

PROGRAMACIÓN FETAL Y MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS

Dr. Carlos José Pirola

pirola.carlos@lanari.fmed.uba.ar

- *Director del Instituto de Investigaciones Médicas IDIM-CONICET*
- *Jefe del Departamento de Genética y Biología Molecular de Enfermedades Complejas*

Dra. Silvia Sookoian

sookoian.silvia@lanari.fmed.uba.ar

- *Jefe del Departamento de Hepatología Clínica y Molecular. IDIM- CONICET
Combatiente de Malvinas 3150
CABA (1427)
Buenos Aires. Argentina
TE: 54-11-45148701 int 167*

RESUMEN

En este capítulo revisamos los conceptos relacionados con el origen fetal de las enfermedades crónicas del adulto, en este caso en particular, las enfermedades que integran lo que se conoce como síndrome metabólico o de resistencia a la insulina. Las principales son la diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial, la obesidad central o abdominal, las dislipidemias como el aumento de los niveles de triglicéridos o disminución de HDL-colesterol en plasma y otras que se han sumado recientemente, como la enfermedad grasa del hígado. Estas enfermedades se caracterizan por un desenlace común: la enfermedad cardiovascular, principal causa de muerte en el mundo entero.

Se ha postulado desde hace ya varias décadas que estas enfermedades altamente prevalentes, podrían tener su origen en lo que se conoce como “programación metabólica fetal”. Este concepto surgió de observaciones epidemiológicas sobre individuos adultos que desarrollaron hipertensión arterial o diabetes tipo 2 de niños y que nacieron con bajo peso. Cuando se realizaron estos estudios no se conocía exactamente el mecanismo mediante el cual los cambios metabólicos que acontecían en la vida fetal o intrauterina podrían impactar de manera tan contundente en la vida adulta. Sin embargo, se postuló que cambios en el metabolismo de feto, como por ejemplo producto de un ambiente intrauterino de restricción proteica, implicaban “marcas” en los tejidos

que conducían a una reprogramación de su estructura y fisiología. Más recientemente se demostró que estas “marcas” o cambios podrían estar explicados por cambios en el ADN del feto que no implicaran cambios en la secuencia de los genes. Estos cambios se conocen como cambios epigenéticos. Posteriormente se extendió este concepto a un ambiente intrauterino de sobreoferta de nutrientes, ya que neonatos macrosómicos también presentan riesgo elevado de sufrir estas enfermedades del adulto.

De este modo, explicaremos cómo estas marcas epigenéticas pueden desempeñar un papel crítico en el desarrollo de enfermedades del adulto, y revisaremos los conceptos básicos que permitan entender cómo operan dichos mecanismos.

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) se asocia con varios trastornos metabólicos, incluyendo principalmente a la resistencia a la insulina (RI) en varios tejidos. En efecto, la RI se considera como el enlace principal entre todos los trastornos clínicos agrupados en el SM [1], a saber, la diabetes tipo-2 (DT2), dislipidemias, obesidad central, la hipertensión arterial, los estados protrombóticos y pro-inflamatorios, la poliquistosis ovárica, y la enfermedad grasa del hígado de etiología no alcohólica (NAFLD, de su sigla en inglés). Desde la perspectiva de importancia clínica, el SM tiene dos características centrales: su prevalencia mundial, que está aumentando drásticamente, y su fuerte asociación con las enfermedades cardiovasculares.

Está ampliamente aceptado que la RI resulta de una compleja interacción entre los genes y el medio ambiente [2, 3]. Por ejemplo, los factores ambientales, tales como la disminución de la actividad física, el aumento de la disponibilidad de nutrientes y la sobrealimentación, desempeñan un papel importante en el desarrollo de trastornos metabólicos asociados con la RI, y también se reconocen ampliamente como responsables de la epidemia moderna de SM y sus fenotipos relacionados. Sin embargo, ni los factores ambientales ni los genes explican por sí mismos la fisiopatología de la RI y el SM. Esto es en parte debido al hecho de que los factores ambientales operan a diferentes niveles, y su influencia es aún más significativa en un terreno genéticamente predispuesto, aunque hasta ahora las variantes génicas asociadas a los diversos componentes del SM, sumadas, explican una porción muy pequeña de la variabilidad de cada fenotipo [2, 3]. Por lo tanto, es razonable especular que la interacción entre genes y medio ambiente es un modificador fuerte del estado RI, y esta interacción es modulada por mecanismos epigenéticos.

