

## Artículo de revisión

**Programación fetal de enfermedades expresadas en la etapa adulta**

Laura E Martínez de Villarreal\*

**RESUMEN**

Este estudio revisa algunos factores intrauterinos implicados en el desarrollo del individuo durante la vida fetal y neonatal dando lugar al concepto de "programación fetal" y expresión de enfermedades en la etapa adulta. Se analiza la función de la nutrición materna, la restricción del crecimiento intrauterino (factores de riesgo para padecer diabetes mellitus tipo 2, obesidad, cardiopatía coronaria, hipertensión) y los mecanismos epigenéticos que interactúan con la expresión de genes durante el desarrollo, para establecer los puntos de referencia de los procesos fisiológicos que regularán las funciones en el adulto.

**Palabras clave:** programación, enfermedad, mecanismos epigenéticos

**ABSTRACT**

The purpose of the present review is to summarize some of the intrauterine factors implicated on the person's development during neonatal and fetal life producing the concept of "fetal programming of adult diseases". This is an analysis of the role of maternal nutrition and intrauterine growth restriction as risk factors for type 2 diabetes mellitus, obesity, coronary heart disease, hypertension and the epigenetic mechanisms that interact with gene expression during development, establishing the set points of physiological processes that will regulate adult functions.

**Key words:** Programming, disease, epigenetic mechanisms.

**D**urante mucho tiempo se consideró que el feto en etapa de desarrollo *in utero* se encontraba exento de sufrir algún daño por agentes externos, pues se suponía que estaba protegido dentro del vientre materno. En 1940 Gregg y su grupo describieron que el virus de la rubéola durante el embarazo producía defectos congénitos en el recién nacido.<sup>1</sup> Posteriormente, entre 1956 y 1962, el nacimiento de niños con malformaciones en las extremidades (amelia, focomelia), de madres que habían ingerido talidomida en el primer trimestre del embarazo, estableció que no sólo las enfermedades en la madre afectaban al feto sino

también la administración de medicamentos, sobre todo cuando se consumían en el periodo de morfogénesis. De ahí en adelante comenzó el estudio de los factores ambientales, internos o externos, que originaban los defectos congénitos.<sup>1</sup>

El mayor descubrimiento en los últimos 15 años dentro la teratología, fue conocer las deficiencias en la alimentación materna que originaban mayor riesgo de malformaciones en el feto, como la de ácido fólico, y los defectos del tubo neural (anencefalia, espina bifida); además, que el consumo de esta vitamina antes y durante el embarazo prevenía hasta 85% de los defectos.<sup>2</sup> Ese descubrimiento demostró la importancia de la nutrición en esta etapa, para que ocurriera un desarrollo embrionario-fetal normal.

En las últimas décadas diversas áreas de investigación han sugerido que los eventos implicados en el desarrollo fetal normal tienen efectos a largo plazo e influyen en la salud durante la vida adulta. Actualmente se conocen nuevos factores que interactúan con la expresión de genes *in utero* y establecen patrones fisiológicos y estructurales relacionados con la supervivencia del individuo. Algunos de éstos no sólo influyen en el sujeto sino también producen efectos que alteran la programación de generaciones futuras.<sup>3</sup>

\* Departamento de genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Correspondencia: Dra. Laura E. Martínez de Villarreal, Departamento de Genética. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460. Monterrey, Nuevo León, México. E-mail: laurmart@fm.uanl.mx  
Recibido: febrero, 2008. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Martínez VLE. Programación fetal de enfermedades expresadas en la etapa adulta. Medicina Universitaria 2008;10(39):108-13.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx), [www.meduconuanl.com.mx](http://www.meduconuanl.com.mx)

Se piensa que los estímulos o agresiones en las etapas tempranas de la vida originan consecuencias permanentes; esto es algo establecido en el campo de la biología del desarrollo y se denomina programación. El estímulo puede originarse por medios endógenos (señalización hormonal) o exógenos (medio ambiente). La primera prueba de la programación se obtuvo hace más de 100 años, cuando se confirmó el periodo crítico de *imprinting* en las aves.<sup>4</sup>

