



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina
Grado en Nutrición Humana y Dietética

Trabajo de Fin de Grado

**EPIGENÉTICA: CONECTANDO
NUTRICIÓN CON PROGRAMACIÓN
FETAL**

Curso 2022-2023
Autora: Elisa Sánchez Zurita
Tutora: Lucía Citores González

Índice

Índice de figuras.....	6
Resumen.....	7
Palabras clave.....	7
Abstract.....	8
Key words.....	8
Abreviaturas.....	9
1- Justificación.....	11
2- Objetivos.....	11
3- Metodología.....	11
4- Desarrollo.....	12
4.1-Introducción.....	12
4.1.1- Mecanismos epigenéticos.....	13
4.1.1.1- Modificación covalente de histonas.....	14
4.1.1.1.1- Metilación y acetilación.....	15
4.1.1.1.2- Ubiquitinación.....	15
4.1.1.2- Metilación del DNA.....	15
4.1.1.2.1- Mecanismo.....	16
4.1.1.2.2- Metilación durante el desarrollo.....	16
4.1.1.3- RNA de interferencia.....	18
4.1.1.3.1- MicroRNA.....	18
4.1.1.3.2- Pequeños RNA de interferencia.....	18
4.1.1.3.3- RNA asociados a Piwi.....	19
4.1.2- Nutrición y epigenética.....	19
4.1.2.1- Metabolismo de 1-Carbono.....	22

4.2 Resultados y discusión.....	24
4.2.1- Malnutrición materna.....	24
4.2.1.1- Subnutrición materna.....	25
4.2.1.2- Sobrenutrición materna.....	26
4.2.2- Malnutrición paterna.....	27
4.2.2.1- Subnutrición paterna.....	27
4.2.2.2- Sobrenutrición paterna.....	28
4.2.3- Nutrientes en la dieta materna.....	28
4.2.3.1- Suplementación periconcepcional y durante el embarazo.....	29
4.2.3.2- Carbohidratos.....	29
4.2.3.3- Proteínas.....	30
4.2.3.4- Grasas.....	30
4.2.3.5- Micronutrientes.....	32
4.2.3.5.1- Nutrientes relacionados con el metabolismo de 1-Carbono.....	32
4.2.3.5.1.1- Ácido fólico.....	33
4.2.3.5.1.1.1 Suplementación con ácido fólico.....	33
4.2.3.5.1.2- Vitamina B12.....	34
4.2.3.5.1.3- Colina y betaína.....	34
4.2.3.5.1.4- Metionina.....	35
4.2.3.5.1.5- Otros nutrientes del metabolismo 1-Carbono.....	35
4.2.3.5.2- Vitamina D.....	35
4.2.3.5.2.1- Suplementación con vitamina D.....	36
4.2.3.5.3- Vitamina C.....	36
4.2.3.6- Fibra.....	36
4.2.3.7- Compuestos bioactivos.....	36
4.2.4- Nutrición neonatal.....	37

4.2.5- Nutrición en la infancia temprana.....	38
5- Conclusiones.....	38
6- Bibliografía.....	39
Anexo I.....	44

Índice de figuras

Figura 1. Estructura del DNA junto con modificaciones epigenéticas.....	14
Figura 2. Fluctuación en la metilación del DNA en las diferentes etapas del desarrollo embrionario.....	17
Figura 3. Mecanismo de acción de los RNA de interferencia.....	18
Figura 4. Modelo de la programación epigenética según la Hipótesis de los Orígenes en el Desarrollo de la Salud y la Enfermedad.....	21
Figura 5. Metabolismo de 1-Carbono.....	23
Figura 6. Mecanismo hipotético sobre cómo la nutrición afecta a los cambios epigenéticos.....	24
Figura 7. Gráfico de selección de artículos según los criterios de inclusión y exclusión.....	44

Resumen

Diversos estudios han puesto de manifiesto la relación que existe entre el estado nutricional de los progenitores y su alimentación con el desenlace del embarazo, las consecuencias en el recién nacido y con la probabilidad de enfermedades futuras. Dado que el establecimiento del epigenotipo durante la embriogénesis es un proceso sensible a las condiciones ambientales, la regulación epigenética de la expresión génica puede funcionar como un vínculo entre la nutrición prenatal, la expresión génica y la salud. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica que permita aunar la evidencia de cómo la alimentación de los padres es capaz de modificar la epigenética del feto y cómo esto repercute en su salud presente y futura.

Los estudios incluidos en esta revisión mayoritariamente utilizan la metilación del DNA como marcador epigenético e indican que la nutrición de los padres y su estado nutricional influye en la metilación del DNA de genes implicados en programación fetal, en la placenta y en la descendencia. Por tanto, hay indicios de que la dieta durante el embarazo es importante para reducir el riesgo de diabetes, obesidad, afecciones inflamatorias y otras, mediante mecanismos epigenéticos. Sin embargo, la evidencia es débil ya que los estudios son heterogéneos y difíciles de comparar y muestran resultados variables. Es por tanto importante realizar estudios más amplios y bien diseñados para determinar los marcadores epigenéticos fetales que se ven afectados por la dieta y así poder prevenir enfermedades. En este contexto, la figura del dietista-nutricionista es fundamental durante el periodo de gestación para la prevención de enfermedades en el feto y a la hora de realizar intervenciones nutricionales en caso de ser necesario.

Palabras clave

Epigenética, programación fetal, enfermedad crónica, Hipótesis de los Orígenes en el Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD), nutrición materna y nutrición paterna, intervención nutricional.

Abstract

Several studies have shown the relationship between the nutritional status of the parents and their diet with the outcome of pregnancy, the consequences in the newborn and with the probability of future diseases. Since the establishment of the epigenotype during embryogenesis is a process sensitive to environmental conditions, epigenetic regulation of gene expression may function as a link between prenatal nutrition, gene expression and health. The aim of this work is to carry out a literature review to bring together the evidence of how parental nutrition is able to modify fetal epigenetics and how this has an impact on the present and future health of the fetus.

The studies included in this review mostly use DNA methylation as an epigenetic marker and indicate that parental nutrition and nutritional status influence DNA methylation of genes involved in fetal programming, in the placenta and in the offspring. Thus, there are indications that diet during pregnancy is important in reducing the risk of diabetes, obesity, inflammatory and other conditions through epigenetic mechanisms. However, the evidence is weak as the studies are heterogeneous and difficult to compare and show variable results. It is therefore important to conduct larger, well-designed studies to determine the fetal epigenetic markers that are affected by maternal diet in order to prevent disease. In this context, the figure of the dietitian and nutritionist is fundamental during the gestational period for the prevention of fetal diseases and for nutritional interventions if necessary.

Keywords

Epigenetics, fetal programming, chronic disease, Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis (DOHaD), maternal nutrition and paternal nutrition, nutritional intervention.

Abreviaturas

ALA: Ácido Alfa Linolénico	IGFBP3: Proteína 3 de Unión al Factor de Crecimiento Similar a la Insulina
ALADINO: Estudio sobre Alimentación Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España	IL: Interleukina
APOC1: Apolipoproteína C1	IMC: Índice de Masa Corporal
BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro	INE: Instituto Nacional de Estadística
DHA: Ácido Docosahexaenoico	LINE-1: Long Interspersed Nuclear Elements
DMR: Regiones Diferentemente Metiladas	LXR: Liver X Receptor
DNA: Ácido Desoxirribonucleico	MCHR1: Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1
DNMT: DNA Metil Transferasa	MECP2: Metil CpG Binding Protein 2
DOHaD: Hipótesis de los Orígenes en el Desarrollo de la Salud y la Enfermedad	MEG-3: Maternally Expressed 3
EARNEST: Early Nutrition Programming Project	miRNA: microRNA
EPA: Ácido Eicosapentaenoico	MOR: Receptor Opiode Mu
FYN: Tyrosine Protein Kinase	mRNA: RNA mensajero
GLUT1: Transportador de Glucosa 1	NAD: Nicotinamida Adenina Dinucleótido
GR: Receptor de Glucocorticoides	OMS: Organización Mundial de la Salud
GRB10: Growth Factor Receptor-Bound Protein 10	ORP: Oxysterol Binding Protein
HAT: Histona Acetiltransferasa	PAX-8: Paired Box Gene 8
HDAC: Histona Desacetilasa	PEG: Paternally Expressed Gene
HSD2: Hydroxyacyl-Thioester Dehydratase Type 2	PIM-3: Serine/Threonine Kinase
H19: H19 Imprinted Maternally Expressed Transcript	piRNA: RNA asociados a piwi
IFN: Interferón	POHaD: Orígenes Paternos en la Salud y la Enfermedad
IGF: Factor de Crecimiento Similar a la Insulina	POMC: Proopiomelanocortina
RNAi: RNA de interferencia	PPAR: Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales
	PRDM9: PR Domain Zinc Finger Protein 9
	RNA: Ácido Ribonucleico

RXRA: Receptor X Retinoide Alfa

SAM: S-Adenosilmetionina

siRNA: pequeños RNA de interferencia

SIRT: Sirtuina Desacetilasa dependiente de NAD.

SLITRK1: NTRK-Like Family Member 1

SREBP: Sterol Regulatory Element Binding Protein

TAOK3: Serine/Threonine-Protein Kinase

TET: Ten Eleven Translocation

TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar

VTRNA2-1: Vault RNA 2

WNT2: Contracción de Wingless e Int

ZFP57: Zinc Finger Protein 57 Homolog

1-C: 1-Carbono

5-MTHF: 5-metilhidrafolato

5,10-MTHF: 5,10-metilenetetrahidrofolato

1- Justificación

Según la OMS, la prevalencia del sobrepeso y la obesidad ha aumentado de forma espectacular, triplicándose desde 1975 hasta 2016. Según los datos del INE, en 2020 la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos es del 46,1% en mujeres y del 60,4% en hombres. Según el estudio ALADINO, realizado en niños de entre 6 y 9 años en 2019 la prevalencia de sobrepeso y obesidad es del 40,6%. El padecimiento de esta condición está relacionado con la incidencia de varias enfermedades crónicas no transmisibles o del síndrome metabólico. Otros estudios indican que para 2030, las tasas de sobrepeso y obesidad podrían llegar al 85% en mujeres y al 89% en hombres, resultando en un posible aumento de varios tipos de cánceres en un 61%, de enfermedades cardiovasculares en un 97% y de diabetes tipo 2 en un 21% (1).

Los datos experimentales indican que la nutrición en el embarazo puede producir cambios epigenéticos que produzcan un aumento de la probabilidad de padecer obesidad y enfermedades cardiometabólicas. De hecho, este aumento no se puede explicar por mecanismos genéticos, ya que estos cambios son más lentos que los epigenéticos (2,3).

El papel del dietista-nutricionista en este ámbito es clave ya que estas modificaciones se pueden prevenir con una nutrición parental adecuada. En caso de haberse dado la exposición, puede ser una posible diana terapéutica ya que estos cambios se pueden modificar durante la gestación, durante la infancia y a lo largo del resto de la vida (4).

La importancia de la dieta materna durante el periodo preconcepcional y durante la gestación como una estrategia de promoción de la salud se pone de manifiesto con el desarrollo de varios proyectos europeos que investigan las consecuencias de la nutrición prenatal y temprana. Por ejemplo, el proyecto Early Nutrition Programming Project (EARNEST), estudia el efecto de la programación fetal en enfermedades que se producen más tarde (obesidad, diabetes, algunos cánceres, enfermedades cardiovasculares...), el establecimiento de los periodos críticos, los mecanismos por los que se produce y diseña estrategias para prevenir y tratar programaciones perjudiciales. Otro proyecto es NUTRIX que trata de estudiar el efecto en el desarrollo temprano de deficiencias de nutrientes (5).

2- Objetivos

El objetivo principal de este TFG es realizar una revisión bibliográfica para recopilar las evidencias actuales sobre la relación entre nutrición y programación fetal mediada por mecanismos epigenéticos en humanos.

Objetivos específicos

- Describir los principales mecanismos epigenéticos
- Conocer los procesos de metilación del DNA durante el desarrollo
- Conocer el significado de programación fetal
- Revisar la información sobre la relación entre nutrición y epigenética
- Proporcionar información sobre la relación entre nutrición, programación fetal y epigenética
- Conocer la posibilidad de realizar intervenciones nutricionales en la primera etapa de la vida

3- Metodología

Se ha realizado la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, y Cochrane. Para realizar la búsqueda se han utilizado los siguientes términos MeSH: “genomic imprinting”, “epigenomic”, “diet”, “nutritional status” y “dna methylation”; y los siguientes

términos no MeSH: “nutrition”, “epigenetic”, “offspring” y “fetal programming”. Los términos se han combinado de la siguiente forma: [“epigenomic” [mh]], “genomic imprinting” [mh], “dna methylation” [mh], “epigenetic”, “fetal programming”] AND [“diet” [mh], nutritional status” [mh], “offspring”, “nutrition”].

Los criterios de inclusión que se han usado son:

- Estudios de los últimos 5 años (2018)
- Ensayos clínicos aleatorizados, revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis
- Que dicho estudio trate de la programación fetal y de nutrición
- Escritos en español o inglés

Los criterios de exclusión que se han usado son:

- Estudios realizados en animales
- Estudios in vitro

Se han seleccionado 147 artículos tras filtrar por los criterios de inclusión y de exclusión y la lectura del título. Tras la lectura del resumen se han seleccionado 63 artículos. Tras su lectura completa, finalmente, se han seleccionado 43 artículos. También se han utilizado 3 libros.

La figura 6 que representa la selección se encuentra en el Anexo 1.

4- Desarrollo

4.1 - Introducción

El genoma contenido en una célula humana se encuentra en 23 pares de cromosomas. En los 3000 Mb del DNA humano hay aproximadamente 23000 genes. Este DNA se encuentra empaquetado en forma de cromatina, un complejo formado por el DNA y un conjunto de proteínas. La estructura de la cromatina al considerar el genoma completo es bastante compleja y, por tanto, la regulación de los genes requiere de la manipulación de la estructura de la cromatina. Esto hace que para una determinada célula algunos genes y sus regiones reguladoras asociadas sean relativamente accesibles tanto para la transcripción como para la regulación, mientras que otros estén densamente empaquetados y por tanto se encuentren inactivos.

Además, la generación de los distintos tipos celulares que forman un organismo, que contienen las mismas secuencias de DNA, depende de que se activen los genes adecuados en las células correctas en el momento adecuado durante el periodo de desarrollo. Por tanto, la existencia de tipos celulares estables se debe a diferencias en el epigenoma, diferencias en la estructura de la cromatina y a modificaciones covalentes en el DNA, no en la propia secuencia del DNA (6).

El término “epigenética” se refiere a todos los cambios heredables en la expresión génica que se producen sin que haya un cambio en la secuencia del DNA. Estos cambios se producen a través de la metilación del DNA, la modificación de histonas y los RNAs no codificantes (7).

Estas marcas epigenéticas que activan o reprimen la expresión de genes también se ven influidas por el estilo de vida y por factores ambientales. Los hábitos y el entorno tienen un impacto sobre el epigenoma y por tanto sobre la salud. Un buen ejemplo que ilustra este impacto es el de los gemelos idénticos que comparten el mismo genoma. Durante los primeros años de vida, también son epigenéticamente indistinguibles. Sin embargo, en gemelos de más edad, las diferencias epigenéticas se acrecientan

variando el fenotipo. Por tanto, esas diferencias serán debidas al ambiente, no a la genética.