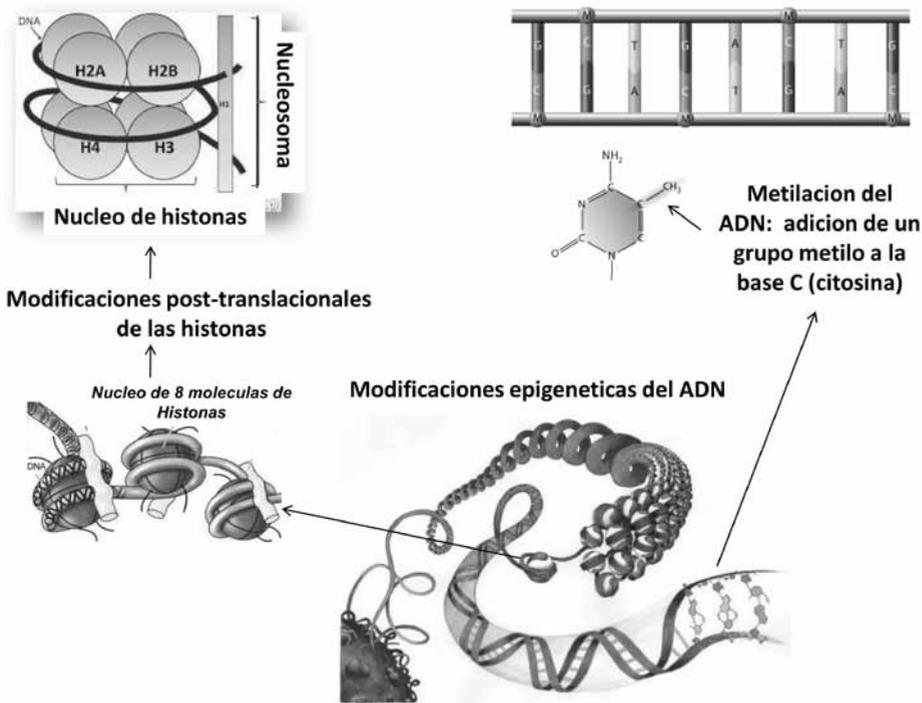
¿Por qué la epigenética es importante para entender la fisiopatología de la RI? No solo debido a la verosimilitud biológica, sino también porque las modificaciones epigenéticas regulan la transcripción génica, la organización de los cromosomas, y están a su vez, altamente influenciadas por los estímulos ambientales, incluyendo el estado nutricional. Además, los cambios epigenéticos son altamente dinámicos y pueden funcionar de una manera específica de tejido. De hecho, los factores epigenéticos se definen como toda modificación de la cromatina que altere la capacidad de un gen de expresarse independientemente de la secuencia del ADN.

II. ¿CUÁLES SON LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS MÁS CONOCIDOS?

Por ejemplo, la metilación de una citosina (C) en posición 5 (5-metilcitosina), en general cuando antecede a una guanosina (G) es una modificación epigenética muy común, aunque también se ha observado metilación de otros nucleótidos. Alrededor del 5% de las citosinas están metiladas, y casi el 50-60% de los genes tienen regiones muy ricas en estos cambios denominados islas "CpG" (Figura 1). Durante el desarrollo

fetal, así como en la vida adulta, algunas células somáticas normales (y también las células de cáncer) presentan cambios asociados a la metilación del ADN inducidos por los estímulos ambientales. También forman parte de las modificaciones epigenéticas los cambios en las histonas, que formando parte de los llamados nucleosomas, son las proteínas que recubren al ADN y están involucradas en la estructura más o menos compactada de la cromatina (Figura 1).

FIGURA 1. FUNCIÓN Y METILACIÓN DE LAS HISTONAS.



Una breve visión general acerca de las principales características de las modificaciones epigenéticas se muestra en la Tabla 1. Una revisión más exhaustiva puede encontrarse en la referencia [4].

TABLA 1. LAS MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS: UN BREVE RESUMEN.

Tipo de modificación epigenética	Principales resultados y el efecto
1. Metilación del ADN	Modula la transcripción de genes. <ul style="list-style-type: none"> • La metilación de las islas CpG de la región promotora se asocia sobre todo con el silenciamiento de la expresión génica. • La metilación de los dinucleótidos CpG localizadas en la secuencia codificante del gen está débilmente asociada con el silenciamiento de genes.
Metilación de las regiones ricas en CpG o islas CpG.	
Las regiones son por lo general de más de 500 pares de bases.	
Contenido de GC >55%	
Situado en las regiones promotoras y al final de la región 5'. Tipos de promotores: ricos y pobres en las islas CpG.	
Sitios metilados se distribuyen a nivel global en un 80% de las regiones CpGs.	
Las enzimas que intervienen en este proceso son metiltransferasas de ADN (DNMTs) Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b, Dnmt2 y proteínas accesorias como Dnmt3L	
Estable en las células somáticas, pero modificable por factores ambientales.	
Los niveles de metilación pueden mostrar una gran heterogeneidad interindividual.	
Diferentes tejidos son capaces de mostrar las diferencias locales en la metilación del ADN.	
2. Modificaciones postraduccionales de las Histonas	
Modificaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Acetilación, metilación, ubiquitinación, y sumoylation de residuos de lisina. • La fosforilación de residuos de serina. • La metilación de argininas. • Modificaciones más frecuentes en las lisinas de la región N terminal de las histonas: la metilación de la histona H3 en Lys9 (H3-K9) o Lys27 (H3-K27): asociadas con el silenciamiento génico y la metilación o acetilación de la histona H3 en Lys4 (H3-K4) o acetilación de H3 en Lys27 (H3-K27): asociado activación transcripcional. 	<ul style="list-style-type: none"> • Implicada en la metilación de novo de ADN. • Acetilación de histonas: asociada con cromatina más abierta y la activación transcripcional. • La hipoacetilación de las histonas: asociado con la estructura de la cromatina condensada y la represión de la transcripción de genes.
Las enzimas implicadas en estos procesos: <ul style="list-style-type: none"> • Acetiltransferasas de histonas (HAT). • Deacetilasas de histonas (HDAC). • Metiltransferasas de histonas. • Metil-dominio de unión a proteína MECP2. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las HATs se pueden dividir en varias familias, incluyendo la PCAF / Gcn5, p300/CBP, MYST, SRC, TAFII250, HAT1, y las familias de ATF-2. • Las HDAC se clasifican en cuatro grupos (I-IV).

