etc.) pasa a su hijo a través de la placenta. La placenta es un órgano que regula el paso vectorial de nutrientes y productos del metabolismo, incluido el oxígeno, desde la circulación materna a la circulación del feto y viceversa. Esta transferencia dependerá directamente del propio estado nutricional de la madre, de la carga genética del feto y de los requerimientos del feto en crecimiento<sup>1</sup>.

Una creciente evidencia muestra que, a nivel celular, los mecanismos epigenéticos participarían en este proceso de «programación» durante el desarrollo temprano del individuo. Estos mecanismos comprenden una serie de modificaciones químicas sobre el ADN y las proteínas que interactúan con este, las cuales modelan y regulan la expresión de genes a corto y largo plazo, sin alterar el código genético. La identificación de marcadores epigenéticos de la programación vascular y metabólica, así como los mecanismos que subyacen, están en la actualidad en la frontera de la investigación de esta rama denominada origen temprano de las enfermedades crónicas (DOHaD, el acrónimo de Developmental Origins of Health and Disease)<sup>2,3</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pcasane@uc.cl](mailto:pcasane@uc.cl) (P. Casanello).

El sistema vascular fetal y el de la placenta tienen un origen embrionario común: los hemagloblastos del saco vitelino, por lo que una alteración en estas células pudiera proyectarse a la circulación sistémica del feto<sup>2</sup>, pudiendo así asociar el hecho de que fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y fetos grandes para la edad gestacional presenten un aumentado riesgo cardiovascular en la vida adulta<sup>4,5</sup>. La disfunción vascular asociada a patrones alterados del crecimiento fetal se pueden observar en los vasos umbilicales y placentarios, particularmente en el endotelio de este sistema vascular.

Nuestro grupo se encuentra estudiando cómo los mecanismos epigenéticos regulan la expresión de genes vasculares claves en células endoteliales de fetos con RCIU y fetos grandes para la edad gestacional. Las células endoteliales de vasos umbilicales de fetos con RCIU presentan una alterada expresión de 2 genes vasculares claves: la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS) y la arginasa-2 (Arg2). Estos cambios en la expresión se asocian, en el caso de eNOS, a cambios en la metilación del ADN, uno de los mecanismos epigenéticos más vinculados a la inhibición de la expresión de genes. Cabe destacar que, mediante la intervención *in vitro* de los mecanismos que regulan la metilación del ADN en nuestros estudios, hemos observado una reversión de la expresión alterada de eNOS, que señala la participación directa de estos mecanismos en la programación del endotelio<sup>5</sup>. Estos datos indican que las células vasculares de la placenta podrían ser una fuente valiosa de información relacionada con la programación epigenética de enfermedades cardiovasculares.

Por otra parte, estamos comenzando a estudiar si el efecto de la obesidad materna durante la gestación tiene alguna influencia en el mayor riesgo de que los niños padezcan de asma y enfermedades alérgicas como rinitis y dermatitis atópica<sup>6,7</sup>. Vamos a investigar cambios a nivel inmunológico que podrían tener algún sustento epigenético.

## Origen en el desarrollo de la salud y enfermedad

La noción de que la interacción entre factores genéticos y ambientales, como dieta y actividad física en la madre, son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles tienen su origen en los trabajos iniciados por el Dr. David Barker en Inglaterra. A partir de observaciones epidemiológicas, Barker et al. dieron cuenta de una asociación entre el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la década de 1980 en el Reino Unido, y las condiciones de desarrollo en las mismas áreas estudiadas a comienzos del siglo xx. Las observaciones de estos y otros grupos establecieron una fuerte asociación entre el peso al nacer, como índice de la nutrición fetal, y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas, con un mayor valor predictivo que la constitución genética del individuo en la mayoría de los casos<sup>8,9</sup>.