Hay evidencia de que los factores ambientales como por ejemplo la dieta, el tabaco, la actividad física, el estrés, el consumo de drogas, la exposición a carcinógenos, etc. (8), a los que un ser humano está expuesto en los primeros años de su vida están asociados con la salud y la susceptibilidad a la enfermedad en la edad adulta. El feto es sensible a los factores ambientales, ya que adaptarse a estos cambios en el ambiente intrauterino asumiendo que previsiblemente se seguirán dando en el ambiente postnatal es una oportunidad de supervivencia. (4,8,9). Esto se denomina programación fetal y lleva a una respuesta adaptativa diferente, y, por lo tanto, a un fenotipo adulto distinto (4). Estas modificaciones son transmisibles por mitosis, produciendo una ventaja evolutiva pero también pueden aumentar el riesgo de enfermedades en la edad adulta si el ambiente postnatal es diferente al de la programación fetal. Se cree que uno de los mecanismos que media esta adaptación, es la epigenética.

La Hipótesis de los Orígenes en el Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD), también llamada hipótesis de Barker (10), se originó en los años 80 a partir de pruebas epidemiológicas y demostraba una clara relación inversa entre el peso del recién nacido y la muerte por enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. (9,11,12). Esta hipótesis sugiere que una programación fetal anormal en el útero como respuesta a la desnutrición puede producir enfermedades crónicas en la etapa adulta (12). Esta teoría se está ampliando también al periodo de lactancia y a los primeros dos años de vida (9,13). Recientemente se ha acuñado también el término de Orígenes Paternos en el desarrollo de la Salud y la Enfermedad (POHaD), que da importancia a la repercusión que tiene la salud del padre en la etapa preconcepcional y su herencia en la salud del niño. En el caso del padre, la información derivada de la exposición ambiental se pasa a la siguiente generación a través de los gametos, en su epigenoma.

La información epigenética es capaz de transmitirse de células madres a hijas por mitosis a través de la "herencia epigenética". Además, se cree que puede pasar a las siguientes generaciones, llamándose herencia epigenética intergeneracional y transgeneracional, según el número de generaciones que pueda afectar. Sólo se considera herencia si esta información persiste en las siguientes generaciones a pesar de la ausencia del ambiente que lo provocó. La herencia intergeneracional y transgeneracional se considera de forma diferente según el sexo del progenitor:

- En el caso de la madre, el ambiente produce cambios epigenéticos en el feto que está gestando (F1) y no se considera herencia, sino programación fetal. Por lo tanto, se considera herencia intergeneracional al feto del F1 que mantiene el cambio epigenético (F2); y herencia transgeneracional a partir del hijo de F2 (F3).
- En el caso del padre se considera herencia intergeneracional en el caso de F1 y herencia transgeneracional si el cambio persiste a partir de F2 (13).

4.1.1 - Mecanismos epigenéticos

En el núcleo, el DNA existe como un complejo nucleoproteico denominado cromatina. La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma, que consta de 200 pb de DNA que envuelven ocho proteínas histonas compuestas por dos copias de H2A, H2B, H3 y H4. La histona H1 se une, en parte, al DNA que conecta los nucleosomas (Figura 1). Las histonas tienen un marcado carácter básico ya que una cuarta parte de los residuos de cada histona es arginina o lisina. Estos aminoácidos tienen carga positiva e interaccionan fuertemente con el DNA cargado negativamente.

En base a la diferente condensación del DNA, la cromatina se puede dividir en dos principales grupos:

- **Eucromatina:** Regiones de cromatina en las cuales los genes se pueden expresar ya que el DNA está parcialmente descondensado.
- **Heterocromatina:** son aquellas regiones de la cromatina que están más condensadas y contienen genes inactivos.

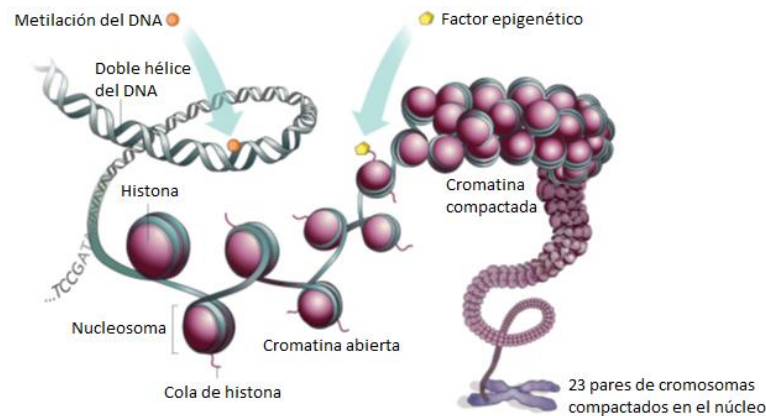


Figura 1: Estructura del DNA junto con modificaciones epigenéticas. Modificado de (14).

La epigenética modula y regula la expresión génica a través de diversas "marcas" epigenómicas. Estas marcas son compuestos químicos unidos covalentemente al DNA o a las proteínas histonas y reconocidos por enzimas que establecen o eliminan la marca específica. Estas marcas cambian la conformación espacial de la cromatina: o bien la compactan, impidiendo así la unión de los factores de transcripción al DNA, o bien la abren, permitiendo la unión de los factores de transcripción activando la expresión de esos genes.

La remodelación de la cromatina se lleva a cabo fundamentalmente mediante la metilación del DNA, la modificación covalente de las histonas y la incorporación de variantes de histonas (Figura 1) (15).

4.1.1.1 - Modificación covalente de histonas

La relación entre las diferentes modificaciones de histonas y su papel a la hora de controlar la expresión de los genes se denomina "el código de histonas". Las modificaciones de las histonas se dan de forma que se producen conjuntos coordinados. De hecho, se sabe que muchas combinaciones tienen un significado concreto para la célula ya que son determinantes a la hora de cuándo y cómo se expresan los genes. Las histonas poseen un dominio amino terminal rico en lisinas y argininas que se encuentra generalmente en el exterior del nucleosoma (6). Estas colas de las histonas se mono-/di-/tri-metilan en los residuos de lisina y arginina, se acetilan las lisinas, se fosforilan en residuos de serina y treonina en el grupo hidroxilo (introduciendo dos cargas negativas), se conjugan con ubiquitina o se pueden sumoilar (15,16). Una única histona no presenta todas las modificaciones covalentes, pero en un mismo nucleosoma se pueden dar varias a la vez. Estas modificaciones serían reconocidas por enzimas que modifican la estructura de la cromatina. Hay modificaciones asociadas con la activación transcripcional que serían reconocidas por enzimas que hacen que la cromatina sea más accesible a la maquinaria de transcripción. (16). Estas modificaciones son reversibles ya que en estas reacciones hay enzimas que producen la modificación y otra que lo revierte, haciéndolo dinámico. (6,15).

4.1.1.1.1 - Metilación y acetilación

En concreto la metilación y la acetilación de las histonas están involucradas en los procesos de activación de la cromatina (11,15). La transferencia de grupos acetilo a las lisinas de las colas, la lleva a cabo la enzima histona acetiltransferasa (HAT). Esta acetilación de los residuos de lisina elimina su carga positiva y por lo tanto disminuye su afinidad por el DNA (carga negativa) y desestabiliza la estructura de la cromatina ya que al neutralizar su carga positiva también deja de interactuar con las zonas negativas de histonas vecinas (6,16).

Para revertir este proceso una vez que no se necesita expresar más ese gen se desacetila gracias a la histona desacetilasa (HDAC) que silencia los genes.

Sin embargo, el resultado más relevante de las histonas modificadas es la capacidad de atraer proteínas específicas hacia la cromatina permitiendo la expansión de la heterocromatina (6,15,16). Gracias a ello, se mantiene el patrón de la heterocromatina en las células hijas (en la replicación del DNA las histonas modificadas se reparten entre la célula madre y la hija), siendo esto una herencia epigenética (16).

4.1.1.1.2 - Ubiquitinación

En la ubiquitinación, se añade en la lisina de las colas carboxi-terminales de las histonas H2A y H2B una molécula de ubiquitina. Esto marca la proteína a la que se ha unido para que sea degradada.

Con todo esto se busca que los genes que se quieren expresar estén más accesibles y marcarlos químicamente para facilitar la unión y la actividad de los factores de transcripción que regulan la expresión génica.

Los complejos remodeladores de la cromatina en colaboración con chaperonas pueden sustituir las histonas por variantes. Algunos ejemplos de aparición de variantes de histonas son variantes de H3 como H3.3 o variantes de H2A como H2AZ (que permite que el DNA esté menos compacto).

Estas modificaciones se mantienen durante la meiosis y mitosis, a pesar de que hayan desaparecido las proteínas reguladoras de genes que indujeron el cambio, por lo tanto, esta información puede ser transmitida (6,15).

4.1.1.2 - Metilación del DNA

Además del empaquetamiento del DNA con histonas, el grado de metilación del DNA proporciona otro mecanismo para inhibir la expresión de ciertos genes.

La metilación en el DNA de los mamíferos se da en la posición 5 del anillo de pirimidina de la citosina transformándose en 5-metilcitosina (15). Esta metilación suele ocurrir en las zonas del DNA donde las citosinas están seguidas de guanina llamadas zonas CpG (11). Las zonas ricas en CpG no metiladas agrupadas se denominan islas CpG y se encuentran en el extremo 5' y en las regiones promotoras de los genes. La metilación de las islas CpG reprime la transcripción génica y regula la expresión génica. En las células humanas, la mayoría de las islas CpG no promotoras están hipermetiladas, lo que está relacionado con la represión transcripcional, mientras que las islas CpG que se encuentran en las regiones promotoras de genes activos están desmetiladas.

La metilación del DNA tiene un papel fundamental durante el desarrollo del feto ya que establece y mantiene la expresión específica de genes según el tipo de célula (17). La metilación del DNA se mantiene y propaga a las células hijas cuando se dividen.

4.1.1.2.1 - Mecanismo

La metilación del DNA está catalizada por una serie de enzimas llamadas DNA metiltransferasas. La DNMT3a y DNMT3b son DNA metiltransferasas que catalizan la adquisición de novo de los patrones de metilación, particularmente durante la embriogénesis. La metilación del DNA es indispensable para el correcto desarrollo embrionario (16).

Las islas CpGs de las zonas promotoras en las que las citosinas no están metiladas se encuentran activas ya que tienen una menor afinidad por el octámero de histonas permitiendo que la RNA Polimerasa II inicie la transcripción. La metilación de las zonas promotoras en islas CpGs disminuye la expresión de esos genes ya que se asocian con enzimas desacetilasas y complejos represores remodeladores de la cromatina provocando que se condense la cromatina (16).

Cuando el promotor de una isla CpG ha sido metilado por DNMT3a o b, esta metilación se transmite a las células hijas gracias a la DNA metiltransferasa 1 (DNMT1) que sigue metilando ese promotor permaneciendo reprimido en todas las células hijas posteriores incluso después de que el estímulo inicial haya cesado (16).

Estas metilasas utilizan como donador de metilo la S-Adenosilmetionina (SAM), que es el donador universal de metilo (7,15). Se produce en la ruta de 1-Carbono (1-C), en la que se necesitan nutrientes donadores de grupos metilo como la vitamina B9 (folato), betaína, metionina y serina, así como los cofactores de esta ruta como la vitamina B2, la vitamina B6 y la vitamina B12 (17) (Figura 5).

El proceso de desmetilación del DNA parece estar mediado por un mecanismo activo en el que intervienen una familia de enzimas denominadas Ten-Eleven-Translocation (TET1, TET2 y TET3) (18).

4.1.1.2.2 - Metilación durante el desarrollo

La reprogramación epigenética de la metilación del DNA tiene lugar durante el crecimiento y el desarrollo fetal (Figura 2). Anterior a la fertilización el óvulo y el espermatozoide tienen el patrón de metilación materno y paterno respectivamente (9). Esta metilación sufre 2 grandes remodelaciones. La primera ocurre después de la fecundación, antes de que se produzca la implantación, en la que se produce una desmetilación del DNA del cigoto por la enzima TET 1-3. La desmetilación ocurre de forma diferente según el gameto. En el espermatozoide, la desmetilación se produce rápidamente, sin embargo, en el óvulo sigue un patrón más gradual. Se desmetilan hasta la primera etapa del blastocisto (en esta etapa el DNA paterno tiene unos mayores niveles de desmetilación que el materno) (Figura 2). Una vez finalizado este proceso toda aquella metilación remanente se mantendrá en las próximas divisiones mitóticas y además comienza la metilación de novo en las células somáticas gracias a las enzimas DNA metiltransferasas (DNMT3a, DNMT3b, DNMT3L) (9,14). La metilación del DNA interviene en la diferenciación celular a través de patrones de metilación tejido-específica que se producen gracias a la enzima metiltransferasa (DNMT1). Ahí produce unos nuevos patrones de metilación produciéndose diferenciación especializándose en tejidos y órganos. Estas metilaciones se mantienen durante la mitosis celular (19). Esto permite mantener la especialización a pesar de que todas las células en el organismo contienen el mismo DNA.

La segunda remodelación se produce durante la formación de la línea germinal. A diferencia de las células somáticas que ya se mantienen estables, las células primordiales germinales (PGCs), que son las células precursoras embrionarias de los gametos, óvulos o espermatozoides, sufren una nueva desmetilación en etapas

tempranas del desarrollo. Tras este periodo de desmetilación continúan desmetilados cierto tiempo hasta que se vuelven a metilar de novo. En el caso de los óvulos esto se produce tras el nacimiento, mientras que en los espermatozoides se produce en la etapa tardía del embarazo (Figura 2). El grado de metilación del óvulo y el espermatozoide sigue aumentando hasta la fecundación (el espermatozoide alcanza un mayor grado de metilación que el óvulo) (14).

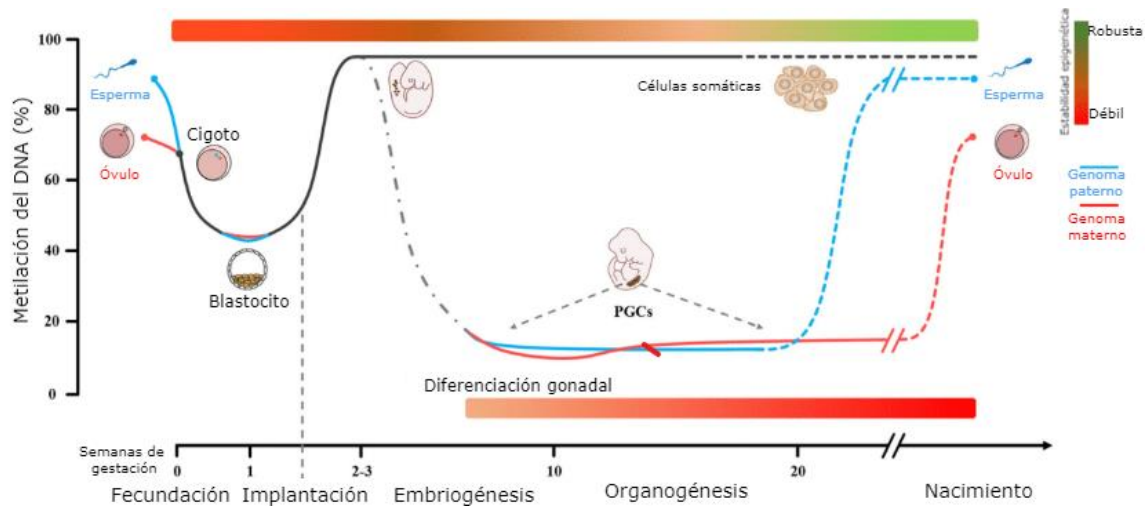


Figura 2: Fluctuación en la metilación del DNA en las diferentes etapas del desarrollo embrionario. Modificado de (14).