Un factor importante de programación ambiental es la nutrición. Durante la vida fetal e infancia temprana la nutrición puede inducir efectos permanentes en el metabolismo, crecimiento, neurodesarrollo y procesos patológicos (hipertensión, diabetes, aterosclerosis u obesidad).<sup>3</sup>

### HIPÓTESIS DE BARKER

Barker y su grupo señalan que el tamaño pequeño al nacimiento, según la edad gestacional, se asocia con riesgo elevado de sufrir eventos adversos en la vida adulta (concentraciones anormales de lípidos sanguíneos; diabetes mellitus, hipertensión y muerte por enfermedad coronaria isquémica). La restricción del crecimiento intrauterino se ha identificado como marcador de nutrición fetal deficiente que adapta al feto y programa al individuo para ser propenso a enfermedades en la vida adulta.<sup>5</sup>

Los estudios de Barker y colaboradores, en la década de 1980, establecieron que la incidencia de algunas enfermedades en el adulto, como accidente vascular, diabetes tipo 2 y dislipidemias, se relacionaban con el ambiente intrauterino durante el desarrollo (hipótesis de Barker).<sup>5</sup> Actualmente, esta hipótesis se conoce como el origen durante el desarrollo de la salud y enfermedad.<sup>6</sup>

La inducción de diferentes fenotipos, mediante las variaciones ambientales en etapas tempranas de la vida, incluida la nutrición, se asocia con diversos grados de enfermedad metabólica. La inducción de cambios persistentes en la función y estructura de los tejidos, por diferencias ambientales en la vida temprana, produce alteraciones permanentes en la regulación de la transcripción de genes.<sup>7</sup>

Diversos estudios epidemiológicos en modelos humanos y animales indican que durante los periodos críticos del desarrollo pre y posnatal, distintos estímulos ambientales influyen en las vías del desarrollo, los cuales inducen cambios permanentes en el metabolismo y la susceptibilidad para sufrir enfermedades crónicas. Por lo tanto, la hipótesis

de Barker señala que ciertas estructuras y funciones de los órganos realizan una programación durante la vida embrionaria y fetal que determina los puntos de referencia que regularán las respuestas fisiológicas y metabólicas en la etapa adulta. El efecto de la programación a corto plazo permite la supervivencia del feto, mientras que a largo plazo predispone a enfermedades en la vida adulta.<sup>8</sup>

### NUTRICIÓN MATERNA Y RIESGO DE ENFERMEDADES DEL ADULTO

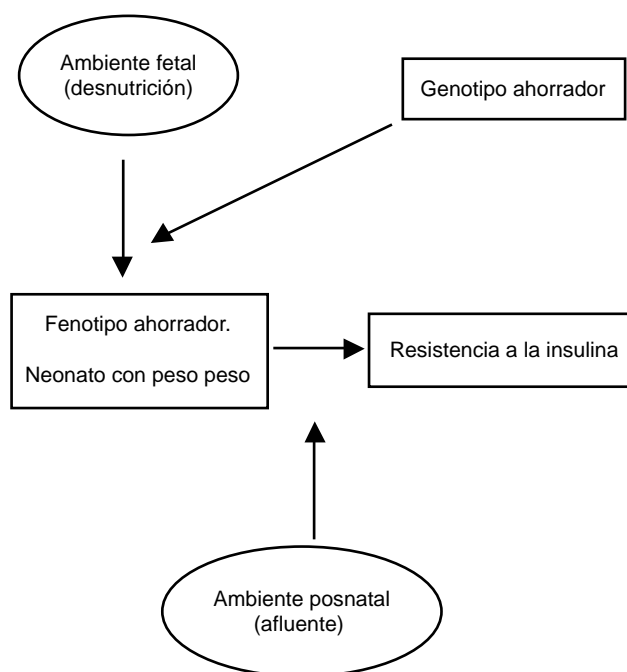
La alteración en la disponibilidad de nutrientes durante el embarazo resulta en adaptación en el desarrollo fetal. Esto se realiza mediante ajustes hormonales por el embrión y el feto para reestablecer los puntos de referencia, de manera que el recién nacido estará mejor preparado para un ambiente adverso (desnutrición). Sin embargo, el adecuado aporte nutricional durante la etapa posnatal, que permita la aceleración del crecimiento, puede originar alteraciones metabólicas que lo hagan susceptible a funciones fisiológicas aberrantes y enfermedades en la etapa adulta, al igual que otras afecciones *in útero*, incluida la exposición a tóxicos.<sup>8</sup>