En este capítulo, revisaremos, de la manera más sencilla posible, el conocimiento actual acerca del papel de los factores epigenéticos durante la programación metabólica fetal y su papel en la modulación de las enfermedades del adulto relacionadas con el SM.

III. LA RI, LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS Y SU IMPACTO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA

Un número creciente de evidencias apoya la idea de que las alteraciones epigenéticas, tal como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, mediarían fenómenos tales como la impronta genómica, las cuales pueden contribuir también a la programación metabólica [5, 6]. Tal vez, la consecuencia más importante de la programación metabólica es la transmisión del fenotipo de la madre a la progenie, e incluso a través de las generaciones [5].

Esta observación tiene un impacto directo en la salud pública ya que los datos epidemiológicos indican que el deterioro del crecimiento intrauterino y se relacionan directamente con las alteraciones metabólicas y con los trastornos cardiovasculares del adulto [7 - 10].

El concepto de la programación metabólica fetal supone un cambio permanente del metabolismo de los recién nacidos expuestos a un entorno adverso intrauterino, el cual se sigue expresando a lo largo de su vida incluso sin el estímulo original. Si bien esta premisa ha sido bien documentada en roedores [5, 11] en los cuales una intervención dietaria en la preñez con dadores de grupos metilo o que participan en el metabolismo de los mismos (dietas ricas en metionina, colina, vitamina B12 o folato) pueden alterar el fenotipo de la progenie por modificación de la transcripción del gen *agouti*, cuya proteína inhibe la acción de la hormona melanocito estimulante alfa (α -MSH) sobre sus receptores MC1R y MC4R con una acción no sólo sobre el color del pelaje sino el balance energético [12], pocos estudios en humanos han examinado la interacción entre un efecto adverso en el ambiente dentro del útero y las modificaciones epigenéticas como un mecanismo potencial para explicar el desarrollo posterior de enfermedades relacionadas con el SM.

La observación más robusta sobre la influencia del medio ambiente prenatal en la metilación del ADN provino de los estudios epigenéticos que examinaron las personas que estuvieron expuestas a la hambruna durante la gestación, como la hambruna holandesa a finales de la Segunda Guerra Mundial, que afectó a la parte occidental de los Países Bajos 1944/45 [13]. Por ejemplo, Heijmans y colaboradores evaluaron a 60 individuos sometidos a dicha hambruna, y demostraron que aquellos que fueron expuestos prenatalmente a la hambruna holandesa tenían, 6 décadas más tarde, menor metilación del ADN en el gen que codifica para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 (del inglés, denominado IGF2), en comparación con la población no expuesta, incluidos hermanos del mismo sexo [14].

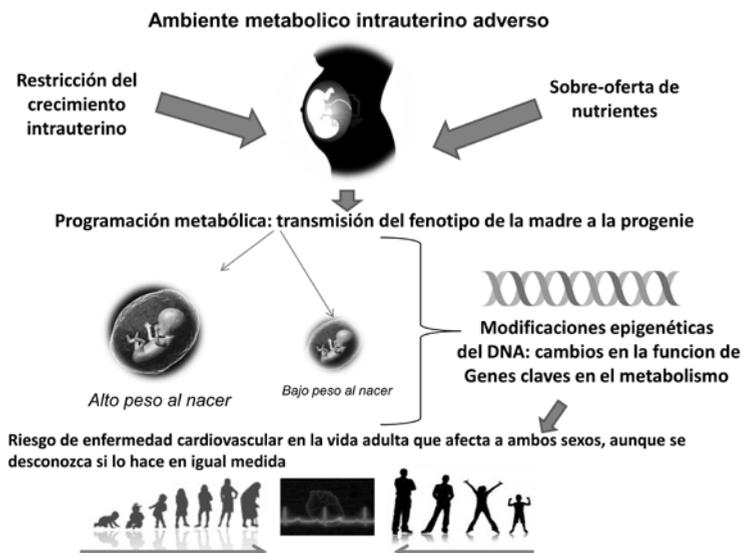
De hecho, Heijmans y su grupo mostraron que la exposición a la inanición durante el período periconcepcional se asoció con una metilación 5,2% menor en el promotor de IGF2 [14]. El gen IGF2 codifica para un miembro de factores de crecimiento relacionados con la familia de la insulina que están implicados en el desarrollo y el crecimiento.