Hay una serie de genes autosómicos denominados genes improntados, en los cuales sólo uno de los alelos de los padres se expresa, esto se debe a diferencias en las marcas epigenéticas. Se conocen aproximadamente 100 genes improntados y muchos de estos genes están asociados al desarrollo y al crecimiento fetal (9,19,20). Los genes improntados son especialmente sensibles a las señales ambientales. Como sólo tienen una copia activa y ninguna de reserva, cualquier cambio epigenético tendrá un mayor impacto en la expresión génica.

También existe otros tipos de genes llamados epialelos metaestables que se pueden expresar de diferente manera en individuos con el mismo genotipo debido a las modificaciones epigenéticas que se producen en el desarrollo. Esto se debe a que, durante la remodelación epigenética, cuando se produce la metilación de novo, esta no ocurre de la misma forma que en otros genes. Por ello, cuando se reestablecen las marcas epigenéticas puede que no se produzcan las mismas que había previamente (resultando en la variación del epigenoma ya mencionado).

Por último, otro tipo de material genético al que afecta la metilación del DNA son los transposones, que son secuencias de DNA, que están dispersas por el genoma y pueden moverse por el mismo. Los transposones representan un 45% de nuestro genoma y muchos de ellos se silencian por metilación del DNA (21).

La metilación del genoma varía a lo largo de la vida y puede estar influida por una gran variedad de factores ambientales, por el estilo de vida, y por la propia variación genética del individuo. Recientemente, se ha demostrado en diversos trabajos la relación entre determinados cambios en los niveles de metilación del genoma y la edad. Así, se habla de la edad epigenética, que es el resultado de una ecuación derivada de medir los niveles de metilación de regiones CpG del DNA relacionadas con la edad. Comparando la edad epigenética con la edad cronológica se mide la aceleración epigenética, que es una forma de medir la edad biológica. Estos estudios sugieren que la diferencia entre la edad biológica (epigenética, calculada mediante la metilación) y la edad cronológica podría ser considerada como un biomarcador para evaluar el riesgo de enfermedades

relacionadas con la edad como cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares y mortalidad. De esta forma, el reloj epigenético sería un mejor indicador de la edad biológica que otros marcadores (11).

4.1.1.3 - RNA de interferencia

Son RNA cortos que de forma selectiva reorganizan y se unen a otras moléculas de RNA. Si la molécula diana es un RNA mensajero (mRNA) puede inhibir la traducción e incluso catalizar su degradación. Generalmente esos RNAi son parte del mecanismo de defensa ya que degradan RNA foráneo (especialmente los de cadena doble).

Hay varias clases: los microRNA (miRNA), los pequeños RNA de interferencia (siRNA) y los RNA asociados a Piwi (piRNA). Se diferencian en el modo en el que se forman las piezas de RNA de cadena sencilla, pero tienen en común que suelen formar asociaciones RNA-RNA y disminuyen la expresión de los genes (6).

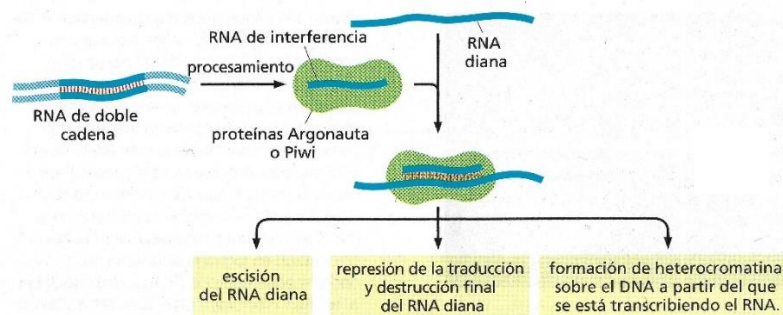


Figura 3: Mecanismo de acción de los RNA de interferencia (6).

4.1.1.3.1 - Micro RNA (miRNA)

Son pequeñas moléculas de RNA no codificantes (21-23 nucleótidos) que regulan la expresión de los genes a nivel postranscricional debido a que son complementarios de algunos mRNAs con los que interactúan y favorecen su degradación o inhiben su traducción (por ello su expresión). Se han encontrado más de 2000 miRNAs codificados en el DNA que se cree que son capaces de regular hasta una tercera parte de los genes codificantes. Un solo miRNA puede regular cientos de transcritos diferentes, así como un mismo mRNA puede ser regulado por múltiples miRNAs.

Son sintetizados por la RNA polimerasa II y el precursor se escinde por endonucleasas como Dicer y Drosha. Posteriormente se produce su maduración formando el complejo RISC que se aparea con el mRNA diana ya que sus bases son complementarias. Para su funcionamiento necesita la proteína Argonauta (Figura 3) (15).

4.1.1.3.2 - Pequeños RNA de interferencia (siRNA)

Son moléculas de RNA de doble cadena de unos 20-21 nucleótidos capaces de silenciar genes. Su mecanismo es similar al de los miRNA pero son de cadena doble que además de formar el complejo RISC forman el complejo RIST. Este último complejo es capaz de atraer a enzimas que modifican por enlaces covalentes la cromatina. Este complejo puede atraer a RNA Polimerasas y a Dicer produciendo de forma continua siRNA, haciendo que se forme un circuito de realimentación positiva que reprime el gen diana continuamente a pesar de que los siRNA que comenzaron esta represión se hayan degradado (Figura 3) (6).

4.1.1.3.3 - RNA asociados a Piwi (piRNA)

Piwi es un tipo de proteínas que están relacionados con la proteína Argonauta. En su procesamiento no participa la proteína "Dicer". Estos RNAs suelen ser más largos que los anteriores y forman un complejo con la proteína Piwi en lugar de con Argonauta. Al igual que los miRNA buscan su RNA complementario por apareamiento de bases. Silencian la transcripción de genes de forma muy similar a los siRNA (Figura 3) (16).

4.1.2 - Nutrición y epigenética

Un modelo natural que establece una relación clara entre los mecanismos epigenéticos y la nutrición es el de las abejas de la miel. Las larvas que se convierten en obreras y reinas son genéticamente idénticas, pero debido a su dieta a base de jalea real, la reina desarrollará ovarios y un abdomen más grande para poner huevos, mientras que la obrera será estéril. La reina se alimenta únicamente de jalea real durante toda su vida. En una serie de experimentos, los científicos determinaron que la jalea real silencia un gen clave (DNMT3), que codifica la enzima metiltransferasa, que silencia un grupo de genes de la reina. Cuando el gen DNMT3 está activado, los genes de la reina se silencian epigenéticamente y las larvas se convierten en la variedad "obrero" por defecto. Pero cuando la jalea real desactiva la DNMT3, los genes reina se activan y las larvas se convierten en reinas (22).

En el caso de los seres humanos, la nutrición es uno de los factores epigenéticos ambientales más estudiados y mejor comprendidos. Hoy en día existen tanto estudios epidemiológicos en humanos, como estudios experimentales en diversos modelos animales que demuestran que la nutrición durante el embarazo puede modificar la susceptibilidad de la descendencia a padecer ciertas enfermedades en la edad adulta. Esta relación entre la alimentación materna y el riesgo de enfermedad en la edad adulta se ha podido confirmar gracias a los estudios pseudoexperimentales que las épocas de hambruna indujeron en algunos grupos de población. Uno de los ejemplos más claros y estudiados que vincula la nutrición en el embarazo con las enfermedades de la edad adulta es el que se planteó durante la Hambruna Holandesa, causada por la escasez de alimentos durante la Segunda Guerra Mundial en el invierno de 1944 a 1945. En base a esta población, se organizó un estudio de cohortes que llevó a cabo un seguimiento de los niños supervivientes de las mujeres expuestas a la hambruna que continúa hasta la actualidad. Algunos resultados obtenidos del estudio de esta cohorte muestran que los recién nacidos que habían nacido en la época de hambruna presentaban pesos significativamente menores que aquellos que habían nacido antes, lo que posteriormente se relacionó con peor salud neonatal. En función de si dicha exposición tuvo lugar en el primer o en el tercer trimestre de gestación se observó que los hijos nacidos de las madres expuestas a la hambruna en el tercer trimestre eran pequeños al nacer, mientras que las expuestas en el primer trimestre presentaban niños más grandes del promedio. Un estudio retrospectivo posterior sobre esta población reveló que aquellos que habían sido expuestos a la hambruna en el segundo y tercer trimestre de la gestación presentaban mayor tasa de obesidad (próxima al doble) con respecto a los nacidos antes o después. Otro estudio sobre esta misma cohorte reveló que el riesgo de esquizofrenia y de depresión era mayor entre los expuestos a la hambruna prenatalmente, presentándose, en el caso de los hombres, un mayor riesgo de desarrollar personalidad antisocial.

Cuando la cohorte alcanzó los 50 años, aquellos hombres y mujeres que habían sido expuestos a la hambruna presentaban una mayor predisposición a padecer obesidad, así como una mayor incidencia de hipertensión, aterosclerosis, resistencia a la insulina y diabetes tipo II. La enfermedad coronaria y la obesidad se asociaban más a los expuestos en el primer trimestre, mientras que los expuestos en el segundo trimestre

presentaban más problemas pulmonares, renales e intolerancia a la glucosa más evidente que los anteriores (2,11,23–25).

El primer experimento que demostró la relación que existe entre la nutrición en el embarazo y los mecanismos epigenéticos fue el realizado por Wolff en ratones agouti. Estos ratones expresan una proteína, denominada “proteína agouti”, que compite con la hormona estimulante de melanocitos tanto en la piel (lo que haría que los ratones, en lugar de tener el pelo negro, lo tuviesen amarillo), como en el hipotálamo (lo que hace que desaparezca la capacidad saciante y, con ello, se desarrolle obesidad). En el experimento, el grupo control fue alimentado con la dieta estándar de laboratorio, mientras que al grupo experimental se le añadió a la dieta habitual un suplemento con las vitaminas B12, B9, betaína y colina. Como ya se ha visto anteriormente, estos elementos son fundamentales para la síntesis de SAM, necesario para que las DNMTs metilen el DNA. Bajo estas condiciones se observó que los descendientes de las ratonas que habían sido alimentadas con la dieta convencional presentaban una mayor frecuencia de descendientes con pelaje amarillo y obesidad, mientras que los descendientes de las ratonas que habían sido alimentadas con los suplementos presentaban con mayor frecuencia un pelaje oscuro y menor riesgo de enfermedad. Lo que explica esta situación es la metilación del gen agouti, que quedaría silenciado y, por tanto, sus efectos inhibidos (26).

Estudios posteriores en animales han confirmado la relación que existe entre la desnutrición/sobrenutrición prenatal y el riesgo de desarrollo de obesidad y enfermedades metabólicas en la descendencia, llegando a decirse incluso que la nutrición prenatal es uno de los factores más contribuyentes en el desarrollo de la obesidad (Figura 4). El embarazo es un periodo de un aumento en la demanda fisiológica debido a alteraciones metabólicas, el crecimiento del feto y la expansión del tejido, por ello los requerimientos están aumentados; esto unido a que en países desarrollados se tiende a la ingesta de alimentos ricos en calorías, pero pobres en nutrientes, puede generar un déficit nutricional materno (9). Este déficit se ha asociado a un mayor riesgo de defectos de nacimiento, problemas de crecimiento, en el desarrollo cognitivo, obesidad y mayor susceptibilidad a la diabetes a lo largo de la vida del niño (17). Diversos estudios han observado que el ambiente en el periodo perinatal y en periodos tempranos pueden regular predisposiciones metabólicas en la edad adulta (2). La hipótesis de que los mecanismos epigenéticos son los que vinculan la nutrición en el embarazo y el riesgo de enfermedades en la edad adulta ha sido solo aceptada en los últimos años.

Por tanto, la nutrición materna tanto en el embarazo como en la etapa peri-concepcional afecta a la salud del feto (Figura 4), ya que alteraciones en la nutrición materna puede producir cambios epigenéticos que aumenten el desarrollo de enfermedades crónicas (11,17,23). Esto se debe a que el periodo periconcepcional se produce una remodelación estructural, morfológica y epigenética (Figura 2). Aunque es un periodo muy corto, es muy sensible a los cambios ambientales, pudiendo producir cambios epigenéticos que afectan a la expresión de genes y por ello pueden producir alteraciones en la salud futura (17,24).

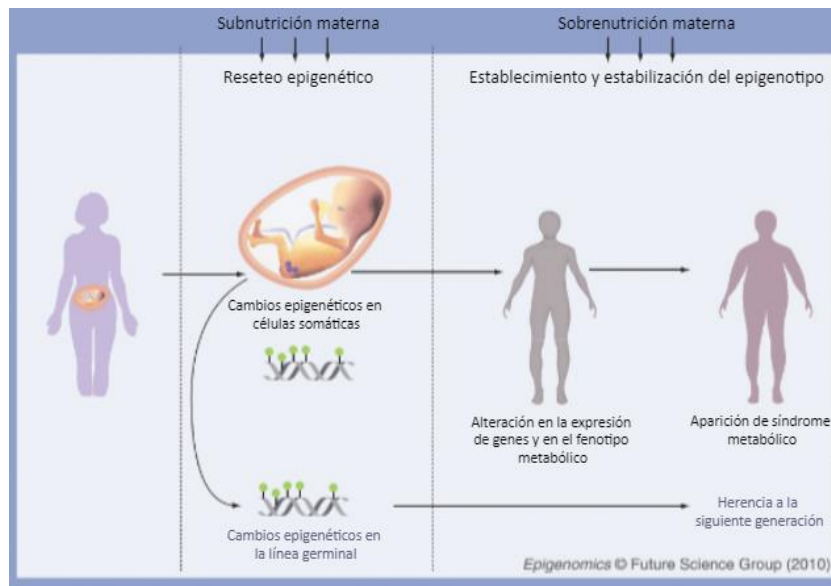


Figura 4: Modelo de la programación epigenética según la Hipótesis de los Orígenes en el Desarrollo de la Salud y la Enfermedad. Modificado de (26).

Las ventanas en las que el niño es susceptible al ambiente materno son tres: la preconcepción, la gestación y el periodo postnatal (lactancia y al primer patrón de alimentación del niño). El periodo crítico se considera el embarazo y los 2 primeros años de vida (los 1000 primeros días) (13,27). En función de en qué ventana se produce la exposición, afecta a diferentes mediadores. Por ejemplo, al óvulo en la preconcepción, a la placenta en el embarazo y a la leche materna tras el parto (13).

La placenta juega un papel muy importante durante el embarazo, ya que es la conexión entre la madre y el feto. Algunas de sus funciones es producir hormonas, aportar nutrientes al feto y eliminar las sustancias de desecho del feto. Según la hipótesis de Barker (DOHaD), hay una relación entre el peso del recién nacido y de la placenta y la enfermedad cardiovascular en el individuo adulto, que tiene forma de U. La incidencia de enfermedades se ha relacionado, por tanto, con el tamaño de la placenta y el peso del recién nacido. Esta relación es mayor en los fetos de sexo masculino, que crecen más rápido que los femeninos y por ello en condiciones de adversidad tienen un mayor riesgo (Figura 4).