La relación entre pobreza y desnutrición aumenta la morbilidad y mortalidad infantil. Hales y su grupo evaluaron la tolerancia a la glucosa en individuos de 64 años; sus resultados mostraron una fuerte asociación entre bajo peso al nacimiento y enfermedades metabólicas. Los neonatos con peso menor de 2,500 g al nacimiento tenían 7.5 más veces de padecer diabetes o intolerancia a la glucosa, en comparación con los que pesaron más 4,000 g.<sup>8</sup> Lo anterior dio lugar a la teoría del genotipo-fenotipo ahorrador (figura 1).<sup>9</sup>

Los estudios en roedores demostraron que las modificaciones en la alimentación, como la administración de compuestos donadores de grupos metilo (betaína, vitamina B12, colina y ácido fólico) modifican la expresión de genes. Aún se investiga la reversión de las marcas epigenéticas en la nutrición humana.

### EPIGENÉTICA

El retraso en el crecimiento intrauterino por crecimiento fetal deficiente o prematuridad, se asocia con riesgo elevado de padecer síndrome metabólico (dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión), diabetes mellitus



**Figura 1.** Hipótesis del genotipo-fenotipo ahorrador

tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la etapa adulta. Los mecanismos del fenómeno, en el origen fetal o la programación de enfermedades, permanecen en estudio.<sup>8</sup>

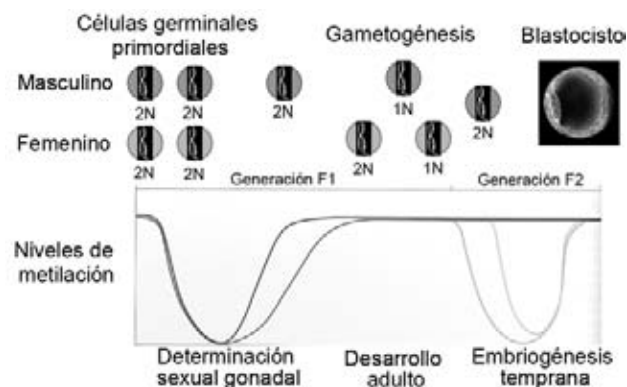
Los mecanismos biológicos subyacentes de esta hipótesis no son bien entendidos, la regulación epigenética durante el desarrollo y su asociación entre desregulación y enfermedades en el humano, apoyan la hipótesis de los mecanismos epigenéticos implicados en este proceso.<sup>6</sup>

Cada tipo celular diferenciado tiene su propia firma epigenética, que refleja su genotipo, antecedentes de desarrollo e influencias ambientales, y al final señala el fenotipo de la célula y el organismo. Algunas células tienen amplia reprogramación epigenética durante la vida fetal. El tratamiento adecuado o inadecuado en estos periodos puede causar efectos adversos a corto y largo plazo en el recién nacido y su progeie.<sup>10</sup>

Desde las etapas tempranas del desarrollo suceden modificaciones covalentes en el ADN y sus proteínas relacionadas, que determinan los patrones de linaje específicos de la expresión génica y, por tanto, representan los mecanismos más importantes mediante los que los factores ambientales pueden influir sobre el desarrollo durante la vida.<sup>11</sup>

