



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ACTUALIDAD

Programación epigenética placentaria en restricción del crecimiento intrauterino[☆]



Paola Casanello^{a,b,*}, José A. Castro-Rodríguez^b, Ricardo Uauy^b y Bernardo J. Krause^b

^a División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 19 de abril de 2016; aceptado el 28 de abril de 2016

Disponible en Internet el 18 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Restricción del crecimiento intrauterino;
Placenta;
Óxido nítrico;
Epigenética

Resumen La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es una enfermedad perinatal que afecta la trayectoria de crecimiento fetal, llegando a estar bajo el percentil 10 del peso esperado para la edad gestacional. Esta condición se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular, metabólico y de obesidad en la vida posnatal. Junto con ello se observan cambios importantes en la función placentaria, y particularmente en una molécula clave en esta regulación, que es el óxido nítrico. La síntesis del óxido nítrico presenta numerosos mecanismos de control, así como de competencia por su sustrato común, el amino ácido L-arginina, con la arginasa. Esta competencia queda de manifiesto en diversas enfermedades vasculares, y particularmente en el endotelio de los vasos umbilicales de fetos con RCIU. Junto con ello se puede observar una regulación a nivel epigenético, donde la metilación en regiones específicas de los promotores de algunos genes, como el de la sintasa del óxido nítrico regulan su expresión. Es de gran interés en la actualidad conocer los mecanismos por los cuales enfermedades como la RCIU pudieran estar condicionadas particularmente por condiciones nutricionales y metabólicas maternas y los mecanismos epigenéticos que pudieran ser eventualmente modificables y, por tanto, foco de interés para intervenciones en salud.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Intrauterine growth restriction;
Placenta;
Nitric oxide;
Epigenetics

Placental epigenetic programming in intrauterine growth restriction (IUGR)

Abstract Intrauterine growth restriction (IUGR) is a perinatal condition affecting foetal growth, with under the 10th percentile of the weight curve expected for gestational age. This condition has been associated with higher cardiovascular and metabolic risk and post-natal obesity. There are also major changes in placental function, and particularly in a key molecule

[☆] Esta *Actualidad* forma parte de un ciclo de 5 actualidades consecutivas sobre el tema de epigenética, a ser publicadas en los números de 1 a 5, Vol. 87 de la Revista Chilena de Pediatría 2016.

* Autor para correspondencia.

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

in this regulation, nitric oxide. The synthesis of nitric oxide has numerous control mechanisms and competition with arginase for their common substrate, the amino acid L-arginine. This competition is reflected in various vascular diseases and particularly in the endothelium of the umbilical vessels of babies with IUGR. Along with this, there is regulation at the epigenetic level, where methylation in specific regions of some gene promoters, such as the nitric oxide synthase, regulating their expression. It is currently of great interest to understand the mechanisms by which diseases such as IUGR may be conditioned, particularly by maternal nutritional and metabolic conditions, and epigenetic mechanisms that could eventually be modifiable, and thus a focus of interest for health interventions.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Programación intrauterina

La asociación entre los estímulos ambientales que ocurren durante el desarrollo embrionario y fetal y la salud en la vida adulta ha pasado a ser una fuente de explicación para la elevada prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (por ejemplo obesidad, diabetes, dislipidemia e hipertensión). Estudios epidemiológicos en los años 80 en el Reino Unido mostraron una importante correlación entre los resultados perinatales (por ejemplo peso al nacer y ganancia de peso posnatal) con un aumento de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2¹. A partir de estas observaciones un importante número de estudios donde se usaron modelos animales para simular condiciones de déficit de nutrientes durante la gestación, han evidenciado los efectos deletéreos de la malnutrición materna, la disfunción placentaria, la hipoxia y otros factores (esto es: tabaco, contaminantes ambientales, etc.) sobre el desarrollo temprano y sus consecuencias sobre la salud en la vida adulta². Cabe destacar que como período de desarrollo temprano no solo se considera el período intrauterino, sino también el período periconcepcional y la vida posnatal. Es así que el concepto original «programación fetal» acuñado por el Dr. David Barker (originalmente denominado hipótesis de Barker) es llamado en la actualidad «origen temprano de la salud y enfermedad» o en inglés *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD), y para los fines de esta revisión se denominará programación intrauterina (fig. 1).