De hecho, la forma y el tamaño de la placenta puede predecir la incidencia de enfermedades cardiovasculares, de restricción de crecimiento intrauterino, preeclampsia, diabetes, obesidad, parto prematuro y de cáncer (en concreto el cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y leucemia de Hodgkin). Sin embargo, no se conoce bien el mecanismo por el que se produce. La función de la placenta depende de la masa del cuerpo de la madre ya que influye en el aporte de nutrientes siendo el tamaño y la forma un posible marcador. Hay evidencia de que la expresión de genes de la placenta se puede modificar por la alimentación (3).

La Hipótesis de los Orígenes en el Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD) señala que tanto la subnutrición como la sobrenutrición en el embarazo puede producir adaptaciones en el feto (Figura 4). Por ejemplo, unos niveles altos de glucosa, puede tener un efecto en el metiloma del feto que se mantendrían en la edad adulta; en la Hambruna Holandesa se ha observado una metilación del DNA diferente en los niños cuyas madres estaban gestando en ese periodo (8). Se ha observado que la nutrición temprana puede tener un efecto permanente en el peso corporal y algunos fenotipos de riesgo cardiometabólico como dislipemia, hipertensión o insulinoresistencia (2).

Generalmente se habla de la influencia ambiental en el útero debido a su duración, al igual que exposiciones tempranas postnatales, pero la evidencia también sugiere que la dieta paterna puede afectar a la salud de las futuras generaciones. Tanto un exceso como un defecto en la nutrición está relacionado con enfermedades futuras como diabetes tipo II, obesidad, enfermedades cardiovasculares, etc. (13). Se cree que la programación fetal se produce a través de los gametos (9). Por ejemplo, los miRNA presentes en el espermatozoides pueden afectar al fenotipo de los niños, que se vería alterado por la alimentación del padre (28).

Hay muchos estudios publicados en los que se trata la efectividad y seguridad de intervenciones nutricionales o suplementación de algunos componentes bioactivos en el niño o el feto durante las ventanas críticas del desarrollo como son el embarazo o la lactancia. Algunos de estos estudios indican un descenso de resultados perinatales negativos y una disminución de la ganancia de peso excesivo de la madre en el embarazo. Sin embargo, en otros estudios la evidencia es limitada (29).

Una de las teorías sobre este proceso es la de los genes ahorradores. Cuando la nutrición fetal es deficiente, se produce una respuesta adaptativa que altera el metabolismo, acumulando grasa en abundancia y produciendo adaptaciones en el desarrollo de los órganos para maximizar las posibilidades de supervivencia. Se reduce la función de los órganos disminuyendo el número de células (por ejemplo, células del corazón, de las nefronas, de las células β pancreáticas, neuronas...). Esta adaptación podría ser beneficiosa si la nutrición postnatal sigue siendo deficiente. Pero si el ambiente tras el nacimiento es abundante en nutrientes, hay una disonancia entre el ambiente intrauterino y el posterior, y por ello, podría haber una mayor predisposición a algunas enfermedades. Aunque esta teoría se centra en la desnutrición en el útero, la obesidad o la sobrenutrición en el útero también puede ser un factor de riesgo (23,24).

La nutrición también puede afectar al epigenoma, ya que los epialeles metaestables (20) y los CpGs de genes improntados son sensibles a la nutrición en la etapa periconcepcional (5,17).

Cada vez hay más evidencia de que se puede intervenir nutricionalmente en fases tempranas del desarrollo que son más plásticas y así revertir o mejorar los efectos de la programación perjudicial del feto reprogramándolo (30).

4.1.2.1 - Metabolismo de 1-Carbono

La dieta influye en el establecimiento de las marcas epigenéticas principalmente por medio de nutrientes donantes de grupos metilo. Estos grupos son necesarios para la síntesis de S-Adenosilmetionina (SAM) que suministra los grupos metilo necesarios para la metilación del DNA y de las histonas. Este proceso se lleva a cabo a través del metabolismo de 1-Carbono (Figura 5). Estos nutrientes donadores de metilo son la vitamina B2, B6, B9 (folato), B12, zinc, metionina y colina (11).

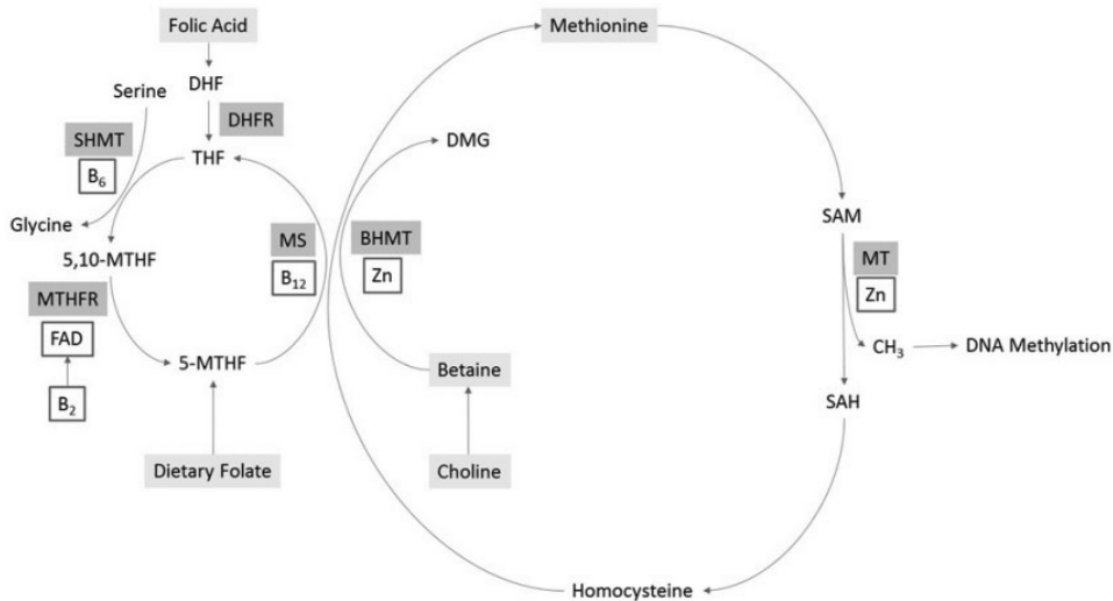


Figura 5: Metabolismo de 1-Carbono (11).

Esta ruta metabólica consta de dos ciclos, uno independiente del folato (derecha) y otro dependiente (Figura 5). En la parte independiente, la homocisteína se vuelve a metilar formándose metionina que posteriormente produce S-Adenosilmetionina (SAM) (donador de metilo universal). Por otra parte, en el ciclo dependiente, el ácido fólico se reduce a dihidrofolato y posteriormente a tetrahidrofolato. En una reacción en la que la serina se convierte en glicina por la enzima serina hidroximetiltransferasa, que utiliza a la vitamina B₆ como coenzima, también se convierte el tetrahidrofolato en 5,10-metilenetetrahidrofolato (5,10-MTHF) y éste en 5-metilhidrofolato (5-MTHF) gracias a la enzima metilenetetrahidrofolato reductasa que utiliza a la riboflavina (vitamina B₂) como coenzima. Posteriormente, la metionina sintasa, con la vitamina B₁₂ como coenzima, cataliza la transferencia de un metilo a la homocisteína para formar metionina y regenerar el tetrahidrofolato. El folato de la dieta se introduce en el ciclo como 5-MTHF. La betaina necesaria para formar la metionina a partir de la homocisteína se puede obtener directamente por la dieta o derivada de la colina. La betaina se convierte entonces en dimetilglicina gracias a la homocisteína metiltransferasa. SAM transfiere el grupo metilo a la DNA metiltransferasa que utiliza el zinc como cofactor. En la concepción y en la especialización de la línea germinal, la metilación del DNA es dinámica, por lo tanto, los donadores de grupos metilo son esenciales en la programación (12).

La nutrición tiene un papel fundamental en la regulación de procesos epigenéticos ya que proporcionan los substratos necesarios para el metabolismo de 1-Carbono e indirectamente cambian el metabolismo. Por ello la nutrición de la madre durante el embarazo y la alimentación al comienzo de la vida fuera del útero son factores importantes en la programación epigenética (Figura 6) (11).

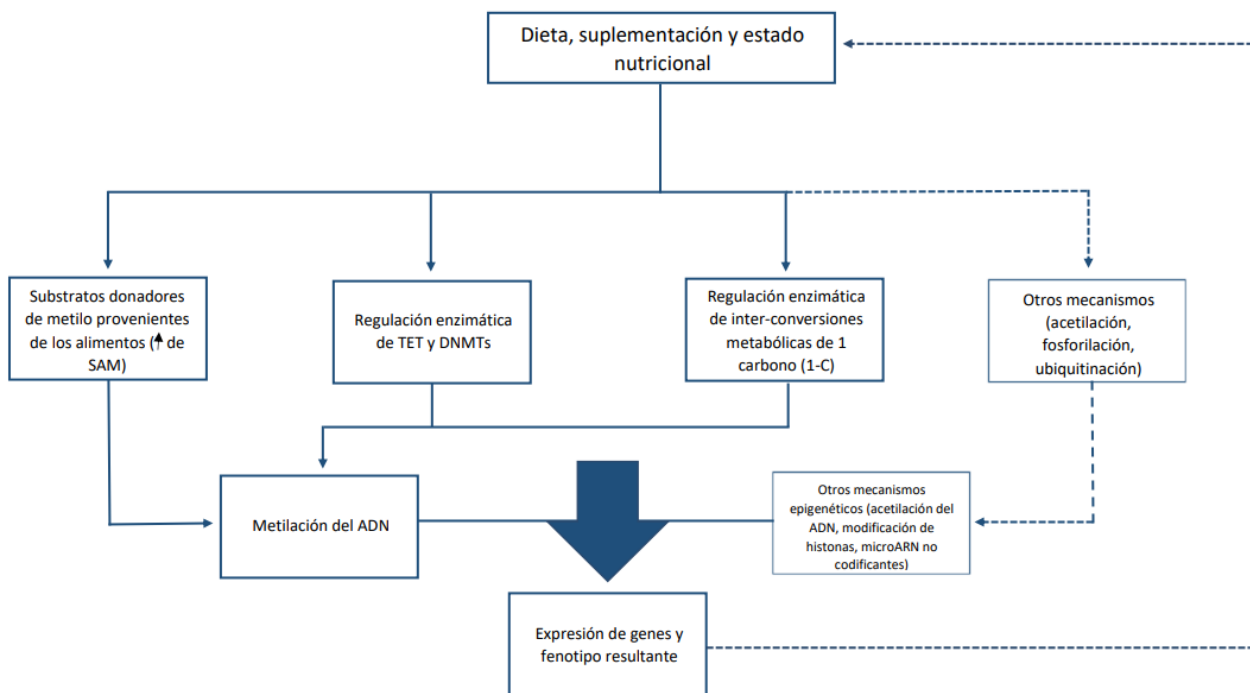


Figura 6: Mecanismo hipotético sobre cómo la nutrición afecta a los cambios epigenéticos. Modificado de (9).

4.2 - Resultados y discusión

En el campo de la epigenética, la mayor parte de los estudios se realizan con modelos animales y celulares y trasladar los resultados obtenidos en el laboratorio a ensayos con humanos es muy complicado. El objetivo de este trabajo ha sido recopilar la bibliografía actual disponible sobre los resultados obtenidos en ensayos humanos que relacionen nutrición con programación fetal a través de la epigenética. Con solo esta premisa, se han agrupado estudios de diversas características lo que ha complicado la tarea de aunar los resultados y sacar conclusiones. Se ha encontrado una gran heterogeneidad de los diseños de los estudios, en el tipo de intervención (periconcepcional, durante todo el embarazo, sólo algunos trimestres, tras el parto...), en las dietas, en los métodos de recopilación de datos, en los tejidos de los que se obtienen las muestras (sangre del cordón umbilical, placenta, epitelio bucal...), en el seguimiento y en los análisis estadísticos.

La metilación del DNA ha sido el marcador epigenético más utilizado en todos los estudios examinados, aunque unos pocos miden la expresión de ciertos miRNAs y modificaciones de histonas. Existen dos tipos de enfoque para estudiar la metilación del DNA, uno, denominado de asociación de genoma completo, en el que se examinan los niveles de metilación en todo el genoma y otro enfocado en estudiar la metilación de genes específicos que están relacionados con ciertos rasgos o enfermedades concretas. Algunos de estos estudios se centran en estudiar genes imprintados relacionados con el desarrollo.

4.2.1 - Malnutrición materna

Tanto la desnutrición como la sobrenutrición materna puede provocar la alteración del abastecimiento de nutrientes produciendo un retraso en el crecimiento fetal, ya que modifica factores como la circulación de nutrientes u hormonas y alteraciones metabólicas (11,27,31). Estos niños frecuentemente presentan una alteración del

metabolismo de la glucosa, de la función vascular, en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y por ello una mayor predisposición a sufrir desórdenes metabólicos y enfermedades cardiovasculares en un futuro (11). Además, estos cambios endocrinos están asociados con mayor riesgo de obesidad en la edad adulta y en la niñez (31).

Algunas modificaciones que explican este fenómeno son la exposición a la obesidad de la madre, a la hambruna en el útero, al igual que la exposición a dietas desbalanceadas en el embarazo y modificaciones en la metilación del gen improntado IGF2 en el niño. Hay estudios contradictorios al respecto. Unos encuentran hipometilación del gen IGF2 (20,31–34), mientras que otros afirman que hay una hipermetilación (7,23,34,35). Este gen está relacionado con el metabolismo y el crecimiento, además de relacionarse con la síntesis de dopamina (ya que regula la enzima tirosina hidroxilasa, que la sintetiza, pudiendo explicar la presencia de alteraciones psiquiátricas) (34). Estos cambios se asocian con un mayor peso, IMC, circunferencia de la cintura, obesidad y acumulación de grasa en el niño (31).

Además, aparentemente la malnutrición materna puede afectar a la expresión de miRNAs del feto pudiendo predisponer al desarrollo de diabetes y obesidad del niño. Por ejemplo, la nutrición puede afectar a la expresión de miRNAs que regulan el metabolismo de 1-Carbono (36).

Tanto los casos de hambrunas como los casos de las dosis altas de suplementación de micronutrientes parece que producen cambios epigenéticos significativos en comparación con exposiciones nutricionales fisiológicas. Esto parece señalar que la respuesta en cuanto a la metilación del DNA a las intervenciones nutricionales tiene una forma de U, que es similar a la tendencia que existe entre las enfermedades en la edad adulta y el peso al nacer (9).

Sin embargo, la programación epigenética es reversible. Por tanto, modificando el estilo de vida y recuperando la salud de los progenitores antes de la concepción o durante el embarazo se ha mostrado que puede disminuir los efectos de, por ejemplo, la obesidad de los padres y por tanto los resultados en la salud del niño (13).

4.2.1.1- Subnutrición materna

La desnutrición materna o una restricción calórica severa se asocia con un bajo peso al nacer, con enfermedades en el adulto como diabetes, obesidad, hígado graso no alcohólico, hiperlipidemia, síndrome metabólico, intolerancia de la glucosa y un aumento de enfermedades cardiovasculares (especialmente si aquellos niños con bajo peso tienen una alteración futura del crecimiento (por ejemplo, un “catch-up growth”)) (27).