La metilación del ADN es el principal regulador epigenético del genoma (regula aspectos cruciales de su

función). En células somáticas diferenciadas, los patrones de metilación genómica son estables y heredables; sin embargo, en los mamíferos existen por lo menos dos periodos del desarrollo (células germinales y embriones en periodo de preimplantación), en los que dichos patrones reprograman todo el genoma para originar células con amplio potencial de desarrollo (figura 2). La reprogramación epigenética de las células germinales y embriones tempranos afecta la impronta genómica.<sup>12</sup> La reprogramación parece establecer la totipotencia nuclear en el desarrollo normal y en los animales clonados y la eliminación de la información epigenética adquirida.<sup>12</sup>



**Figura 2.** Modificaciones del estado de metilación durante el desarrollo intrauterino.

La metilación del ADN es una de las modificaciones epigenéticas mejor estudiadas en los organismos uni y multicelulares. En los mamíferos y otros vertebrados, la metilación ocurre, principalmente, en el dinucleótido simétrico CpG. La metilación simétrica y el descubrimiento del ADN-metiltransferasas (Dnmt), en concreto la Dnmt1, sugieren un mecanismo de mantenimiento en los patrones específicos de metilación del genoma. Los patrones impuestos en el genoma, en puntos definidos durante el desarrollo en células precursoras, se mantienen por la Dnmt1 y originan programas predeterminados de expresión génica durante el desarrollo en la descendencia de células precursoras.<sup>12</sup> Lo anterior explica porqué los patrones de diferenciación se mantienen por poblaciones celulares. Los eventos específicos de desmetilación en tejidos diferenciados pueden causar cambios posteriores.

Se han demostrado efectos de metilación en la expresión de genes específicos *in vivo*, particularmente los improntados, pero aún no es claro si está implicada en

el control de la expresión génica durante el desarrollo normal. Aunque se han detectado enzimas que metilan ADN *de novo* (Dnmt3a y Dnmt3b), se desconoce cómo se establecen los patrones específicos de metilación en el genoma.<sup>12</sup>

Se han sugerido mecanismos para la desmetilación, aunque no se han detectado enzimas que realicen esta función. La metilación anormal, como la producida por abolición de genes de metilasas, provocan alteraciones en todo el genoma que resultan en mortalidad embrionaria o defectos en el desarrollo; sin embargo, aún se desconocen sus bases en el desarrollo anormal. La hipo e hipermetilación se han asociado con el cáncer.

Se piensa que los mamíferos pueden tener periodos de reprogramación, en los patrones de metilación, en todo el genoma. Con frecuencia, una parte importante del genoma es desmetilada y después de algún tiempo remetilada, siguiendo un patrón celular o tisular específico. Aún se estudia la dinámica de los eventos de reprogramación, los mecanismos enzimáticos implicados y el propósito biológico de los mismos.<sup>12</sup>

El bajo peso al nacimiento, especialmente cuando es seguido de un crecimiento acelerado durante la infancia y gran adiposidad central en la etapa adulta, es un factor de riesgo para sufrir enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Estas observaciones proporcionan las bases para la hipótesis de programación y significan un reto para descubrir cuáles son los mecanismos que registran, recuerdan y posteriormente revelan, en una etapa posterior de la vida, las deficiencias nutricionales recibidas durante la gestación.<sup>3</sup>

La programación fetal implica funciones de plasticidad durante el desarrollo (respuesta a señales ambientales y nutricionales) y etapas tempranas de la vida, y sus efectos adversos en la vida adulta (riesgo cardiovascular, enfermedades de la conducta). Aunque los primeros estudios se relacionaron con crecimiento fetal deficiente, se ha demostrado que las señales ambientales producen efectos adversos independientes del crecimiento. Los efectos adversos a largo plazo reflejan desigualdad entre las condiciones ambientales tempranas (fetales y neonatales) y a las que se enfrenta el individuo en etapas posteriores de la vida.<sup>7</sup>

Los mecanismos subyacentes a este riesgo no se conocen, pero los estudios experimentales en roedores y humanos sugieren que los cambios epigenéticos, en los

genes reguladores y los relacionados con el crecimiento, tiene función importante en la programación fetal.<sup>7</sup>