Para explorar más a fondo las relaciones entre la carencia calórica prenatal (tan bajo como 500 kcal/día) y la metilación del ADN, Tobi y colaboradores estudiaron a una serie de familias mediante la exploración del estado de metilación en 15 genes candidatos implicados en enfermedades metabólicas y cardiovasculares [15,16]. Estos investigadores observaron que seis de dichos genes mostraron diferencias significativas en la metilación del ADN tras la exposición durante la hambruna periconcepcional, tales como el INSIGF, GNASAS, MEG3, IL10, LEP, y ABCA1 [15,16].

Del mismo modo, los niños que nacen ya sea con bajo peso al nacer [9] (pequeños para la edad gestacional, SGA) o grandes para la edad gestacional (LGA) [17] tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedades metabólicas y sus complicaciones [18, 19].

Esta asociación entre el peso al nacer y enfermedades crónicas también demuestra el concepto de la programación metabólica antes mencionado. De hecho, la evidencia epidemiológica sobre la relación entre el crecimiento fetal anormal y enfermedades del adulto ha sido replicada en todo el mundo [20, 21]. Dicho concepto ilustra la importancia de la nutrición en el útero, y sugiere la inducción de marcas epigenéticas capaces de reprogramar la maquinaria metabólica de la descendencia. Un resumen de estos conceptos se grafica en la Figura 2.

FIGURA 2. PROGRAMACIÓN METABÓLICA FETAL.



IV. ¿LA METILACIÓN DEL ADN Y LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS PUEDEN CONECTAR AMBOS EXTREMOS DEL CRECIMIENTO FETAL ANORMAL CON LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA?

Para responder a esta cuestión, en nuestro laboratorio hemos examinado el estado de metilación del ADN de genes maestros que controlan tanto el número de copias del ADN mitocondrial –como el TFAM– o la función mitocondrial, la termogénesis adaptativa, el metabolismo de la glucosa y la oxidación de grasas en el músculo y el tejido adiposo, y la gluconeogénesis en el hígado –como el gen denominado PPARGC1A– o la adipogénesis y la señalización de la insulina, tales como el gen PPARG, en el cordón umbilical de recién nacidos entre los extremos de crecimiento anormal del feto, a saber SGA y LGA [22]. También evaluamos la relación entre el estado de metilación del promotor de estos genes y las características de las madres [22].

Curiosamente, observamos una correlación positiva entre la metilación de uno de estos genes, el PPARGC1A y el índice de masa corporal (IMC), lo que sugiere un posible papel de la metilación en la programación metabólica del feto [22]. Además, un aspecto novedoso de nuestros resultados es la evaluación de las marcas de la epigenética en el ADN del cordón umbilical, el cual es un vínculo crucial entre la madre y el feto durante el embarazo [22]. Interesantemente en un estudio reciente, la placenta fetal muestra un grado importante de zonas parcialmente metiladas a lo largo de todo el genoma, zonas potencialmente modificables y fuertemente asociadas a cambios de la expresión génica [23].

La evidencia que muestra que el entorno materno altera el crecimiento del feto también sugiere el concepto de “efecto parental” que se define como el efecto sobre el fenotipo de la descendencia, que es determinado por el genotipo o el medio ambiente de los padres [24]. El ejemplo más claro de este concepto es la influencia del ambiente materno en el desarrollo de la adiposidad del feto, lo que demuestra que las madres con bajo peso tienen más probabilidades de dar a luz a bebés de bajo peso y mujeres con sobrepeso son más propensas a dar a luz a bebés más grandes como nuestro grupo y otros han demostrado [25, 26]. En nuestro caso, observamos que el IMC pre-gestacional de la madre está asociado con el peso de sus hijos, y los bebés de bajo peso al nacer tenían madres delgadas (IMC: $21,4 \pm 0,7$) y los bebés grandes para la edad gestacional tenían madres con sobrepeso (IMC: $26,7 \pm 1,4$), en comparación con los bebés con peso adecuado para la edad gestacional (IMC: $23,0 \pm 0,7$, $p < 0,003$) [22]. Además, el peso de los recién nacidos se puede predecir a partir del peso de los hermanos anteriores [22].

En este punto debe destacarse que alteraciones del ADN mitocondrial y su asociación a metilación del promotor del PPARGC1A pudieron replicarse en adolescentes y adultos con SM [27 - 29].