La programación intrauterina puede ser considerada como el establecimiento de una respuesta alterada a nivel celular o sistémico, como el resultado de un estímulo anormal que ocurre en un momento del desarrollo (período periconcepcional, embrionario, fetal o posnatal)³. Estos estímulos anormales inducen cambios fisiológicos fetales, los cuales son considerados respuestas adaptativas que le permiten al sujeto enfrentar posibles condiciones ambientales en el momento de nacer⁴. La persistencia y reproducibilidad de los fenotipos cardiometabólicos inducidos por condiciones adversas durante la vida perinatal han permitido evidenciar que habría mecanismos epigenéticos que participarían en esta programación a nivel celular⁵. Existe creciente evidencia que destaca la presencia de marcadores epigenéticos en genes cuya transcripción está alterada (regulada positiva o negativamente) en sujetos con intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2⁶. No existe en la

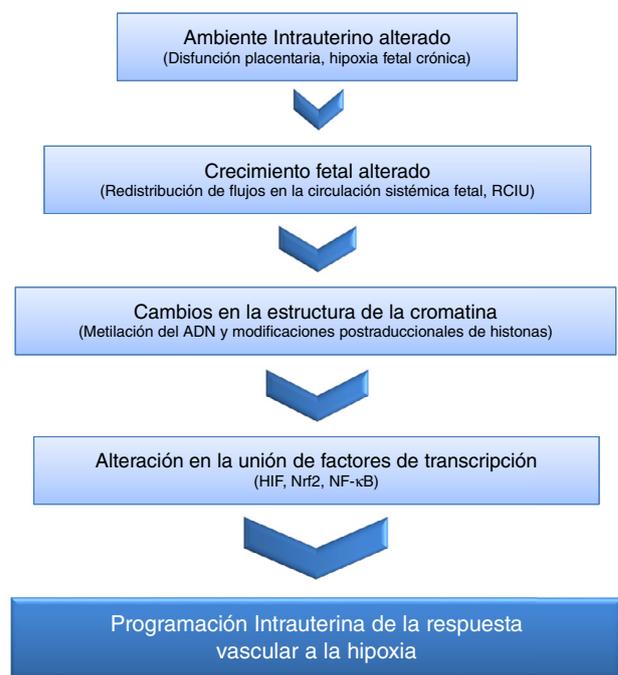


Figura 1 Propuesta de la programación epigenética de la función vascular en la RCIU. Se propone que, en un ambiente intrauterino alterado, que cursa con alteración en la función placentaria e hipoxia fetal crónica, el feto responde redistribuyendo sus flujos sistémicos y limitando el crecimiento fetal. En estas condiciones se ha visto que existen cambios en la estructura de la cromatina que alteran la expresión de genes clave para la función vascular. Estos cambios determinan la flexibilidad fenotípica de estos tipos celulares que condicionarían la capacidad de respuesta a una noxa posnatal, como la hipoxia.

actualidad muchos grupos, aparte del nuestro, que hayan contribuido con evidencia de la programación epigenética a nivel vascular secundario a un ambiente intrauterino adverso⁷, a pesar del alto impacto de los procesos epigenéticos en el desarrollo vascular, su fisiología y fisiopatología⁸.

La programación intrauterina se ha asociado al bajo peso de nacimiento, particularmente la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). La RCIU se define como aquel feto que no alcanza su potencial de crecimiento, y clínicamente se diagnostica cuando el peso estimado fetal cae bajo el percentil 10 para la edad gestacional, de acuerdo a

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4175760>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4175760>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)