Esto puede ser debido a una ingesta insuficiente de micronutrientes y macronutrientes importantes para un desarrollo fetal saludable como son las vitaminas B2, B6, B12, ácido fólico, betaína, colina, proteínas, compuestos bioactivos y antioxidantes. Además, la desnutrición proteica interfiere en el desarrollo de los órganos vitales. La falta de nutrientes también afecta al metabolismo de 1-Carbono, la inflamación, regulación del estrés oxidativo y la división celular (11). Algunos de estos datos los han aportado estudios realizados sobre la Hambruna Holandesa (2,11,23–25). Por otra parte, algunas investigaciones han mostrado que la alteración del mecanismo de la regulación del apetito está relacionada con el fenotipo obeso de los niños con una restricción del crecimiento intrauterino. Esto se debe a que estos niños y a los pequeños para su edad gestacional tienen un crecimiento acelerado (catch-up growth) tras el nacimiento. Esto parece indicar que este crecimiento acelerado está asociado con una menor saciedad y mayor consumo energético (34). Este fenómeno en edades tempranas también está relacionado con una mayor insulinoresistencia (25).

En estudios de la Hambruna China, Holandesa, Ucraniana y Austriaca, se ha encontrado una asociación entre un ambiente desfavorable en la vida temprana y el riesgo de

diabetes tipo 2. En la Hambruna China, según un metaanálisis, los adultos expuestos en el útero tenían en común, además del desarrollo de diabetes tipo 2, el desarrollo de obesidad, síndrome metabólico, hipertensión y esquizofrenia (23,25,34). En estos estudios en hambrunas o en población de zonas con estacionalidad se han hallado diferencias en la metilación en genes claves para la programación fetal.

Se han encontrado diferencias en la metilación de genes relacionados con el crecimiento como IGF2 (33), en un gen relacionado con la supresión de tumores (MEG3) (33) y de aquellos genes relacionados con la regulación del peso corporal como el gen de la leptina y el gen POMC. Además en este estudio los niños nacidos en estaciones secas (con menor disponibilidad de alimentos) tenían mayor riesgo de obesidad y mayor IMC que los bien alimentados (33,34,37). La leptina está relacionada también con la respuesta inflamatoria, la regulación del apetito, la angiogénesis, hematopoyesis, etc. Mutaciones en el gen de la leptina están relacionadas con el desarrollo de diabetes tipo 2 y una obesidad severa.

Por otra parte, se ha encontrado una mayor metilación de genes relacionados con la inmunidad como el gen de IL10 o TNF α (33,34) y una hipermetilación de genes relacionados con el metabolismo energético y el crecimiento celular como son, el gen PIM3, los genes de las enzimas 6-fosfofructo-2-quinasa y fructosa-2,6-bisfosfatasa (intervienen en la glucólisis), el gen PAX8 (relacionado con la expresión de genes tiroideos y el desarrollo de células foliculares tiroideas), el gen VTRNA2-1 (tiene un papel en la regulación del crecimiento celular) (3,23,37–39), el gen de la tiorredoxina (relacionado con el sistema antioxidante) (23,38), el gen de la metiltransferasa 8 (relacionado con la formación del tejido adiposo) (23,38) y genes relacionados con el transporte de neurotransmisores, con la regulación positiva de las neuronas y el crecimiento de las neuritas como SLITRK1 (23,37).

Una menor metilación se ha encontrado en un gen relacionado con el metabolismo del colesterol (23) y en PRDM9 (codifica para una histona metiltransferasa) (3).

En estudios realizados en zonas donde la estacionalidad influye en la disponibilidad de nutrientes se ha hallado una mayor metilación en análisis de genoma completo (39). En estas estaciones se cree que varía la ingesta de donadores de metilo (20,23). Además, otro estudio encontró cambios de expresión de 22 miRNAs, que alteraban la expresión de moléculas de la ruta de señalización de la insulina en el músculo esquelético desencadenando una resistencia a la insulina. Sin embargo, el mecanismo exacto aún no se conoce (29).

Hay evidencia de que las condiciones ambientales pueden afectar diferentemente al feto según el sexo, ya que se han encontrado diferencias en la metilación dependientes del sexo. En varones existe una mayor metilación en el gen IGF2 mientras que en mujeres se encontró una menor metilación en los genes de la leptina, IL10 y de APOC1 (relacionada con el metabolismo del colesterol) (7).

Cabe destacar que en un estudio realizado en niños cuyas madres estuvieron expuestas a la Hambruna Holandesa después de las 10 semanas de gestación, no se ha hallado diferencias de metilación.

4.2.1.2 - Sobrenutrición materna

La sobrenutrición puede estar causada por hiperlipidemia, obesidad, mal control glucémico, inflamación de bajo grado o hipertensión.

Diversos estudios han evidenciado que el alto consumo de grasas o la obesidad materna pueden producir cambios epigenéticos en el niño por medio de cambios en el metiloma y modificaciones de histonas (13). Estos cambios se han observado en la sangre del cordón umbilical, la placenta y en tejidos de recién nacidos y adultos (13,29).

La obesidad materna, un crecimiento acelerado del niño o una ingesta elevada predispone al niño a la obesidad (23,31). Además, la obesidad materna influye en el riesgo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y obesidad en el niño (2,23).

Algunos estudios sugieren que la placenta de madres con obesidad tiene un mayor peso. Las alteraciones que provoca la obesidad en la placenta pueden tener un impacto negativo en el niño (13).

La evidencia apunta a que el IMC de la madre en el embarazo influye en los resultados de la metilación de los genes. Por ejemplo, en un estudio de suplementación de ácido docosahexaenoico (DHA) no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, pero estratificando por el IMC materno antes del embarazo, se halló asociación entre la suplementación de DHA, el IMC y la metilación del DNA. También se asoció el estado de metilación de IGF2 en el grupo con intervención, pero no en el placebo (9).

Diversos estudios han hallado relación entre el peso corporal o la obesidad con la metilación de los genes. Por ejemplo, un metaanálisis ha asociado el IMC pre-embarazo con una variación en la metilación del DNA en 104 CpGs. Estos CpGs se han asociado con la presión arterial sistólica y diastólica en niños y con la presión arterial sistólica y la z-score del IMC en niñas de 5 años. En otro metaanálisis se ha hallado una relación en la metilación del recién nacido y la adiposidad de la madre. Otro estudio encontró varios CpGs diferentemente metilados en la sangre del cordón umbilical en niños de madres obesas (20).

Además, algunos estudios muestran una relación entre la obesidad y genes claves en la programación fetal como una alteración en la metilación del gen SREBP (controla la absorción y síntesis de los lípidos) y en genes involucrados en el transporte de fosfolípidos (13); y una disminución en la metilación de los genes de la leptina y adiponectina (que produce una mayor sensibilidad a la insulina e interviene en el metabolismo lipídico y de la glucosa) (29).

Hay evidencia de que es posible realizar una intervención efectiva en este ámbito. Por ejemplo, en un estudio se halló que en mujeres obesas que llevaron una dieta restrictiva en cuanto a calorías (antes del embarazo) se producía una reprogramación del metabolismo lipídico induciendo una expresión de genes saludable en el recién nacido (36). También se han hallado cambios en la metilación del DNA si hay pérdida de peso y también han asociado estas marcas de metilación del recién nacido con la obesidad (31).

4.2.2- Malnutrición paterna

La ventana en la cual los padres pueden producir cambios en el epigenoma debido al ambiente es pequeña, ya que se da solo en la concepción. Uno de los mecanismos por los que puede producir su efecto es por los genes improntados ya que escapan a la desmetilación global y por RNA no codificantes presentes en espermatozoides maduros. Aparentemente, los RNAs no codificantes cambian según la dieta y pueden transmitirse a futuras generaciones. Por otro lado, la microbiota y la composición del líquido seminal también se han relacionado con la herencia intergeneracional (40).

4.2.2.1- Subnutrición paterna

En estudios de genoma completo, se ha encontrado hipometilación en el esperma de hombres desnutridos. Sin embargo, solo una parte de estos cambios se mantienen hasta la edad adulta, por ello no se sabe hasta qué punto puede afectar al fenotipo del niño (41).

4.2.2.2- Sobrenutrición paterna

Según un estudio, la obesidad en el padre puede tener efecto en la expresión de los genes del embrión (42). En varios estudios se relaciona la obesidad paterna con la metilación de los genes. Se han encontrado diferencias en la metilación de genes improntados paternos en los gametos y en dos estudios en la sangre del cordón umbilical del niño. Se ha encontrado hipometilación (activación) del gen improntado IGF2 (solo la copia heredada del padre es activa) y en PEG3, también expresado únicamente por el padre (relacionado con la regulación de la proliferación celular y con actividad de represión tumoral).

Además, se ha encontrado un perfil diferente de RNAs no codificantes y de metilación del DNA en el esperma. En uno de los estudios se encontraron diferencias en la expresión de piRNAs que se cree que influyen en la neurogénesis. Sin embargo, la transmisión de estos cambios epigenéticos a las siguientes generaciones no está clara (40).

4.2.3 - Nutrientes de la dieta materna

Diversos estudios acentúan la importancia del entorno nutricional materno en el epigenoma de la descendencia. La salud o la enfermedad pueden estar influidas por el perfil de macronutrientes de la dieta materna durante el embarazo a través de la regulación del consumo energético. Sin embargo, hay evidencia de que la asociación de ingesta materna de macronutrientes y enfermedad se mantiene incluso en dietas isocalóricas (11).

Se ha hallado una asociación entre la dieta y la metilación del DNA. El consumo de menos de 1000 kcal se relaciona con una menor metilación del DNA. También se ha asociado el consumo de diferentes macronutrientes con diferencias en metilación: los hidratos de carbono se asociaron con una diferencia de metilación en 12 CpGs, en las proteínas en 14 CpGs y en las grasas en 28 CpGs. Aunque hay estudios que no han hallado asociación entre el consumo de grasas y proteínas y la metilación del DNA (43).

Se ha hallado correlación entre el consumo de ciertos alimentos o tipos de dietas y modificaciones epigenéticas en genes importantes en la programación fetal. Así, se ha encontrado una correlación positiva entre las verduras consumidas en el embarazo y la metilación de un gen relacionado con el metabolismo y el desarrollo de tejidos. Sin embargo, en el caso del consumo de patatas se ha hallado una correlación inversa entre su consumo y la metilación de dicho gen. Por otra parte, en un estudio se muestra una correlación entre el consumo de carne y pescado con la metilación en un gen relacionado con la hipertensión (HSD2) (una menor expresión de este gen favorece la hipertensión) (39).

La dieta mediterránea también se ha relacionado con diferentes cambios en genes relacionados con la programación fetal. Se ha asociado una menor adherencia a la dieta mediterránea en etapas tempranas del embarazo con una menor metilación de MEG3 (43). También se ha asociado la adherencia a este tipo de dieta con la metilación de IGF2. También hay evidencia de que esta dieta producía cambios dependientes del sexo ya que en varones se asoció una baja adherencia a este tipo de dieta con una mayor metilación en dos genes (43). En otro estudio de esta misma cohorte se ha hallado una asociación dependiente del sexo entre la puntuación de adherencia de la dieta mediterránea y diferencias en la metilación en 4 genes improntados en la sangre del cordón umbilical, entre ellos IGF2.

Aunque también hay estudios que no han encontrado asociación entre la dieta mediterránea y cambios epigenéticos, como un estudio que no mostró cambios en el gen IGF2 (43).

4.2.3.1 - Suplementación periconcepcional y durante el embarazo

En el caso de la suplementación, se ha demostrado que los fetos suelen tener una respuesta más eficiente a la suplementación materna en micronutrientes si su estado nutricional o salud está en juego. Esto se debe a que su prioridad es la supervivencia y su crecimiento. Por ello si el ambiente mejora puede producir efectos positivos en la metilación, potencialmente asociados con una mejora en la salud a largo plazo (17). Los resultados de los estudios apuntan a que la etapa antes de la concepción es el periodo óptimo para realizar las intervenciones nutricionales, sin embargo, el cumplimiento suele ser bajo (9).

Hay varios estudios que asocian la suplementación con la metilación del DNA, en uno se halló una menor metilación en 6 CpGs cuando se suplementaba con varios micronutrientes. En otro estudio se encontró 1 CpG. Este mismo estudio parece indicar que el suplemento tiene efecto en los primeros días tras la concepción (cuando el epigenoma del embrión es sometido a una gran remodelación) (17). Otro estudio halló diferencia en un gen (39). En otro estudio se encontró evidencia de diferentes resultados en la metilación de los genes según el sexo. En este se suplementaba con un multivitamínico en la etapa periconcepcional. Sin embargo, estos cambios no se mantuvieron a los 9 meses. En otro estudio también se hallaron diferencias en la metilación según el sexo, al nacimiento y a los 9 meses. (9).

También se han encontrado estudios enfocados en analizar la metilación del DNA en genes específicos clave en la programación fetal. Se ha hallado una menor metilación de PEG1 (relacionado con el crecimiento en el útero y tras el nacimiento) tras la suplementación de multivitamínicos (9) y en algunos genes que participan en procesos inmunológicos y metabólicos tras suplementar a la madre con probióticos (pudiendo explicar por qué la suplementación con probióticos puede tratar o prevenir las infecciones, las alergias o la enterocolitis necrotizante) (44). En un estudio en el que se suplementaba a la madre con leche con proteína de alta calidad y vitamina B12 se ha encontrado una mayor metilación en el gen VEGF (implicado en la angiogénesis) (9).

En cuanto a la persistencia de los cambios, hay estudios con diversas conclusiones, hay algunos que no observan persistencia, mientras que otros sí (como en algún estudio de suplementación de vitamina C o DHA) (9). Las marcas epigenéticas tienen el potencial de mantenerse a lo largo de la infancia, debido a su naturaleza plástica. Hay elementos que se mantienen fijos y otros que no. Algunos elementos necesitan mantenerse relativamente estables como la mayoría de los lugares genómicos y otros no (por lo que pueden cambiar según el estilo de vida y el ambiente) (17).

4.2.3.2 - Carbohidratos

Tratar de buscar una relación directa entre epigenoma e ingesta de carbohidratos es un tema complejo ya que siendo los carbohidratos la principal fuente de energía de la dieta su ingesta está asociada a la de muchos micronutrientes. También la fibra suele estar presente en alimentos ricos en carbohidratos. Aun así, se ha encontrado una relación inversa entre el consumo materno de hidratos de carbono y la aceleración de la edad epigenética en la descendencia (4). También se ha hallado una correlación inversa entre el consumo de hidratos de carbono y la metilación del DNA; y una correlación entre el consumo de este macronutriente y la metilación en 12 CpGs. Al igual que se halló relación entre la metilación de 1 gen y el consumo de azúcares añadidos en el último trimestre del embarazo (43).

Hay estudios que han hallado relación entre el consumo de carbohidratos y la metilación de genes involucrados en la programación fetal. Así, se ha encontrado una correlación

inversa entre metilación del gen de la leptina (43) y de RXRA (que se relaciona con la adiposidad en niños y la alteración de su expresión está implicada en el desarrollo de muchas enfermedades) (43,45). Un estudio encontró una correlación entre el consumo de este macronutriente y la metilación en 12 CpGs y otro halló relación entre la metilación de 1 gen y el consumo de azúcares añadidos en el último trimestre del embarazo (43).

El índice glucémico (IG) se considera un marcador de la calidad de los carbohidratos. Estudios llevados a cabo con dietas con diferentes IG indicaron posibles efectos perjudiciales del IG sobre las modificaciones epigenéticas relacionadas con la regulación de la insulina. Este tipo de dieta, según un estudio influye en la metilación del DNA de la placenta en algunos CpGs (43). Esta dieta aparentemente tiene efectos en genes relacionados con la programación fetal. Se ha hallado un cambio en metilación del DNA de genes reguladores de la insulina en la placenta en madres que siguieron esta dieta (20).