Así, a partir de estos estudios pioneros, se observó que un bajo peso al nacer (<2,5 kg) incrementa en ese individuo más de 2 veces el riesgo de desarrollar enfermedades vasculares y diabetes. Sin embargo, hoy se sabe que alteraciones en el crecimiento durante los primeros años de vida también se asociarían a mayor riesgo de cáncer y otras enfermedades

relacionadas con el envejecimiento<sup>9</sup>. Esta hipótesis originalmente denominada «programación fetal» hoy es conocida como «origen en el desarrollo de la salud y enfermedad» debido a la creciente certeza de que el efecto sobre la salud del individuo está presente desde antes de la concepción hasta los primeros años de vida. Por otra parte, la evidencia actual muestra que no solo el bajo peso al nacer predispone a los individuos a tener mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en la vida adulta, sino también el crecimiento fetal excesivo (macrosomía), como ocurre en el caso de los hijos de gestantes obesas o diabéticas<sup>4,10</sup>. Es así como la obesidad pregestacional y la ganancia excesiva de peso durante el embarazo estarían implicadas en el denominado círculo vicioso transgeneracional de la obesidad.

Actualmente los esfuerzos en el área de la investigación se centran en determinar cómo estos eventos en el desarrollo temprano generan dicha impronta a largo plazo. Durante las primeras etapas del desarrollo, los individuos presentan una alta capacidad de adaptación al medio ambiente, que tiene su máxima manifestación en la generación, en un breve plazo, de un organismo multicelular complejo a partir de un único genoma que se constituye en el momento de la fecundación. Dicha plasticidad presenta una gran sensibilidad a factores medioambientales, los cuales a corto plazo definen el desarrollo inmediato y a mediano y largo plazo representan «señales predictivas» del entorno biológico en el cual el individuo vivirá. Como resultado de esta interacción genoma-medio ambiente el organismo va generando un repertorio de respuestas a «eventos probables» con la finalidad de presentar un mejor ajuste al ambiente, restringiendo al mismo tiempo la plasticidad inicial, proceso conocido como «programación fetal». Por ejemplo, una nutrición materna deficiente durante el embarazo genera señales que ponen en alerta al feto, sugiriendo la existencia de un medio ambiente carente de nutrientes, frente a lo cual el feto responde con adaptaciones como una menor talla y un metabolismo «ahorrativo». De esta manera, la plasticidad le permite a una determinada especie desarrollar adaptaciones a corto plazo, además de las adaptaciones genéticas a largo plazo que se producen como consecuencias de la selección natural. Sin embargo, cualquier evento que interfiera la correcta comunicación entre el ambiente y el feto puede conducir al establecimiento de un fenotipo no ajustado al nicho ecológico, incrementando el riesgo de generar enfermedades a largo plazo. Basándose en el ejemplo antes mencionado, si la nutrición deficiente en la madre no refleja la disponibilidad real en el entorno, el establecimiento del fenotipo ahorrador en la progenie junto a un ambiente rico en nutrientes en la vida posnatal conducirá a un mayor riesgo de padecer obesidad y las múltiples complicaciones asociadas a esta condición<sup>1,3,8,9</sup>.

## Mecanismos epigenéticos de programación

Como se ha planteado previamente, una de las características más notables del desarrollo temprano es la generación de un organismo multicelular complejo a partir de un único genoma que se constituye en el momento de la fecundación. Este proceso afecta tanto al desarrollo placentario como fetal y está fuertemente influido por mecanismos epigenéticos, los cuales alteran a largo plazo la expresión

de genes sin alterar la secuencia del ADN. En las células eucariontes, el ADN se encuentra confinado en el núcleo y plegado parcialmente en un complejo proteína-ADN denominado «nucleosoma». Dicha estructura puede ser alterada por modificaciones tanto a nivel del ADN como de las histonas, generando regiones del ADN expuestas en mayor o menor grado a la maquinaria transcripcional, lo cual influye en la probabilidad de expresión de genes. Los fenómenos moleculares que alteran estas estructuras, ADN o histonas, son denominados modificaciones epigenéticas. La definición del término «epigenética» resulta conflictiva, de hecho actualmente existen 2 usos de dicho concepto: 1) para explicar cambios en la heredabilidad de fenotipos que no son atribuibles a cambios en la secuencia del ADN y 2) para explicar cómo un organismo genera diversos fenotipos celulares a partir de un único genotipo. Tomando en cuenta los mecanismos considerados como epigenéticos, ambas definiciones no son integrativas. Sin embargo, en los últimos años se ha propuesto una definición más amplia de epigenética, en la que se los considera como «mecanismos modificadores de los cromosomas que alteran la plasticidad fenotípica de una célula u organismo»<sup>2</sup>.

