

COMENTARIO

Dra. María Soledad Andersen

Médica Genetista
Jefa de Servicio de Genética del Hospital Alemán
Genetista Especialista en Fertilidad Fertilab

La epigenética, un campo de estudio biológico avanzado, revela que las expresiones genéticas no son estáticas, sino dinámicas y susceptibles de diferentes influencias. La epigenética la podemos definir como modificaciones en la actividad genética que no implican cambios en la secuencia del ADN, pero que pueden ser transmitidas a las generaciones futuras. Es decir, el estado epigenético está controlado por una combinación de factores estocásticos, genéticos y factores ambientales internos, como la señalización hormonal, y externos, como la nutrición. Las modificaciones epigenéticas (imprinting) incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas y ARN no codificante, que en conjunto regulan la actividad genética. La metilación del ADN implica la adición de grupos metilo a las bases del ADN, lo que puede silenciar la expresión génica. Las modificaciones de histonas implican cambios en las proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN, lo que afecta la accesibilidad de ciertas regiones del genoma. Los ARN no codificantes son moléculas de ARN que no se traducen en proteínas, pero que pueden regular la expresión génica de diversas maneras. La forma más estudiada de la modificación epigenética es la metilación del ADN, específicamente en la citosina de una citosina-guanina. (CpG) dinucleótido. Los perfiles de metilación del ADN basados en microarrays y secuencias son dos tecnologías que se utilizan ampliamente para estudiar el estado de metilación. Estos mecanismos epigenéticos pueden ser influenciados por factores ambientales como la dieta, la exposición a toxinas y el estrés, y también pueden ser heredados de una generación a otra. La epigenética desempeña un papel crucial en el desarrollo embrionario, la diferenciación celular, la regulación del sistema inmunológico y la adaptación a cambios ambientales. Las modificaciones epigenéticas no solo son favorables evolutivamente sino que también pueden ser factores que predisponen a un mayor riesgo de enfermedades multifactoriales. Entre ellas, anomalías del neurodesarrollo y del comportamiento, temas que toca el artículo a discutir. En el contexto prenatal, la dieta materna juega un papel crucial en la programación fetal, que se refiere a cómo el ambiente uterino puede influir en el desarrollo del feto y predisponer a enfermedades en la edad adulta. La disponibilidad de nutrientes como el ácido fólico y los ácidos grasos omega-3 es vital para procesos

de metilación y para el desarrollo del sistema nervioso central del feto. A continuación se detallan los procesos epigenéticos más relevantes durante la formación fetal:

1. Metilación del ADN: La metilación del ADN es una modificación epigenética común en la que grupos metilo se agregan a ciertas regiones del ADN, lo que puede silenciar genes. Algunos nutrientes, como el ácido fólico, la vitamina B12 y el zinc, son indispensables para el metabolismo de un carbono, que consiste en los ciclos de folato y metionina, generando S-adenosilmetinoína (SAM), el principal donante de metilo para reacciones de metilación como la metilación del ADN y de histonas. Una deficiencia en estos nutrientes durante el embarazo podría afectar la metilación del ADN en el feto, proceso íntimamente relacionado con el desarrollo mental y futuramente madurativo.

2. Modificaciones de Histonas: Las histonas son proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN. Las modificaciones en estas histonas, como la acetilación y la metilación, pueden activar o desactivar genes. La disponibilidad de ciertos nutrientes, como el butirato (que proviene de la fermentación de fibra en el colon) y el ácido fólico, puede influir en estas modificaciones.

3. MicroARNs: Son pequeños fragmentos de ARN que regulan la expresión génica. La dieta puede afectar los niveles de microARNs en el cuerpo, lo que a su vez podría influir en la expresión génica del feto. A su vez, la ingesta de mRNAs de origen animal o vegetal también tendrá su impacto en la neuromodulación fetal.

4. Exposición a toxinas: La dieta también puede estar relacionada con la exposición a toxinas ambientales. Por ejemplo, ciertos alimentos pueden contener residuos de pesticidas u otros contaminantes químicos que podrían afectar las modificaciones epigenéticas. Sin embargo, la relación entre la dieta materna y las modificaciones epigenéticas es compleja y multifacética. Estudios han evaluado esta relación, pero los resultados han sido inconsistentes debido a la variabilidad en las medidas dietéticas y sesgos en el diseño experimental. A pesar de las asociaciones observadas entre la dieta materna y ciertas modificaciones epigenéticas, estas no son el único determinante de enfermedades complejas. Este artículo científico, titulado "Relationships between the maternal prenatal diet and epigenetic state in infants: a systematic review of human studies," se centra en investigar la relación entre la dieta materna durante el embarazo y el estado epigenético de los bebés en el primer año de vida. Los autores realizaron una revisión sistemática de estudios humanos siguiendo las pautas PRISMA, buscando