Sin embargo, en varios estudios no se hallaron resultados estadísticamente significativos (4,8,20,43).

4.2.3.3 - Proteínas

Se necesitan 20 aminoácidos para el crecimiento y mantenimiento de los tejidos. En el embarazo son necesarios para un desarrollo óptimo. Los aminoácidos pueden afectar a la metilación del DNA ya que algunos intervienen en el metabolismo de 1-Carbono (glicina, serina y metionina) (Figura 5). En el caso del padre, una dieta pobre en proteínas puede tener un efecto en el metabolismo del niño y en el desarrollo de sus órganos (42).

Algunos estudios han mostrado que una suplementación temprana con aminoácidos puede modificar el perfil de expresión génica de forma permanente (30). La ingesta de proteínas aparentemente se relaciona con modificaciones en genes relacionados con la programación fetal. Un bajo consumo de proteínas se asocia con hipermetilación de ciertos genes, como el gen GR (relacionado con los glucocorticoides) (32,46), el gen PPAR γ (relacionado con el metabolismo de los lípidos), el gen PPAR α (relacionado con la adipogénesis), el gen LXR (relacionado con la homeostasis de la glucosa en el hígado), el gen GLUT1 (la hipermetilación puede producir una resistencia periférica a la insulina pudiendo predisponer a sufrir diabetes tipo 2) y el gen IGF2 (25); También se ha visto una relación entre el bajo consumo y una hipermetilación en el gen WNT2 (relacionado con el crecimiento del feto) (32,46).

Una dieta baja en proteínas también altera la expresión de miRNAs que se relacionan con inflamación crónica en el niño y su salud metabólica (32,46).

4.2.3.4 - Grasas

En una dieta alta en grasas, su contenido está por encima del 40% de la energía total (generalmente proveniente de animales). Una dieta materna de este tipo puede tener efectos en la programación del feto y estos efectos se pueden observar incluso si el consumo de grasa es superior al 30% dependiendo de los alimentos de esa dieta (2).

Una dieta materna alta en grasas puede llevar a una desregulación metabólica del niño, pudiendo producir insulinoresistencia u obesidad. Por otra parte, esta dieta en el padre puede programar un fenotipo produciendo anomalías en el peso, en la tolerancia a la glucosa, en la salud reproductiva, en la regulación de genes hepáticos, en la predisposición en mujeres a cáncer de mama, en la programación de la disfunción de las células beta pancreáticas, en alteraciones en la distribución de la grasa y en disfunciones metabólicas, cognitivas y reproductivas (40,41). Se ha visto que muchos de estos efectos se pueden mejorar realizando ejercicio físico. En general, una dieta alta en grasas en ambos padres suele producir el mismo tipo de fenotipos (41). Esta dieta

también se correlaciona con algunas alteraciones como la diabetes o la hipertensión o con una programación de fibrosis de corazón en el niño (2,31).

Estudios recientes indican que dietas altas en grasa pueden afectar al funcionamiento de la placenta produciendo una restricción en el crecimiento fetal (13).

Por otro lado, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son importantes para el desarrollo y crecimiento de la placenta, del feto y el desarrollo neurológico del niño. El DHA es relevante en el tercer trimestre del embarazo para el desarrollo de la retina y el cerebro. Tanto el ácido eicosapentaenoico (EPA) como el DHA regulan el almacenamiento y el metabolismo de los lípidos en la placenta. Otras funciones de estos ácidos grasos en la placenta son la regulación de la inflamación, de la angiogénesis y del estrés oxidativo (47).

El consumo materno de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga puede modificar los patrones de metilación de genes que codifican la información de factores angiogénicos, por ello puede producir una desregulación vascular y por ello predisponer al riesgo cardiovascular (36).

Una dieta materna alta en grasas se ha asociado con genes relacionados con la programación fetal. Se han encontrado modificaciones epigenéticas en los genes POMC, MCHR1 (genes del circuito de recompensa del sistema mesocorticolímbico, que también influyen en el peso corporal y que están asociados con un mayor riesgo de obesidad y de IMC) (24,32) y MOR (pudiendo producir una alteración en la conducta alimentaria) (24). Por otra parte, se ha hallado un silenciamiento (hipermetilación) de los genes TAOK3 (asociados con la obesidad), FYN (relacionado con la diferenciación de adipocitos, la inflamación y la señalización de la insulina), SIRT (favorece el metabolismo de la grasa en los adipocitos al suprimir el gen PPAR γ y participa en la actividad antiinflamatoria, la homeostasis de la glucosa y el estrés oxidativo) y PIWIL14 (regulador de la proliferación de los adipocitos) (24,32). Por el contrario, se ha encontrado hipometilación en genes relacionados con el ciclo de las células hepáticas. Esto hace pensar que este tipo de dietas producen una alteración en la función hepática de niños desde una época temprana, predisponiendo a sufrir hígado graso no alcohólico (33). También se ha observado con este tipo de dieta un aumento en la expresión de la metiltransferasa DNMT1, una hiperacetilación de histonas y una disminución de la expresión de la histona deacetilasa HDAC1 (24,33).

Además, se ha encontrado que este tipo de dieta puede modificar la expresión de miRNAs (24) que están relacionados con enfermedades cardiovasculares como fallo cardíaco (miR-223 y miR21), hipertrofia cardíaca (miR-143, miR21 y miR499) e infarto de miocardio (miR139, miR-30c y miR451). Por tanto, una alteración en los patrones de expresión de estos RNAs puede producir una disminución en la función del corazón del niño (32,41). También se ha hallado una alteración en la expresión de 23 miRNAs en el hígado del niño (33).

Se ha propuesto un mecanismo mediado por el factor materno Stella que puede explicar cómo una dieta alta en grasa cambia el epigenoma, pudiéndose transmitir a la siguiente generación. Una dieta de este tipo, reduce los niveles de la proteína Stella en el óvulo y esta proteína es esencial para el desarrollo temprano y participa en el remodelado epigenético tras la fecundación. Esto último impide la necesaria asimetría epigenética en el embrión. Sin embargo, la información sobre la influencia de la dieta en la programación del óvulo es limitada, ya que es complicado obtener un gran número de óvulos para analizar (13).

La ingesta materna de ácidos grasos saturados también se ha relacionado con la metilación del DNA en estudios de asociación del epigenoma completo. Por ejemplo, se encontró una asociación del consumo de ácidos grasos saturados con la metilación de 302 CpGs en la placenta (43). El consumo de este tipo de ácidos grasos también se ha

asociado con genes relacionados con la programación fetal. Se han encontrado cambios en la metilación de IGF, del gen de la óxido nítrico sintasa (relacionada con la hipertensión) y de genes relacionados con procesos remodeladores de la cromatina (13).

En cuanto a la edad epigenética, las dietas maternas altas en grasas están relacionadas positivamente con la edad epigenética del recién nacido. Esto puede ser porque una dieta de este tipo produce resistencia a la insulina, niveles altos de lípidos en sangre, inflamación sistémica y estrés oxidativo durante el embarazo. Esta dieta también altera la microbiota intestinal materna y estos cambios pueden producir la acumulación de lípidos en el hígado del niño.

Los ácidos grasos, de diferente longitud de cadena y saturación ingeridos en la dieta materna muestran diferentes asociaciones con las modificaciones epigenéticas de la descendencia. Se ha encontrado una relación positiva entre el consumo de grasa saturada y ácido palmitoleico con la edad epigenética del recién nacido; mientras que el consumo de ácidos grasos omega 3 se asoció inversamente con la edad epigenética. Sin embargo, otros estudios sugieren que las asociaciones del consumo de ácidos grasos con la edad epigenética dependen de los niveles de otros ácidos grasos. Por ejemplo, un estudio encontró que el efecto protector de los ácidos grasos omega 3 se da sólo cuando el consumo de grasa saturada y de ácido palmitoleico es alta (11).

Otros estudios han encontrado una relación entre el consumo de ciertos tipos de grasas y la metilación del DNA. Se cree que el consumo de Ácido Alfa Linolénico (ALA) puede producir cambios epigenéticos en el hígado materno y en el del niño. Otro estudio halló que un déficit materno de ALA produce hipometilación (activación) en un gen que produce una represión transcripcional al interaccionar con histonas desacetilasas (MECP2). En otro estudio se encontraron diferencias en la metilación de algunos genes relacionados con la función del sistema inmune al suplementar con DHA y EPA. Se ha propuesto que el déficit de ácidos grasos omega 3 en la dieta materna puede estar relacionado con un perfil alterado en la metilación de la placenta (tanto en genes específicos como en general) (47). Por otra parte, un estudio mostró que la suplementación con DHA produjo diferencias en la metilación global del cordón umbilical en mujeres fumadoras, mientras que, en no fumadoras no. También se halló una correlación entre la suplementación con este ácido graso y el aumento de metilación en genes relacionados con la inmunidad como el gen IFN- γ y el de la IL-13 (9).

Hay estudios que no han hallado evidencia de modificaciones epigenéticas, como en un estudio en el cual se suplementaba con pequeñas cantidades de lípidos y no se encontraron diferencias significativas en la metilación del gen IGF1 (48).

4.2.3.5 - Micronutrientes

Como ya se he comentado, hay micronutrientes necesarios que suministran grupos metilo para la ruta metabólica que los transfiere al DNA. Por ello una deficiencia en la dieta puede cambiar la metilación del DNA y la edad epigenética. Además, la alteración de esta ruta puede elevar la concentración en sangre de productos intermedios como la homocisteína, que se relaciona con una aceleración en la edad epigenética del niño entre otras cosas.

4.2.2.5.1 - Nutrientes relacionados con la ruta de 1-Carbono

La nutrición afecta a la disponibilidad o la transferencia de los grupos metilos, por ello puede producir cambios permanentes en el epigenoma. Los nutrientes que influyen en el metabolismo de 1-Carbono son muy importantes para el desarrollo de los gametos, del embrión y por tanto, de la salud del niño en un futuro (23). Hay estudios que muestran

claramente los efectos de la ingesta de este tipo de nutrientes. Un estudio parece demostrar que la ingesta de nutrientes donadores de metilo puede cambiar la epigenética de genes relacionados con el metabolismo, el crecimiento y el control del apetito. En este estudio, se halló una relación inversa entre la metilación del gen de la leptina en niños de 6 meses y la ingesta de folato previa al embarazo así como la ingesta de betaína en el segundo trimestre (20,39). La ingesta de estos nutrientes también puede afectar a los patrones de metilación de la placenta, que es el principal factor del crecimiento intrauterino ya que aporta nutrientes al feto. Según un estudio, dietas deficientes en nutrientes donadores de metilo pueden conducir a daño hepático (27). Por otro lado, estudios experimentales han mostrado que una deficiencia en donadores de metilo induce una hipometilación global del DNA (49).

4.2.3.5.1.1 - Ácido fólico

Revisiones sistemáticas y metaanálisis han confirmado que un bajo consumo de folato en el embarazo puede conducir a un menor crecimiento o a fetos pequeños para la edad gestacional. Sin embargo, la dirección del efecto de ingesta de folato no está clara, ya que hay estudios que no encuentran asociación, otros lo relacionan con mayor peso y otros con un menor peso. Según la evidencia tanto una ingesta alta como baja en folato en el embarazo produce alteraciones en el peso de la placenta, sus patrones de metilación y el peso al nacer.

Una ingesta baja de folato del padre puede producir una alteración en el epigenoma (desencadenando resultados negativos en el embarazo). Por ejemplo, un estudio asoció un cambio en la metilación del esperma en genes relacionados con el metabolismo y el desarrollo, con una dieta pobre en ácido fólico (42).

Se ha encontrado relación entre el consumo de esta vitamina y genes con efecto en la programación fetal. Así, se ha hallado una mayor metilación en IGF2 (12,20), una menor metilación en PEG3 (12,20) y una relación inversa entre esta ingesta y la metilación en genes relacionados con el desarrollo del cerebro (50).

Por otro lado, hay estudios que no han encontrado relación, como uno en el que no se halló una correlación estadísticamente significativa en la metilación del gen LINE-1. En otros estudios tampoco se ha hallado relación entre ingesta de ácido fólico y metilación en los genes IGF2 y H19 (39).

Hay evidencia de efectos negativos del consumo alto de folato. Este tiene una correlación positiva con eczema, menor altura en el nacimiento, enfermedades respiratorias, disfunción metabólica y asma. Por otro lado, la concentración del folato en eritrocitos se relaciona positivamente con una mayor adiposidad (en porcentaje y cantidad) y mayor insulinoresistencia (12). Un aporte alto en folato se ha relacionado con una baja metilación del gen ZFP57. Esto se ha relacionado con una diabetes tipo 1 pasajera en el neonato que desregula la expresión de IGF2 (especialmente en varones) pudiendo alterar el peso al nacer (49).

4.2.3.5.1.1.1 - Suplementación con ácido fólico

Se cree que suplementar con ácido fólico tiene efectos beneficiosos durante el desarrollo temprano de las funciones motoras y sensoriales ya que mejora la metilación global, la metilación potencial y la expresión de DNA metiltransferasas y su actividad (51). La suplementación en el embarazo con esta vitamina se ha relacionado con la metilación del niño. Un estudio halló una mayor metilación en un 4,5% de niños de 17 meses cuyas madres no fueron suplementadas (38).

También se ha relacionado con diferencias en la metilación de genes que pueden afectar a la programación fetal como diferencias en la metilación del gen BDNF (relacionado con el desarrollo del cerebro) (7,20); una menor metilación en IGF2 (7) (aunque la evidencia es contradictoria, ya que hay otros estudios que han encontrado

una hipermetilación de IGF2) (39,51) y de PEG3 (51); y una hipermetilación del gen GRB10 (relacionado con el crecimiento) (7) y del gen de la leptina (39). También se han encontrado respuestas dependientes del sexo a la suplementación con esta vitamina (7).

Hay estudios que sugieren efectos adversos de esta suplementación, como un estudio que asoció la suplementación después de 12 semanas con una mayor susceptibilidad al asma a los 3 años. En este estudio también se asoció una suplementación con altas cantidades (por encima de 500 µg al día) con el eczema. En otro estudio se encontró que en aquellas mujeres suplementadas con complejos multivitamínicos en altas dosis (5 veces a la semana) y dosis bajas (2 veces por semana) había una mayor predisposición del niño a padecer autismo (51).

4.2.3.5.1.2 - Vitamina B12

Varios estudios del sur de Asia asocian una menor concentración de esta vitamina en la madre o el niño, con restricción de crecimiento intrauterino, menor peso al nacer y mayor insulinoresistencia a los 6 años. De hecho, un bajo consumo de folato y vitamina B12 se asocia con mayor riesgo de que el feto sea pequeño para la edad gestacional, sin embargo, el riesgo es aún mayor en aquellas madres que junto a un bajo aporte de vitamina B12 consumen altas cantidades de folato (mayor a 1000 µg). Hay que tener en cuenta que los niños surasiáticos tienen un menor peso al nacer que en otras regiones y por ello pueden sobreestimarse los fetos pequeños para su edad gestacional; esto puede explicar por qué en otros estudios no se halla asociación. Por último, señalar que no se han encontrado efectos negativos en el consumo excesivo de B12 en mujeres en edad reproductiva (12).

También se han encontrado diferencias en la metilación de genes como IGF2 o una correlación inversa entre la metilación de IGFBP3 (relacionado con el crecimiento) y la concentración de B12 en el cordón umbilical (39). En otro estudio se asoció una modificación en la expresión de miRNA relacionados con el metabolismo de la insulina y la adipogénesis con unos niveles bajos de vitamina B12 en el embarazo (36).