## ESTRÉS OXIDATIVO

Las alteraciones epigenéticas que marcan el genoma son la clave para la exposición nutricional *in utero* y su influencia en la expresión de genes y el fenotipo. La nutrición *in utero* es capaz de cambiar la estructura de la cromatina, alterar la expresión génica y modular la salud durante toda la vida.<sup>13</sup>

El estrés oxidativo es una de las causas o trastornos, conocidas o probables, asociada con el crecimiento fetal adverso (disminución o exceso) o parto pretérmino; éste puede ser el factor común de programación, en la asociación de dichas condiciones y riesgo elevado de padecer enfermedades en la etapa adulta. Los mecanismos de programación del estrés oxidativo pueden ser directos, a través de la modulación de la expresión génica, o indirectos, mediante el efecto de ciertas moléculas oxidadas.<sup>14</sup>

Diversos experimentos han demostrado la función del balance redox en la modulación de la expresión génica. Estudios recientes comprueban que la función de la insulina y la tensión arterial son blancos sensibles de programación por el estrés oxidativo. La programación adversa puede ocurrir sin afectar el crecimiento fetal, pero ésta es más frecuente en los niños de bajo peso, porque con mucha frecuencia experimentan alteraciones, conocidas o desconocidas, con efectos oxidativos.

El estrés oxidativo se modifica fácilmente durante el embarazo y en los periodos posnatales tempranos (que son ventanas críticas admisibles). Esta hipótesis, de probarse su validez, puede ser útil para combatir la epidemia del síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Actualmente se estudia la prescripción de antioxidantes durante el embarazo para prevenir la preeclampsia. Es importante que los infantes nacidos de mujeres con este tratamiento tengan seguimiento a largo plazo para probar la hipótesis de programación del estrés oxidativo.<sup>14</sup>

## CITOCINAS MATERNAS

Las causas fundamentales de programación se asocian estrechamente con la alteración materna durante el embarazo y, por lo tanto, el ambiente fetal. El ambiente fetal subóptimo, debido a la nutrición inadecuada, infección,

anemia, hipertensión, inflamación, diabetes gestacional o hipoxia en la madre, expone al feto a factores hormonales, de crecimiento, citocinas o adipocinas. Estos afectan los parámetros metabólicos, del sistema inmunitario, vasculares, renales, hemodinámicos, del crecimiento y mitocondriales en etapas posteriores de la vida, y origina deficiencia en la homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular, obesidad y enfermedad cardíaca en la etapa adulta. Dichos eventos se combinan con sobrealimentación o estilos de vida diferentes a los adquiridos por el feto durante su programación.<sup>15</sup>

### DEFICIENCIAS FUNCIONALES EN OTROS ÓRGANOS

Además del riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y diabetes, se han investigado diversas alteraciones funcionales asociadas con el desarrollo fetal deficiente. La exposición a citocinas maternas durante la vida fetal y neonatal produce efectos particulares, según el periodo y tejido específicos. Con base en esto, las citocinas se consideran factores de crecimiento que ejercen un efecto positivo o negativo.

El efecto de los corticoesteroides en las madres para acelerar la maduración pulmonar fetal en los partos pretérmino, no se circunscribe sólo al pulmón, pues el mensaje esteroideo produce que otros órganos, como el riñón y el corazón, también aceleren su maduración y disminuyan el número de células, lo que resulta en riesgo elevado de padecer hipertensión y enfermedad cardíaca.

La exposición a citocinas maternas por procesos infecciosos se asocia con riesgo elevado de sufrir parálisis cerebral; por lo tanto, dichas moléculas no sólo suprimen el proceso inflamatorio en la madre sino el crecimiento y maduración del sistema nervioso central en el feto.<sup>3</sup> Aún se estudia el efecto de diferentes factores en otros órganos y sistemas.<sup>8</sup>

### FUNCIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GLÁNDULAS SUPRARRENALES

La programación en la etapa inicial de la vida tiene un efecto potencialmente amplio en la salud del individuo. Por ejemplo, las variables perinatales (bajo peso al nacimiento) se han relacionado con aumento en la prevalencia de síntomas depresivos.