V. ¿CÓMO OPERARÍAN LOS FACTORES EPIGENÉTICOS EN LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA FETAL?

Gran cantidad de datos epidemiológicos mostraron que el crecimiento intrauterino y las alteraciones metabólicas y los trastornos cardiovasculares del adulto, incluyendo la enfermedad coronaria, la DT2 y la resistencia a la insulina, están fuertemente asociadas [10, 20, 30, 31].

En realidad, la primera exploración de una conexión entre la supuesta influencia del medio ambiente en la vida temprana y el riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta fue hecha por David Barker y sus colegas, quienes siguieron a una cohorte de 499 hombres y mujeres nacidos en Preston durante 1935-43 y observaron que los adultos que mostraron cifras mayores la presión arterial fueron aquellos que habían sido bebés pequeños con placentas grandes [32, 33].

Barker y Hales también proporcionaron la primera hipótesis para responder a la pregunta de cómo el peso al nacer y las enfermedades crónicas del adulto están conectados. Para ello propusieron que los fetos, para adaptarse a un suministro deficiente de nutrientes durante la vida intrauterina, producen cambios de su fisiología y de su metabolismo y, en consecuencia, formularon la “hipótesis del fenotipo ahorrativo” [7, 8]. Este concepto ya había sido enunciado en 1962 por el genetista James Neel en la forma del genotipo ahorrativo (*thrifty genotype*) para explicar el desarrollo de DT2 [34].

Por lo tanto, la idea acerca de que las modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y las modificaciones covalentes de las histonas, que median fenómenos tales como impronta genómica –el mecanismo por el cual se inactiva uno de los alelos paternos expresándose sólo uno (el ejemplo extremo es la inactivación de regiones homólogas de uno de los cromosomas X en la mujer)– y la remodelación de la cromatina, surge como la explicación molecular más adecuada de la programación metabólica fetal.

VI. MEDIO AMBIENTE INTRAUTERINO Y PROGRAMACIÓN FETAL: LA DESNUTRICIÓN Y LA SOBRENUTRICIÓN: ¿COMPARTEN LAS MISMAS VÍAS BIOLÓGICAS?

Los primeros estudios epidemiológicos muestran que la desnutrición fetal durante la gestación se asoció con un aumento de la mortalidad debido a la enfermedad isquémica del corazón en la edad adulta y un mayor riesgo de padecer de enfermedades del grupo que el SM [31]. Curiosamente, un meta-análisis que incluyó catorce estudios y un total de 132.180 personas mostró que el bajo peso al nacer (<2.500 g) y también el alto peso al nacer (>4.000 g) se asociaron con un mayor riesgo de padecer DT2 en la adultez [10].

Sin embargo, si la programación fetal en un ambiente materno de obesidad involucra los mismos mecanismos que los de la desnutrición materna es aún desconocido.

Por lo tanto, nos preguntamos si los procesos biológicos y las vías de la enfermedad en estos dos ambientes opuestos fetales son similares o si, por el contrario, difieren significativamente. Para responder a esta pregunta, utilizamos herramientas bioinformáticas, tal como el recurso bioinformático ToppGene Suite (<http://toppgene.cchmc.org>, Cincinnati, OH EE.UU.). Curiosamente, el análisis mostró que las regiones del genoma asociadas con la restricción del crecimiento intrauterino se integraron en varias vías funcionales y procesos biológicos que difieren significativamente de las de aquellas reportadas para el crecimiento fetal en un ambiente de dieta materna alto en grasas [6].

Por ejemplo, los procesos biológicos relacionados con la restricción del crecimiento intrauterino están principalmente enriquecidos por mecanismos de transcripción de genes y de regulación de la cromatina y la estructura del ADN [6]. Por el contrario, la predicción de los procesos biológicos relacionados con un ambiente obesogénico materno durante el embarazo son principalmente asociados con mecanismos de control celular del metabolismo de la glucosa, los lípidos y lipoproteínas y la actividad hormonal [6].

El análisis también demostró un papel fundamental del hígado durante la programación fetal metabólica, lo que podría explicar la fuerte asociación entre la severidad de la enfermedad hígado graso no alcohólico y la aterosclerosis, como se ha demostrado recientemente [34 - 37].

En conclusión, parecería que la restricción del crecimiento intrauterino está más probablemente asociada con la inducción de cambios persistentes en la estructura tisular y la función principalmente regulada por factores de crecimiento. Por el contrario, un entorno propicio a la obesidad materna se asocia con mayor probabilidad reprogramación metabólica del metabolismo de la glucosa y de los lípidos y el riesgo futuro de la SM y la resistencia a la insulina [6].

VI.A. PROGRAMACIÓN FETAL DE LOS TEJIDOS METABÓLICAMENTE ACTIVOS

Como se mencionó antes, la hipótesis del fenotipo ahorrativo propuso que las adaptaciones del feto a la mala nutrición en el útero dan lugar a cambios permanentes en el metabolismo de la insulina y la glucosa [38].