Por otra parte, también hay estudios en los que no se ha hallado una correlación significativa entre la vitamina B12 y la metilación del DNA (39). Un estudio no encontró una diferencia significativa en la metilación de los genes VEGF y LINE-1 en la placenta tras suplementar con vitamina B12 a mujeres indias con déficit en esta vitamina (9).

4.2.3.5.1.3- Colina y betaína

La betaína se produce por la oxidación de la colina, y se utiliza como sustrato para la metilación del DNA y de las histonas

No está claro el papel de la betaína y la colina en el peso del niño al nacer. Aunque un consumo adecuado puede ser importante para la programación fetal. Una combinación del consumo de estos micronutrientes con otros puede ser relevantes para un crecimiento del feto adecuado, pero se necesitan más estudios para confirmarse.

Por ejemplo, hay estudios que difieren ya que han asociado un bajo peso al nacer tanto a concentraciones altas y bajas de colina en el cordón umbilical. Sin embargo, la diferencia en los resultados se puede explicar por la diferente fuente, momento de la ingesta y las condiciones de medida.

La colina también está involucrada en el desarrollo de la placenta y la vascularización. De hecho, la suplementación de altas dosis (930 mg por día) aumentaba la metilación de genes que regulan el cortisol (reduciendo el nivel de cortisol en los niños) en la

placenta y el cordón umbilical (12,50); y disminuía la expresión de factores antiangiogénicos en la placenta. De hecho, una insuficiencia de colina aumenta la inflamación, altera la angiogénesis y producen una mayor apoptosis de los trofoblastos resultando en una alteración en el desarrollo de la placenta.

Aun así, se necesita más estudios para aclarar como la colina y la betaína afectan a la programación fetal en tejidos del feto y en la placenta (12).

En un estudio se ha observado una respuesta dosis-dependiente de la metilación del DNA con la suplementación de colina. Pero este estudio no tenía placebo y puede haber algún conflicto de interés (9). En un estudio en el que se suplementaba con colina entre la semana 26 y 29 hasta el parto, se encontró un 22% más de metilación global del DNA en la placenta en el grupo con mayor cantidad suplementada. También se encontró que hay una mayor media de metilación en el promotor de dos genes en los leucocitos de la sangre del cordón en el grupo con mayor dosis suplementada. En otro estudio sin embargo, se encontró menor metilación en un gen de la placenta en el grupo con mayor cantidad de colina suplementada (9).

4.2.3.5.1.4 - Metionina

Es un aminoácido esencial, además a partir de él se puede obtener cisteína (importante para la síntesis de proteínas y el crecimiento).

Según un estudio, la concentración de metionina que contenía el líquido amniótico predecía de forma fuerte el peso y longitud del niño en el nacimiento. Por ello, la metionina puede ser relevante para un crecimiento correcto del feto y la programación fetal (12).

4.2.3.5.1.5 - Otros nutrientes del metabolismo 1-Carbono

Algunos son el zinc y las vitaminas B2 y B6. Su ingesta puede afectar la programación y el crecimiento fetal. Sin embargo, la evidencia es contradictoria ya que hay estudios que no encuentran asociación entre la ingesta de vitamina B2 y B6 en el embarazo y otros han encontrado una asociación positiva.

La deficiencia de zinc se ha asociado tanto a una mayor media de peso al nacer como un mayor riesgo de tener una restricción de crecimiento del feto. Otro estudio encontró una relación inversa entre la ingesta de zinc y el parto prematuro (12). También se cree que una deficiencia de zinc durante el embarazo puede modificar la metilación de zonas promotoras de genes aumentando el riesgo de tener problemas renales o de padecer enfermedades cardiovasculares (36).

Sin embargo, estos nutrientes se suelen consumir en conjunto. Por ello la evidencia es limitada (12).

También se ha encontrado evidencia de que otros micronutrientes producen cambios epigenéticos durante el embarazo:

4.2.3.5.2 - Vitamina D

La vitamina D tiene un papel en el desarrollo de los tejidos, en el control de las respuestas inmune del feto y la placenta, en expresión de genes y metilación del DNA, e incluso hay evidencia de que un déficit de vitamina D está relacionado con la preeclampsia (11,52). También se ha señalado que hay una relación entre el desarrollo del hueso durante la vida y el estado en cuanto a vitamina D en el embarazo. Algunos estudios han encontrado una relación entre el peso al nacer y los niveles de vitamina D de la madre (52).

Se ha hallado una relación inversa entre el consumo de vitamina D y la edad epigenética de los niños. Sin embargo, otro estudio no encontró asociación (11). Un estudio halló una relación entre los niveles de 25(OH)D y el perfil de metilación del DNA en la sangre del cordón umbilical. Sin embargo, otro estudio no encontró relación (52).

Se ha relacionado bajas concentraciones de esta vitamina en el embarazo con una modificación en la expresión de miRNAs relacionados con algunas rutas metabólicas pudiendo contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas en el niño (36).

4.2.3.5.2.1- Suplementación con vitamina D

Un estudio halló diferencias en la metilación de CpGs en función de la cantidad de vitamina D suplementada. Hubo una mayor metilación en 217 CpGs y una menor en 213 CpGs (53). También se han encontrado diferencias en la metilación en genes relacionados con la programación fetal, como una menor metilación de un gen relacionado con la regulación de la apoptosis (53) y del gen RXRA (54).

No se ha encontrado una asociación entre la suplementación con vitamina D3 y la aceleración de la edad epigenética gestacional. Sin embargo, estratificando por razas, sí se halló una menor edad epigenética gestacional en los niños afroamericanos (11).

4.2.3.5.3- Vitamina C

En un estudio en el que se suplementaba con 500 mg de vitamina C desde la semana 22 del embarazo hasta el parto, los hijos de las mujeres fumadoras tratadas con vitamina C eran más comparables en la metilación del DNA, con los de mujeres no fumadoras tratadas, que con mujeres fumadoras tratadas con placebo. El 50-75% de los CpGs hiper-hipometilados, respectivamente, de no fumadoras frente a fumadoras tuvieron una recuperación de la metilación en un 50% en las suplementadas con vitamina C frente al placebo. Los patrones de suplementación de vitamina C persistieron a los 3 años y a los 6 años (9).

4.2.3.6 - Fibra

El consumo materno de fibra está relacionado con la salud metabólica del niño. Se puede deber en parte al papel que tiene en la colonización y mantenimiento del microbioma de la madre, que influye en el del niño. El microbioma en el embarazo es un regulador del sistema inmune, la inflamación y la producción de ácidos grasos de cadena corta. Estos últimos como el butirato pueden producir cambios epigenéticos ya que es un inhibidor de la histona deacetilasa.

Por ejemplo, un estudio encontró que el uso de probióticos disminuía la metilación del DNA en genes relacionados con la ganancia de peso y la obesidad tanto en el niño como en la madre (11).

4.2.3.7 - Compuestos bioactivos

Las dietas ricas en compuestos bioactivos presentes en la comida (isocianinas, polifenoles, terpenos, compuestos de sulfurados...), especialmente en las frutas y verduras, se han asociado con la prevención de enfermedades crónicas (18). También puede combatir efectos negativos en el metabolismo producidos por una malnutrición en la vida temprana (29). El mecanismo que parece tener por estudios realizados *in vivo* e *in vitro* son moleculares, metabólicos y celulares. De hecho, pueden modificar la expresión de genes al modular rutas de señalización o activar algunos factores de transcripción. Actualmente hay mayor interés en la modulación epigenética (17).

Se cree que estos compuestos bioactivos pueden afectar a las enzimas HAT y HDAC, de ahí pueden derivar parte de sus efectos (38).

Un estudio asoció el consumo de arándanos en la lactancia y el embarazo con la diferenciación de la glándula mamaria en la preadolescencia (que es un marcador de un menor riesgo de cáncer). En otro estudio la suplementación con resveratrol en el embarazo y la lactancia pudo contrarrestar los efectos negativos de una dieta baja en proteínas o alta en grasa, como por ejemplo alteraciones en el metabolismo del colesterol, la obesidad, la alteración de la señalación de la leptina en el hipotálamo o hígado graso no alcohólico. Por otro lado, el consumo de genisteína contrarresta los efectos adversos de una dieta alta en grasas como la alteración del metabolismo de los lípidos o de la glucosa (29).

Sin embargo, falta evidencia para apoyar estos efectos ya que muchos estudios se han hecho *in vitro* y/o en animales. Además, en varios estudios no se ha encontrado una relación significativa entre este tipo de compuestos y la metilación del DNA (18).

4.2.4 - Nutrición neonatal

El ambiente postnatal puede tener efecto en el desarrollo del fenotipo metabólico del niño que en parte está mediado por la alimentación (13). Por ejemplo, la presencia de ácidos grasos trans en la leche materna aumenta el riesgo del aumento de tejido graso en el recién nacido (asociado con enfermedades crónicas) (31).

La leche materna o de fórmula es el primer alimento del niño y tiene un papel en la modificación del epigenoma del niño (11). La lactancia materna disminuye el riesgo de padecer obesidad en el futuro. Un metaanálisis asoció el tiempo de lactancia con un menor riesgo de obesidad en la niñez. Por ejemplo, niños alimentados con lactancia materna por menos de 3 meses son más propensos a padecer obesidad que aquellos que tomaron leche materna durante 7 meses o más. Aunque también hay estudios que no son significativos en este aspecto (31).

En la leche materna hay presentes 1400 miRNAs diferentes. Por ejemplo, el miRNA148a se ha relacionado con la diferenciación de células β -pancreáticas, pudiendo significar que la leche materna puede proteger del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Otro componente sería el miR-125a-5p que tiene una función reguladora del gen ORP (que interviene en el metabolismo de los lípidos) (36).

Los componentes de la leche materna al igual que su práctica pueden afectar a la regulación del crecimiento, a sus hábitos alimentarios y al control del apetito (31).

La alimentación y el estado nutricional de la madre afecta a la composición de la leche materna. Por ejemplo, la obesidad puede afectar a la cantidad de lípidos, proteínas, y miRNAs en la leche materna (13,31). De hecho, los estudios sugieren que la toma de leche materna de madres obesas o con una dieta alta en grasas afecta a la salud del niño, pero no se ha hallado un mecanismo claro (13). La alimentación materna también puede afectar a la presencia de miRNAs en la leche materna. Por ejemplo, se ha encontrado que en las madres con normopeso la presencia de miRNAs, adiponectina y leptina disminuía durante la lactancia, sin embargo, en madres con sobrepeso y obesidad no se produce dicha disminución (36).

También hay evidencia de su efecto en la metilación del DNA del niño. En un estudio se ha señalado una asociación negativa entre la duración de la lactancia materna y el porcentaje de la metilación en la sangre de niños. Otro estudio encontró 87 CpGs diferentemente metilados (39).

También se ha asociado la lactancia materna con la metilación de genes que influyen en la programación fetal como modificaciones en el gen de la leptina que varios estudios han asociado a la larga duración de la lactancia materna (consistente con la asociación de la lactancia materna y el menor riesgo de obesidad) (36,39).

Por otro lado, un estudio no encontró relación entre la lactancia materna y la edad epigenética en niños de entre 7 y 17 años (11).

Una posible explicación entre la diferencia en la metilación del DNA del niño que se alimenta a base de la leche materna frente a los que se alimentan con leche de fórmula es la diferencia en el aporte calórico y en la composición, contribuyendo esto a los efectos en la salud y la enfermedad en el corto y largo plazo. Por ejemplo, una posible ruta de modificación epigenética es la cantidad de omega 3 que hay en la leche materna (ligada a la dieta materna). No solo depende del consumo de ácidos grasos omega 3, ya que los ácidos grasos omega 6 compiten por las enzimas elongasas y desaturasas, pudiendo dificultar el metabolismo de los omega 3 necesarios para un desarrollo saludable. Por otro lado, la leche materna contiene oligosacáridos, que ayudan a la colonización de la microbiota intestinal del niño. Una microbiota saludable puede cambiar el epigenoma ya que produce metabolitos que median los procesos epigenéticos. La leche materna también aporta los micronutrientes necesarios. Una revisión sistemática relacionó la ingesta materna de vitaminas liposolubles e hidrosolubles con su contenido en la leche materna. Además, contiene componentes bioactivos como hormonas, inmunoglobulinas, proteínas antiinflamatorias como la lactoferrina y citoquinas entre otros. Estos compuestos regulan factores epigenéticos como la función inmune, el crecimiento celular y la inflamación (39).

4.2.5 - Nutrición en la infancia temprana

Se ha puesto de manifiesto que la infancia temprana es una ventana crucial para la programación del niño, ya que, de forma similar a la etapa intrauterina, el organismo del niño aún tiene plasticidad para adaptarse al ambiente externo. De hecho, se cree que las primeras semanas o meses de vida están asociados con el peso futuro (31). La malnutrición en edades tempranas puede producir una programación que aumenta la posibilidad de tener alteraciones del metabolismo energético (29).

Incluso en esta etapa se tiene la oportunidad de realizar intervenciones nutricionales que tengan un resultado en la salud metabólica futura (41).

En un estudio se encontró que estar expuesto a hambrunas en edades tempranas de la vida aumentaba la metilación en el gen IGF2 y que además se correlacionaba positivamente con los niveles de colesterol en la edad adulta (29).

Sin embargo, en un estudio basado en el consumo de micronutrientes de la ruta metabólica de 1-Carbono no se encontró asociación entre la metilación global del DNA y el consumo de los micronutrientes. La variación en los resultados de la suplementación puede deberse en parte a la variación de la exposición ambiental, social y psicológica de los niños (11).

5- Conclusiones

- La metilación del DNA ha sido el marcador epigenético más utilizado en todos los estudios examinados, aunque unos pocos miden la expresión de ciertos miRNAs y modificaciones de histonas.

-Se ha hallado evidencia de que la nutrición afecta a la programación fetal del niño a través de modificaciones epigenéticas en genes relacionados con el metabolismo, el crecimiento, la obesidad, el desarrollo neuronal, el ciclo hepático, la inmunidad y la represión tumoral.

-Se ha hallado evidencia de respuestas sexo-dependientes en la metilación del DNA ante la exposición a las mismas condiciones.

-Se ha observado que hay modificaciones epigenéticas que se mantienen estables a lo largo de la infancia mientras que otras no. Se necesitan más estudios para entender estos procesos.

-Ya se conoce que la alimentación saludable es un factor protector frente a muchas enfermedades crónicas no transmisibles, pero esta revisión aporta la visión de que uno de los mecanismos por los que ofrece esta protección es a través de modificaciones epigenéticas.

- La evidencia entre la relación nutrición, programación fetal y epigenética es débil ya que los estudios son heterogéneos y difíciles de comparar y muestran resultados variables. Es, por tanto, importante realizar estudios más amplios y bien diseñados para determinar los marcadores epigenéticos fetales específicos que se ven afectados por la dieta, con el fin de poder intervenir para prevenir enfermedades.

-El ambiente sigue influyendo en la epigenética en la infancia y durante la vida. Por ello las intervenciones nutricionales tanto en el embarazo como en el futuro son efectivas.

-La nutrición materna podría utilizarse como medio para modificar el riesgo y tratar de prevenir enfermedades futuras. Esto podría tener un gran impacto en la salud pública por el ahorro económico y la mejora en la salud y la calidad de vida que supondría. Por esta razón el papel del dietista-nutricionista antes y después de la concepción es clave para asegurar un adecuado desarrollo del feto y la prevención de enfermedades en la edad adulta.