Estudios en animales y humanos han demostrado que la programación del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales (HPAA), por alteraciones en la vida fetal, es un factor importante que origina diversos trastornos que se distinguen por su sobreactividad.<sup>16</sup> Los estudios preliminares sugieren una función similar para la programación temprana del eje simpático-suprarrenal. La actividad reducida del eje HPAA es característica importante de diversas enfermedades relacionadas con el estrés, como: trastorno de estrés postraumático, dolor crónico, fatiga y depresión melancólica atípica. Por lo tanto, es altamente admisible que la susceptibilidad a estos trastornos se origine de manera similar en las etapas tempranas de la vida, aunque hasta la fecha no se cuenta con gran evidencia.

Deben realizarse estudios orientados en los efectos de las alteraciones maternas, como la desnutrición, pre-eclampsia e infección, que repercuten en la vida adulta. Este es un paso importante para que los padecimientos actuales se relacionen con estrategias de prevención.<sup>16</sup> El entendimiento de mecanismos moleculares y bioquímicos que participan en la programación fetal ayudarán a identificar los niños con riesgo elevado de padecer enfermedades en la etapa adulta y desarrollar estrategias de prevención.

### GLOSARIO

**Epigenética:** cambios en la expresión de genes sin alteración en la secuencia de ADN, mediante metilación de ADN y restructuración de la cromatina.

**Epigenoma:** patrones epigenéticos globales que distinguen o son variables en las células. Estos incluyen: metilación de ADN, modificación de histonas y proteínas asociadas con la cromatina.

**Epigenómica:** estudio de los efectos en la estructura de la cromatina; enrollamiento y fusión en la matriz nuclear, empaquetamiento de ADN y modificación covalente de las histonas (metilación, acetilación, ubiquitinación, fosforilación).

**Metilación de ADN:** adición de grupos metilo a las citocinas. Ocurre principalmente en las regiones repetidas que contienen residuos CpG. La metilación del ADN produce genes inactivos y suprime la transcripción.

**Imprinting (impronta) genómica:** marca epigenética de un locus con base en su origen parental que origina la expresión monoalélica del gen.

## REFERENCIAS

1. Rogers JM, Kavlock RJ. Developmental toxicology. In: Klaassen CD, editor. Toxicology. The basic science of poisons. 1<sup>st</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1996;pp:310-31.
2. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Ericksson JD. Neural tub defects. *N Eng J Med* 1999;341:1509-19.
3. Hall JG. The importance of the fetal origin of adult disease for geneticists. *Clin Genet* 2007;72:67-72.
4. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;6:253-62.
5. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, et al. Type 2 (non- insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-67.
6. Sinclair KD, Lea RG, Rees WD, Young LE. The developmental origins of health and disease: current theories and epigenetic mechanisms. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007;64:425-43.
7. Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y. Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1-16.
8. Lau C, Rogers JM. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72:300-12.
9. Lee HK, Park KS, Deng JH, Cho YM, et al. Mitochondria based model for fetal origin of adult diseases and insulin resistance. *Ann NY Acad Sci* 2005;1042:1-18.
10. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KM. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG* 2008;115:158-68.
11. Sinclair KD, Lea RG, Rees WD, Young LE. The developmental origins of health and disease: current theories and epigenetic mechanisms. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007;64:425-43.
12. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001;293:1089-93.
13. Mathers JC. Early nutrition: impact on epigenetics. *Forum Nutr* 2007;60:42-48.
14. Luo ZC, Fraser WD, Julien P, Deal CL, Walker M. Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases: programming by oxidative stress? *Med Hypotheses* 2006;66:38-44.
15. Fernandez Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2006;88:234-43.
16. Kajantie E. Fetal origins of stress-related adult disease. *Ann NY Acad Sci* 2006;1083:11-27.