Por lo tanto, es razonable especular que los tejidos metabólicamente activos, tales como el hígado, son participantes clave en la programación metabólica fetal [39 - 42]. A la inversa, se postula también que la programación metabólica fetal es regulada centralmente en el hipotálamo mediante la proopiomelanocortina (POMC) y el neuropéptido Y (NPY) genes, que son a su vez regulados por la leptina (LEP) controlando de este modo el balance energético y el apetito [43, 44].

Nos preguntamos cuán fuerte es la evidencia para cada teoría, por lo que hemos utilizado herramientas modernas de la bioinformática, tal como la biología de

sistemas, para responder a esta pregunta [6]. Curiosamente, hemos observado mediante esta herramienta que la “programación metabólica del hígado” implica grandes redes de genes y proteínas que incluyen, pero no se limitan, a las vías relacionadas con la insulina. Por ejemplo, factor inducible por hipoxia 1 (HIF1 α y HIF1 β , ARNT alias), receptores nucleares (NR1H2, hígado alias receptor X) y el transductor de señales y activador de la transcripción (STAT), son determinantes críticos de la susceptibilidad genética a la esteatosis hepática y la regulación de la función mitocondrial hepática [45 - 47], y SERPINE1 (el inhibidor del activador del plasminógeno o PAI1), involucrado en el riesgo cardiovascular y el SM [37, 48] integran nodos muy importantes.

Apoyando estas observaciones, nuestro grupo demostró que una alimentación materna rica en grasas durante el embarazo se asocia con un efecto de programación en la abundancia de ARNm del gen PPARGC1A en el hígado y predispone a la descendencia a desarrollar resistencia a la insulina y los fenotipos relacionados con el SM cuando son expuestas a una agresión metabólica en la vida posterior [39, 40]. Curiosamente, estos cambios fueron diferentes en las crías de distinto sexo, un dimorfismo sexual que debe ser más extensamente estudiado y que sugiere que la reprogramación metabólica afecta más a machos que a hembras [39, 40].

Al mismo tiempo, hemos demostrado que el “*imprinting* metabólico del hígado” estaría asociado al número de copias del ADN mitocondrial [39, 40]. En este punto debemos recordar que las mitocondrias son las únicas organelas de la célula que contienen ADN propio, esencial para su autoduplicación y que codifica para algunos genes esenciales de la cadena respiratoria, no posee recubrimiento de histonas ni capacidad de reparación.

Por otra parte, mediante la herramienta de simulación de datos bibliográficos y a través de una consulta “programación fetal” o “peso corporal del recién nacido” o “pequeño para la edad gestacional” o “SGA” o “grande para la edad gestacional” o “LGA”, e “hipotálamo”, se desplegaron 132 resúmenes/ponencias y se recuperaron 228 co-ocurrencias. El análisis de la interacción entre los términos mostró cuatro ejes centrales centrados en POMC leptina, IRS1 –sustrato del receptor de insulina 1–, PROP1 –posiblemente involucrado en la ontogénesis de gonadotrofina pituitaria– y SLC7A5, un transportador que participa en la captación celular de aminoácidos, en particular arginina, precursor del óxido nítrico (NO), un poderoso vasodilatador con otras múltiples funciones cardiovasculares y metabólicas. Dos resultados notables que se han encontrado también en la búsqueda de programación metabólica hepática son dignos de mención. Uno de ellos, el gen CLOCK, un regulador maestro de la función circadiana asociado con el SM en los seres humanos [49, 50]. El segundo resultado esta relacionado con el gen SLC7A5 y el círculo de genes con el que este interacciona. El mismo predijo la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) que nuestro grupo ha asociado con la hipertensión, la hipertensión relacionada con la obesidad y el control del peso corporal en roedores y en los seres humanos [51 - 55].

VII. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Hemos revisado los mecanismos epigenéticos mediante los cuales los cuales modificaciones covalentes de los componentes de la cromatina, principalmente el ADN y las histonas, podrían modular la programación metabólica fetal y de esta manera tener un papel crucial en la patogenia de las enfermedades crónicas del adulto.