6- Bibliografía

1. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. Engin AB, Engin A, editores. *Obes Lipotoxicity*. 2017;960:1-17.
2. Cerf ME. High Fat Programming and Cardiovascular Disease. *Med Kaunas Lith*. 13 de noviembre de 2018;54(5):86.
3. Myatt L, Thornburg KL. Effects of Prenatal Nutrition and the Role of the Placenta in Health and Disease. Guest PC, editor. *Investig Early Nutr Eff Long-Term Health*. 2018;1735:19-46.
4. Geraghty A, Sexton-Oates A, O'Brien E, Alberdi G, Fransquet P, Saffery R, et al. A Low Glycaemic Index Diet in Pregnancy Induces DNA Methylation Variation in Blood of Newborns: Results from the ROLO Randomised Controlled Trial. *Nutrients*. 6 de abril de 2018;10(4):455.
5. Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. *Nutr Rev*. febrero de 2010;68(2):87-98.
6. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter. *Biología molecular de la célula*. 6.ª ed. Barcelona: Omega; 2016.
7. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA, et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. abril de 2018;107(4):566-75.
8. Geraghty AA, Sexton-Oates A, O'Brien EC, Saffery R, McAuliffe FM. Epigenetic Patterns in Five-Year-Old Children Exposed to a Low Glycemic Index Dietary Intervention during

- Pregnancy: Results from the ROLO Kids Study. *Nutrients*. 24 de noviembre de 2020;12(12):3602.
9. Andraos S, de Seymour JV, O'Sullivan JM, Kussmann M. The Impact of Nutritional Interventions in Pregnant Women on DNA Methylation Patterns of the Offspring: A Systematic Review. *Mol Nutr Food Res*. diciembre de 2018;62(24):e1800034.
 10. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet Lond Engl*. 10 de mayo de 1986;1(8489):1077-81.
 11. Koemel NA, Skilton MR. Epigenetic Aging in Early Life: Role of Maternal and Early Childhood Nutrition. *Curr Nutr Rep*. junio de 2022;11(2):318-28.
 12. McGee M, Bainbridge S, Fontaine-Bisson B. A crucial role for maternal dietary methyl donor intake in epigenetic programming and fetal growth outcomes. *Nutr Rev*. 1 de junio de 2018;76(6):469-78.
 13. Comas-Armangue G, Makharadze L, Gomez-Velazquez M, Teperino R. The Legacy of Parental Obesity: Mechanisms of Non-Genetic Transmission and Reversibility. *Biomedicines*. 1 de octubre de 2022;10(10):2461.
 14. Li S, Chen M, Li Y, Tollefsbol TO. Prenatal epigenetics diets play protective roles against environmental pollution. *Clin Epigenetics*. diciembre de 2019;11(1):82.
 15. David L. Nelson, Michael M. Cox. *Lehninger principios de bioquímica*. 7.ª ed. Nueva York: Omega; 2017.
 16. Harvey Lodish, Arnold Berk, Chris A. Kaiser, Monty Krieger, Antony Bretscher, Hidde Ploegh, et al. *Molecular cell biology*. 8.ª ed. Nueva York: WH Freeman; 2016.
 17. Saffari A, Shrestha S, Issarapu P, Sajjadi S, Betts M, Sahariah SA, et al. Effect of maternal preconceptional and pregnancy micronutrient interventions on children's DNA methylation: Findings from the EMPHASIS study. *Am J Clin Nutr*. octubre de 2020;112(4):1099-113.
 18. Silva LBAR, Pinheiro-Castro N, Novaes GM, Pascoal G de FL, Ong TP. Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols. *Food Res Int Ott Ont*. noviembre de 2019;125:108646.
 19. Monk D, Mackay DJG, Eggermann T, Maher ER, Riccio A. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet*. abril de 2019;20(4):235-48.
 20. Lecorguillé M, Teo S, Phillips CM. Maternal Dietary Quality and Dietary Inflammation Associations with Offspring Growth, Placental Development, and DNA Methylation. *Nutrients*. 8 de septiembre de 2021;13(9):3130.
 21. Dolinoy DC, Das R, Weidman JR, Jirtle RL. Metastable Epialleles, Imprinting, and the Fetal Origins of Adult Diseases. *Pediatr Res*. mayo de 2007;61(5 Part 2):30R-37R.
 22. Nutrition & the Epigenome [Internet]. Utah.edu. 2013 [citado 16 de junio de 2023]. Disponible en: <https://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/nutrition>

23. Peral-Sanchez I, Hojeij B, Ojeda DA, Steegers-Theunissen RPM, Willaime-Morawek S. Epigenetics in the Uterine Environment: How Maternal Diet and ART May Influence the Epigenome in the Offspring with Long-Term Health Consequences. *Genes*. 23 de diciembre de 2021;13(1):31.
24. Şanlı E, Kabaran S. Maternal Obesity, Maternal Overnutrition and Fetal Programming: Effects of Epigenetic Mechanisms on the Development of Metabolic Disorders. *Curr Genomics*. 2 de enero de 2019;20(6):419-27.
25. Vipin VA, Blesson CS, Yallampalli C. Maternal low protein diet and fetal programming of lean type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 15 de marzo de 2022;13(3):185-202.
26. Li CCY, Maloney CA, Cropley JE, Suter CM. Epigenetic programming by maternal nutrition: shaping future generations. *Epigenomics*. agosto de 2010;2(4):539-49.
27. Campisano S, La Colla A, Echarte SM, Chisari AN. Interplay between early-life malnutrition, epigenetic modulation of the immune function and liver diseases. *Nutr Res Rev*. junio de 2019;32(1):128-45.
28. Ryznar RJ, Phibbs L, Van Winkle LJ. Epigenetic Modifications at the Center of the Barker Hypothesis and Their Transgenerational Implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2 de diciembre de 2021;18(23):12728.
29. Zhou LY, Deng MQ, Zhang Q, Xiao XH. Early-life nutrition and metabolic disorders in later life: a new perspective on energy metabolism. *Chin Med J (Engl)*. 20 de agosto de 2020;133(16):1961-70.
30. Hsu CN, Tain YL. Amino Acids and Developmental Origins of Hypertension. *Nutrients*. 12 de junio de 2020;12(6):1763.
31. Moreno-Mendez E, Quintero-Fabian S, Fernandez-Mejia C, Lazo-de-la-Vega-Monroy ML. Early-life programming of adipose tissue. *Nutr Res Rev*. diciembre de 2020;33(2):244-59.
32. Sebastiani G, Andreu-Fernández V, Herranz Barbero A, Aldecoa-Bilbao V, Miracle X, Meler Barrabes E, et al. Eating Disorders During Gestation: Implications for Mother's Health, Fetal Outcomes, and Epigenetic Changes. *Front Pediatr*. 17 de septiembre de 2020;8:587.
33. Burton MA, Lillycrop KA. Nutritional modulation of the epigenome and its implication for future health. *Proc Nutr Soc*. agosto de 2019;78(3):305-12.
34. Gomez-Verjan JC, Barrera-Vázquez OS, García-Velázquez L, Samper-Ternent R, Arroyo P. Epigenetic variations due to nutritional status in early-life and its later impact on aging and disease. *Clin Genet*. octubre de 2020;98(4):313-21.
35. Joshi RO, Chellappan S, Kukshal P. Exploring the Role of Maternal Nutritional Epigenetics in Congenital Heart Disease. *Curr Dev Nutr*. noviembre de 2020;4(11):nzaa166.
36. Alabduljabbar S, Zaidan SA, Lakshmanan AP, Terranegra A. Personalized Nutrition Approach in Pregnancy and Early Life to Tackle Childhood and Adult Non-Communicable Diseases. *Life*. 24 de mayo de 2021;11(6):467.

37. Fall CHD, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 15 de abril de 2019;374(1770):20180123.
38. Choi SW, Friso S. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *Adv Nutr.* noviembre de 2010;1(1):8-16.
39. Maddock J, Wulaningsih W, Fernandez JC, Ploubidis GB, Goodman A, Bell J, et al. Associations between body size, nutrition and socioeconomic position in early life and the epigenome: A systematic review. Muka T, editor. *PLOS ONE.* 10 de agosto de 2018;13(8):e0201672.
40. Eid N, Morgan HL, Watkins AJ. Paternal periconception metabolic health and offspring programming. *Proc Nutr Soc.* mayo de 2022;81(2):119-25.
41. Galan C, Krykbaeva M, Rando OJ. Early life lessons: The lasting effects of germline epigenetic information on organismal development. *Mol Metab.* agosto de 2020;38:100924.
42. Pascoal G de FL, Geraldi MV, Maróstica MR, Ong TP. Effect of Paternal Diet on Spermatogenesis and Offspring Health: Focus on Epigenetics and Interventions with Food Bioactive Compounds. *Nutrients.* 21 de mayo de 2022;14(10):2150.
43. Rasmussen L, Knorr S, Antoniussen CS, Bruun JM, Ovesen PG, Fuglsang J, et al. The Impact of Lifestyle, Diet and Physical Activity on Epigenetic Changes in the Offspring—A Systematic Review. *Nutrients.* 17 de agosto de 2021;13(8):2821.
44. Vähämäki S, Laiho A, Lund R, Isolauri E, Salminen S, Laitinen K. The impact of probiotic supplementation during pregnancy on DNA methylation of obesity-related genes in mothers and their children. *Eur J Nutr.* febrero de 2019;58(1):367-77.
45. de Souza Mesquita LM, Mennitti LV, de Rosso VV, Pisani LP. The role of vitamin A and its pro-vitamin carotenoids in fetal and neonatal programming: gaps in knowledge and metabolic pathways. *Nutr Rev.* 1 de enero de 2021;79(1):76-87.
46. Li Y. Epigenetic Mechanisms Link Maternal Diets and Gut Microbiome to Obesity in the Offspring. *Front Genet.* 27 de agosto de 2018;9:342.
47. Basak S, Vilasagaram S, Duttaroy AK. Maternal dietary deficiency of n-3 fatty acids affects metabolic and epigenetic phenotypes of the developing fetus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* julio de 2020;158:102109.
48. Castillo-Castrejon M, Yang IV, Davidson EJ, Borengasser SJ, Jambal P, Westcott J, et al. Preconceptional Lipid-Based Nutrient Supplementation in 2 Low-Resource Countries Results in Distinctly Different IGF-1/mTOR Placental Responses. *J Nutr.* marzo de 2021;151(3):556-69.
49. Hofstee P, McKeating DR, Perkins AV, Cuffe JS. Placental adaptations to micronutrient dysregulation in the programming of chronic disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* agosto de 2018;45(8):871-84.
50. Bekdash RA. Early Life Nutrition and Mental Health: The Role of DNA Methylation. *Nutrients.* 4 de septiembre de 2021;13(9):3111.

51. Liu HY, Liu SM, Zhang YZ. Maternal Folic Acid Supplementation Mediates Offspring Health via DNA Methylation. *Reprod Sci.* abril de 2020;27(4):963-76.
52. von Websky K, Hasan AA, Reichetzedler C, Tsuprykov O, Hocher B. Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* junio de 2018;180:51-64.
53. Anderson CM, Gillespie SL, Thiele DK, Ralph JL, Ohm JE. Effects of Maternal Vitamin D Supplementation on the Maternal and Infant Epigenome. *Breastfeed Med.* junio de 2018;13(5):371-80.
54. Moon RJ, Curtis EM, Woolford SJ, Ashai S, Cooper C, Harvey NC. The importance of maternal pregnancy vitamin D for offspring bone health: learnings from the MAVIDOS trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* enero de 2021;13:1759720X2110069.

Anexo I

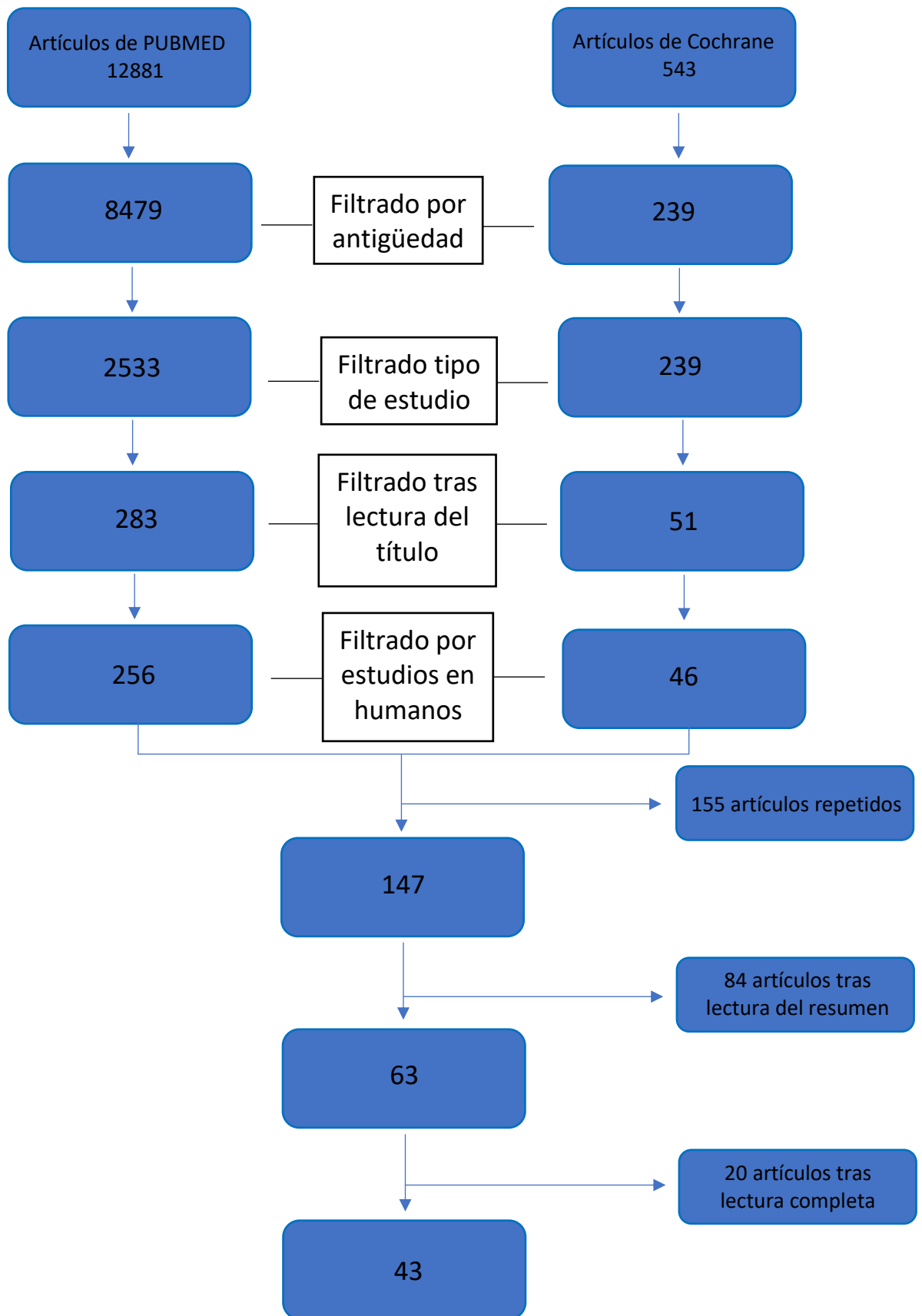


Figura 7: Gráfico de selección de artículos según los criterios de inclusión y exclusión