entender cómo la dieta prenatal se relaciona con el estado epigenético de los bebés mediante enfoques de genes candidatos o genómica a gran escala. Los resultados del estudio indican que la mayoría de los estudios humanos sobre este tema se han enfocado en la ingesta de macro y micronutrientes, en lugar de considerar la dieta en su totalidad. Los investigadores encontraron siete estudios relevantes que incluyeron un total de 6852 parejas madre-hijo. Estos estudios variaron en diseño, incluyendo un ensayo controlado aleatorio y estudios observacionales. Los resultados fueron inconsistentes en cuanto a la asociación entre las medidas dietéticas maternas y la metilación del ADN en los bebés. Las magnitudes de los efectos de la dieta materna en la metilación del ADN variaron significativamente, desde muy bajos (10%). Una conclusión importante del artículo es que la evidencia presentada proporciona una certeza muy baja de que los patrones dietéticos durante el embarazo estén relacionados con el estado epigenético en los bebés. Los autores recomiendan que los estudios futuros maximicen el tamaño de las muestras y optimicen y armonicen los métodos de medición dietética y los análisis epigenéticos para obtener resultados más concluyentes. Esta revisión resalta la complejidad de entender las relaciones entre la dieta materna durante el embarazo y los cambios epigenéticos en los bebés, y subraya la necesidad de investigaciones adicionales y más rigurosas en este campo para obtener conclusiones más definitivas y prácticas para las recomendaciones dietéticas durante el embarazo. Cabe mencionar que la alimentación y suplementación de una mujer embarazada no solo estará determinada por las opciones nutricionales sino también influenciada por la situación socioeconómica, la cultura y la educación que la misma presente. También hay que resaltar que la biodisponibilidad de dichos nutrientes se verá afectada por múltiples procesos enzimáticos para los cuales existen polimorfismos y mutaciones que pueden beneficiar o perjudicar dicha biodisponibilidad, un claro ejemplo es la metilación del ácido fólico. La biodisponibilidad del ácido fólico y su proceso de metilación son conceptos fundamentales relacionados con la absorción y el metabolismo del folato, una forma esencial de vitamina B9. El ácido fólico, una forma sintética de folato presente en suplementos y alimentos fortificados, se convierte en su forma activa, 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), a través del proceso de metilación. La metilación, un proceso biológico crucial, implica la adición

de grupos metilo (un átomo de carbono y tres de hidrógeno) a moléculas, y es esencial para varias reacciones metabólicas en el cuerpo. Las variantes genéticas en MTHFR, como C677T y A1298C, pueden afectar la eficacia de la conversión del ácido fólico. Individuos con tales variantes pueden experimentar una metilación desfavorable, lo que puede influir en diversas funciones biológicas, incluyendo la síntesis de ADN, la desintoxicación de sustancias químicas y la regulación del sistema inmunológico. Es importante tener en cuenta estas consideraciones, especialmente al seleccionar suplementos de folato, para asegurar un adecuado funcionamiento de los procesos metabólicos relacionados con la metilación. Por lo tanto, es imperativo entender que las modificaciones epigenéticas son solo una parte del panorama y que factores genéticos, epigenéticos y ambientales interactúan de manera intrincada para determinar el fenotipo y la susceptibilidad a enfermedades. La comprensión profunda de estos procesos permitirá una intervención más precisa y personalizada en el ámbito de la salud, mejorando así nuestras estrategias preventivas y terapéuticas para las enfermedades complejas y multifactoriales. En conclusión, las expresiones genéticas son dinámicas y pueden ser influenciadas por factores ambientales, particularmente durante etapas críticas del desarrollo como el embarazo. Las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, desempeñan un papel esencial en la diferenciación celular y están profundamente arraigadas en la influencia del ambiente uterino y la dieta materna. En el contexto prenatal, la dieta de la madre emerge como un factor crucial que puede modular las modificaciones epigenéticas en el feto. A pesar de numerosos estudios, la conexión exacta entre la dieta prenatal y las modificaciones epigenéticas en los bebés aún no se comprende completamente debido a la variabilidad en las medidas dietéticas y las diferencias genéticas individuales y poblacionales. Esta comprensión detallada de los procesos genéticos y epigenéticos no solo arroja luz sobre los mecanismos subyacentes de enfermedades complejas, sino que también destaca la necesidad de intervenciones más personalizadas y precisas en el ámbito de la salud. Aunque el estado epigenético de los bebés puede predisponer a ciertas condiciones de salud en el futuro, no es el único factor determinante. La genética, el ambiente y la dieta son partes interconectadas de un rompecabezas complejo que configura nuestra salud y bienestar. La comprensión de estas interre-

^a Variante genética: cambios de información genética en una posición del genoma o locus, con respecto a una secuencia de referencia.

laciones nos lleva hacia una medicina más personalizada y preventiva, donde se pueden diseñar estrategias de intervención adaptadas a las necesidades

individuales, mejorando así la calidad de vida y reduciendo el riesgo de enfermedades complejas y multifactoriales.

Referencias

1. Ahmed, F. "Epigenetics: Tales of adversity". *Nature* 468, S20 (2010).
2. Carey N., "The Epigenetics Revolution: How Modern Biology is Rewriting Our Understanding of Genetics, Disease and Inheritance". Columbia University Press, 2013.
3. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet.* 2013;14(3):204-220.
4. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr.* 2007; 27:363-388.
5. O'Byrne MR, Au KS, Morrison AC, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Two-locus interaction increases the risk of conotruncal heart defects in humans. *Hum Genet.* 2010;127(5):631-638.
6. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics.* 2019 May;14(5):421-444. doi: 10.1080/15592294.2019.1595297.
7. Bekdash RA. Early Life Nutrition and Mental Health: The Role of DNA Methylation. *Nutrients.* 2021 Sep 4;13(9):3111. doi: 10.3390/nu13093111.
8. Acevedo N, Alashkar Alhamwe B, Caraballo L, Ding M, Ferrante A, Garn H, Garssen J, Hii CS, Irvine J, Llinás-Caballero K, López JF, Mieth S, Perveen K, Pogge von Strandmann E, Sokolowska M, Potaczek DP, van Esch BCAM. Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutrients.* 2021 Feb 25;13(3):724. doi: 10.3390/nu13030724.
9. Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr Med Chir.* 2017 Jun 28;39(2):157. doi: 10.4081/pmc.2017.157. PMID: 28673078



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.