Resulta importante en este punto destacar, que las marcas epigenéticas son potencialmente reversibles y plausibles de intervención médica. Este aspecto es relevante a la hora de intervenir sobre el cuidado de la salud materna en el período periconcepcional y durante el embarazo. Un ejemplo claro es la recomendación de aumentar la ingesta de ácido fólico durante el embarazo, que aunque mediante un mecanismo no del todo dilucidado, es efectivo para prevenir defectos del tubo neural en los recién nacidos. Otras intervenciones probadas en roedores con suplementos de otras vitaminas, minerales como el Zn y otros [12] deben ser investigadas más profundamente en humanos para probar sus efectos beneficiosos y la ausencia de efectos adversos. El último aspecto a considerar es si las investigaciones tienen que ser dirigidas a todo el genoma o a genes candidatos. La relación costo efectividad parece indicar que sería mejor orientarse a ciertos genes ya asociados a reprogramación fetal según fue mencionado y que fueron analizados recientemente de manera más exhaustiva [6]. Una aproximación similar utilizando Biología de Sistemas podría aplicarse a complicaciones particulares del embarazo como la diabetes gestacional o la pre-eclampsia.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 (37): 1595-1607 .
- [2] Sookoian S, Pirola CJ. Genetics of the cardiometabolic syndrome: new insights and therapeutic implications. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2007 (1): 37-47.
- [3] Sookoian S, Pirola CJ. Metabolic syndrome: from the genetics to the pathophysiology. *Curr. Hypertens. Rep.* 2011 (13): 149-57.
- [4] Turner BM. Cellular memory and the histone code. *Cell*. 2002 (111): 285-291 .
- [5] Patel MS, Srinivasan M. Metabolic programming: causes and consequences. *J. Biol. Chem.* 2002 (277): 1629-32.
- [6] Sookoian S, Gianotti TF, Burgueño AL, Pirola CJ. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach. *Pediatr. Res.* 2013 (73): 531-42.
- [7] Barker DJ. Intrauterine programming of adult disease. *Mol. Med. Today*. 1995 (1): 418-423.

- [8] Barker DJ. A new model for the origins of chronic disease. *Med. Health Care Philos.* 2001 (4): 31-5.
- [9] Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation.* 1996; (94): 3246-50.
- [10] Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2007 (165): 849-57.
- [11] Armitage JA, Kahn IY, Taylor PD, Nathanielsz PW, Poston L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals?. *J. Physiol.* 2004 (561): 355-77.
- [12] Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. *FASEB J.* 1998 (11): 949-57.
- [13] Heijmans BT, Tobi EW, Lumey LH, Slagboom PE. The epigenome: archive of the prenatal environment. *Epigenetics.* 2009 (4): 526- 31.
- [14] Heijmans BT, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Tobi EW, Lumey LH, Slagboom PE. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008 (105): 17046-9.
- [15] Tobi EW, Heijmans BT, Kremer D, Putter H, Deleamarre-van de Waal HA, Finken MJ, Wit JM, Slagboom PE. DNA methylation of IGF2, GNASAS, INSIGF and LEP and being born small for gestational age. *Epigenetics.* 2011 (6):171-6 .
- [16] Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum. Mol. Genet.* 2009 (18): 4046-53.
- [17] Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005 (115): e290-e296.
- [18] Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol. Cell Endocrinol.* 2001 (185): 93-8.
- [19] Roseboom TJ, van der Meulen JH, van Montfrans GA, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Maternal nutrition during gestation and blood pressure in later life. *J. Hypertens.* 2001 (19): 29-34.
- [20] Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ.* 1993 (307): 1519-24 .

- [21] Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet*. 1996 (348): 1269-73 .
- [22] Gemma C, Sookoian S, Alvariñas J, García SI, Quintana L, Kanevsky D, González CD, Pirola CJ. Maternal pregestational BMI is associated with methylation of the PPAR γ C1A promoter in newborns. *Obesity*. 2009 (17): 1032-9.
- [23] Schroeder DI, Blair JD, Lott P, Yu HO, Hong D, Crary F, Ashwood P, Walker C, Korf I, Robinson WP, LaSalle JM. The human placenta methylome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013 (110): 6037-42.
- [24] N. A. Youngson and E. Whitelaw. Transgenerational epigenetic effects. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2008 (9): 233-57.
- [25] Gemma C, Sookoian S, Alvariñas J, García SI, Quintana L, Kanevsky D, González CD, Pirola CJ. Mitochondrial DNA depletion in small- and large-for-gestational-age newborns. *Obesity*. 2006 (14): 2193-9.
- [26] Knight B, Shields BM, Turner M, Powell RJ, Yajnik CS, Hattersley AT. Evidence of genetic regulation of fetal longitudinal growth. *Early Hum. Dev.* 2005 (81): 823-31.
- [27] Gemma C, Sookoian S, Dieuzeide G, García SI, Gianotti TF, González CD, Pirola CJ. Methylation of TFAM gene promoter in peripheral white blood cells is associated with insulin resistance in adolescents. *Mol. Genet Metab.* 2010 (100): 83-7.
- [28] Gianotti TF, Sookoian S, Dieuzeide G, García SI, Gemma C, González CD, Pirola CJ. A Decreased Mitochondrial DNA Content Is Related to Insulin Resistance in Adolescents. *Obesity*. 2008 (16): 1591-5.
- [29] Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, Burgueño AL, Fernández Gianotti T, Castaño GO, Pirola CJ. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha promoter. *Hepatology*. 2010 (52): 1992-2000.
- [30] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*. 1996. (94): 3246-50.
- [31] Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999 (319): 1403-7.
- [32] Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990 (301): 259-62.
- [33] Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993 (341): 938-41.