A pesar de las diferentes definiciones, se encuentra bien establecido que los mecanismos epigenéticos tienen una función clave en el desarrollo, no solo controlando la diferenciación celular, sino además registrando señales del medio ambiente en condiciones fisiológicas y patológicas. Los mecanismos moleculares considerados epigenéticos incluyen metilación del ADN, modificaciones postraduccionales de histonas, modificación de cromatina dependiente de ATP, y ARN no codificantes.

La metilación del ADN actúa «silenciando» uno de los genes (materno o paterno) mediante la inserción de un grupo metilo en nucleótidos de citosina acompañados de guanosina (CpG), las cuales se encuentran presentes en las regiones promotoras de un determinado gen. En la placenta la expresión de genes que favorecen el crecimiento fetal, por ejemplo el gen codificante para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 (*IGF2*) o los transportadores de aminoácidos, son de origen paterno. Mientras que aquellos genes que restringen el crecimiento fetal, por ejemplo el gen que codifica para el receptor soluble de IGF2 (*IGF2R*), son de origen materno. Múltiples enfermedades del embarazo, en las cuales existen alteraciones en el crecimiento fetal, están relacionadas con mutaciones en las regiones promotoras de estos genes que cambian su patrón de expresión. Hasta el momento no se ha determinado el efecto de factores nutricionales y ambientales sobre el control epigenético de los genes improntados. Sin embargo, en animales de experimentación se han podido determinar alteraciones en los patrones de metilación de diversos genes en hepatocitos y cardiomiocitos de fetos cuyas madres han sido expuestas a dietas restringidas en nutrientes. Estos patrones

anormales de metilación han sido revertidos al suplementar la dieta con folato (un dador de grupos metilos a nivel celular). Así, aún queda por aclarar si mecanismos similares a los determinados en estos tipos celulares ocurren en el sistema vascular y la placenta, cuyas funciones están fuertemente influidas por mecanismos epigenéticos, y si tratamientos de suplementación constituyen un medio de asistencia en caso de que estos fallen<sup>2</sup>.

Así, estamos en el inicio de la comprensión de cómo el ambiente, la nutrición materna, el estrés de la madre y enfermedades metabólicas del padre pueden, a través de mecanismos epigenéticos, estar definiendo la plasticidad, la capacidad de respuesta del feto a condiciones determinadas en la vida posnatal. Finalmente podemos encontrar sentido al dicho «somos lo que comemos», incluso podemos decir que somos lo que comieron nuestros padres y nuestra abuela, dado que el efecto epigenético perinatal se ha descrito que podría afectar a la tercera generación.

En los próximos números entregaremos actualizaciones detalladas sobre epigenética en obesidad, asma y alergia, retardo en el crecimiento intrauterino, biología vascular y cáncer.

## Referencias

1. Boersma GJ, Bale TL, Casanello P, Lara HE, Lucion AB, Suchecki D, Tamashiro K.L. Long-term impact of early life events on physiology and behaviour. *J Neuroendocrinol.* 2014;26:587-602.
2. Casanello P, Schneider D, Herrera EA, Uauy R, Krause BJ. Endothelial heterogeneity in the umbilico-placental unit: DNA methylation as an innuendo of epigenetic diversity. *Front Pharmacol.* 2014;5:49.
3. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: Underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci.* 2007;113:1-13.
4. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: An overview. *J Nutr.* 2003;133:1592S-6S.
5. Krause BJ, Costello PM, Muñoz-Urrutia E, Lillycrop KA, Hanson MA, Casanello P. Role of DNA methyltransferase 1 on the altered eNOS expression in human umbilical endothelium from intrauterine growth restricted fetuses. *Epigenetics.* 2013;8:944-52.
6. Bégin P, Nadeau K. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10:27.
7. Kabesch M. Epigenetics in asthma and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:62-8.
8. McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhausler BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL. Developmental origins of adult health and disease: The role of periconceptual and foetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:82-9.
9. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mastorakos G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:138-47.
10. King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:271-91.