- [34] Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Rosselli MS, Gianotti TF, Mallardi P, Martino JS, Pirola CJ. Circulating levels and hepatic expression of molecular mediators of atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2010 (209): 585-91.
- [35] Sookoian S, Castano GO, Pirola CJ. Cardiovascular phenotype of nonalcoholic fatty liver disease: hanging the paradigm about the role of distant toxic fat accumulation on vascular disease. *Hepatology*. 2012 (56): 1185-6.
- [36] Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J. Hepatol*. 2008 (49): 600-7.
- [37] Sookoian S, Pirola CJ. Targeting the renin-angiotensin system: potential beneficial effects of the angiotensin II receptor blockers in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011 (54): 2276-7.
- [38] Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br. Med. Bull.* 2001 (60): 5-20.
- [39] Burgueño AL, Cabrerizo R, Gonzales Mansilla N, Sookoian S, Pirola CJ. Maternal high-fat intake during pregnancy programs metabolic-syndrome-related phenotypes through liver mitochondrial DNA copy number and transcriptional activity of liver PPARGC1A. *J. Nutr. Biochem*. 2012 (24): 6-13.
- [40] Burgueño AL, Carabelli J, Sookoian S, Pirola CJ. The impact of maternal high-fat feeding on liver and abdominal fat accumulation in adult offspring under a long-term high-fat diet. *Hepatology*. 2010 (51): 2234-5.
- [41] Camm EJ, Martin-Gronert MS, Wright NL, Hansell JA, Ozanne SE, Giussani DA. Prenatal hypoxia independent of undernutrition promotes molecular markers of insulin resistance in adult offspring. *FASEB J*. 2011 (25): 420-7.
- [42] George LA, Zhang L, Tuersunjiang N, Ma Y, Long NM, Uthlaut AB, Smith DT, Nathanielsz PW, Ford SP. Early maternal undernutrition programs increased feed intake, altered glucose metabolism and insulin secretion, and liver function in aged female offspring. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol*. 2012 (302): R795-R804.
- [43] Begum G, Stevens A, Smith EB, Connor K, Challis JR, Bloomfield F, White A. Epigenetic changes in fetal hypothalamic energy regulating pathways are associated with maternal undernutrition and twinning. *FASEB J*. 2012 (26): 1694-703.
- [44] Chen H, Simar D, Lambert K, Mercier J, Morris MJ. Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism. *Endocrinology*. 2008 (149): 5348-56.
- [45] Burgueño AL, Gianotti TF, Mansilla NG, Pirola CJ, Sookoian S. Cardiovascular disease is associated with high fat diet-induced liver damage and upregulation of hepatic expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in a rat model. *Clin. Sci. (Lond)*. 2013 (124): 53-63

[46] Carabelli J, Burgueño AL, Rosselli MS, Gianotti TF, Lago NR, Pirola CJ, Sookoian S. High fat diet-induced liver steatosis promotes an increase in liver mitochondrial biogenesis in response to hypoxia. *J. Cell Mol. Med.* 2011 (15): 1329-38.

[47] Sookoian S, Castaño G, Gianotti TF, Gemma C, Rosselli MS, Pirola CJ. Genetic variants in STAT3 are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Cytokine.* 2008 (44): 201-6.

[48] Rosselli MS, Burgueño AL, Carabelli J, Schuman M, Pirola CJ, Sookoian S. Losartan reduces liver expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in a high fat-induced rat nonalcoholic fatty liver disease model. *Atherosclerosis.* 2009 (206): 119-26.

[49] Sookoian S, Castaño G, Gemma C, Gianotti TF, Pirola CJ. Common genetic variations in CLOCK transcription factor are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2007 (13): 4242-8.

[50] Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueño A, Castaño G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008 (87): 1606-15.

[51] Burgueño AL, Landa MS, Schuman ML, Alvarez AL, Carabelli J, García SI, Pirola CJ. Association between diencephalic thyroliberin and arterial blood pressure in agouti-yellow and ob/ob mice may be mediated by leptin. *Metabolism.* 2007 (56): 1439-43.

[52] García SI, Landa MS, Porto PI, Alvarez AL, Schuman M, Finkielman S, Pirola CJ. Thyrotropin-releasing hormone decreases leptin and mediates the leptin-induced pressor effect. *Hypertension.* 2002 (39): 491-5.

[53] García SI, Porto PI, Alvarez AL, Martinez VN, Shaurli D, Finkielman S, Pirola CJ. Central overexpression of the TRH precursor gene induces hypertension in rats: antisense reversal. *Hypertension.* 1997 (30): 759-66.

[54] Landa MS, García SI, Schuman ML, Alvarez AL, Finkielman S, Pirola CJ. 

Thyrotropin-releasing hormone precursor gene knocking down impedes melanocortin-induced hypertension in rats. *Hypertension.* 2008 (52): e8.

[55] Landa MS, García SI, Schuman ML, Burgueño A, Alvarez AL, Saravia FE, Gemma C, Pirola CJ. Knocking down the diencephalic thyrotropin-releasing hormone precursor gene normalizes obesity-induced hypertension in the rat. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab.* 2007 (292): E1388-E1394.