



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Epigenética y programación fetal: aplicaciones
clínicas

Epigenetics and fetal programming: clinical applications

Autora

Marta Pilar Cidón Palacio

Director

Diego Lerma Puertas

Grado en Medicina - Universidad de Zaragoza

Curso 2019-2020

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODOS	4
RESULTADOS	5
ENTENDIENDO QUÉ ES LA EPIGENÉTICA.....	5
PRINCIPALES MECANISMOS EPIGENÉTICOS.....	7
Metilación del ADN	8
Modificaciones postraduccionales de histonas	8
MicroARN	9
LA IMPORTANCIA DEL ENTORNO	10
Tabaquismo.....	10
Dieta inadecuada	12
Alteraciones en la salud mental y esfera psicológica.....	13
Factores ambientales	14
Consumo de alcohol.....	14
APLICACIONES CLÍNICAS.....	15
Profilaxis primaria	15
Nuevas terapias y usos de la epigenética	16
<i>Enfermedades neurológicas y psiquiátricas</i>	16
<i>Cáncer</i>	19
<i>Asma y alergias</i>	22
<i>Enfermedades cardiovasculares</i>	23
<i>Trastorno del espectro alcohólico fetal</i>	26
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

Las enfermedades crónicas de un adulto pueden quedar determinadas por los factores ambientales a los que ha estado expuesto durante su desarrollo intraútero. Son los cambios epigenéticos los postulados como responsables, dando lugar a alteraciones heredables y potencialmente reversibles de la expresión génica, que no alteran la secuencia de ADN. El fundamento de las teorías epigenéticas es la plasticidad existente durante las primeras etapas de la vida: ante un evento intrauterino adverso, el feto se adapta y reprograma a través de modificaciones en su epigenoma, determinando así su fenotipo posterior. Los objetivos de este trabajo son: 1) acercar el novedoso campo de estudio que es la epigenética; 2) exponer los factores de riesgo condicionantes de un ambiente intrauterino adverso, así como las patologías con las que esto puede estar relacionado en la vida adulta y 3) presentar las nuevas terapias en estudio, que buscan revertir las modificaciones epigenéticas, una vez producidas.

Palabras clave: epigenética, programación fetal, enfermedades crónicas, tabaco, terapia epigenética, aplicaciones clínicas

ABSTRACT

Environmental factors during intrauterine development may determine chronic diseases in adulthood. Epigenetic changes have been postulated as their responsible, leading to inheritable and potentially reversible alterations of gene expression, which don't modify DNA sequence. Plasticity during early life stages is the basis for epigenetic theories: fetus is able to adapt to an adverse intrauterine environment, through modifications in his epigenome and conditioning his future phenotype. The aims of this work are: 1) to approach this new field of study which is epigenetics; 2) to expose the risk factors which condition an adverse intrauterine environment as well as the diseases which is related in adult life; 3) to introduce the new therapies in development, which aim to reverse epigenetic modifications once produced.

Keywords: epigenetics, fetal programming, chronic diseases, tobacco, epigenetic therapy, clinical applications

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades crónicas han aumentado sustancialmente, de una manera que no puede explicarse exclusivamente por los factores de riesgo considerados tradicionalmente (susceptibilidad genética, exposiciones ocupacionales, tabaquismo...). Este hecho ha motivado que se pongan en marcha nuevas teorías para tratar de explicar la génesis de estas enfermedades¹.

La noción de que las enfermedades crónicas del adulto pueden tener su origen ya en la vida fetal, surge en las teorías iniciadas por Barker et al en la década de los 80^{2,3}. Estos establecieron una fuerte asociación entre la alteración del peso al nacer (tanto por exceso como por defecto) y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en el futuro. Actualmente se conoce que alteraciones durante las primeras etapas de la vida también se relacionan con un riesgo aumentado de sufrir otro tipo de enfermedades como son el cáncer, alteraciones neurológicas y psiquiátricas, afecciones inmunes...

La evidencia existente señala que factores tales como el consumo de tabaco y/o alcohol, la contaminación ambiental, un estilo de vida no saludable (sedentarismo, dieta inadecuada) o el estrés psicosocial, condicionarían un ambiente intrauterino adverso, que en el futuro podría generar las enfermedades crónicas mencionadas^{1,4}. Conocer por qué mecanismos podría ocurrir este proceso, se ha convertido en el punto de mira de numerosos estudios.

Es aquí cuando entran en juego las teorías epigenéticas, que proponen que la exposición de la gestante a agentes nocivos induciría la producción de cambios epigenéticos en la descendencia, determinantes del fenotipo salud/enfermedad.

Los cambios epigenéticos, como veremos posteriormente con mayor detalle, son modificaciones a nivel químico, que no alteran la secuencia del ADN, sino que determinan la expresión o el silenciamiento de los genes. Son heredables y potencialmente reversibles, lo que constituye una característica muy importante de cara a desarrollar nuevas terapias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión de la literatura existente sobre la epigenética y programación fetal de las enfermedades del adulto. Para ello, se utiliza como herramienta la base de datos PubMed, siendo las palabras clave: epigenetics, fetal programming, chronic diseases, tobacco, epigenetic therapy y clinical applications. Se restringen los resultados obtenidos a las publicaciones de los últimos 10 años, seleccionando 25 artículos.

Por otra parte, se realiza otra búsqueda en la hemeroteca de diversas revistas: Revista Chilena de Pediatría, Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, Atención Primaria, Revista Española de Cardiología, Revista Chilena de Nutrición, Gaceta Mexicana de Oncología, Revista del Hospital Juárez de México, Cirugía y Cirujanos, Cirugía Española y Neurología. Las palabras clave fueron: epigenética, programación fetal, enfermedades crónicas, tabaco, terapia epigenética y aplicaciones clínicas. Se seleccionan en total 13 artículos, siguiendo los mismos criterios temporales anteriormente mencionados.

Para las figuras e imágenes que no se incluyen en la bibliografía, se realiza una búsqueda dirigida en función del tema principal del apartado donde se incluyan, figurando la referencia al pie de las mismas.

RESULTADOS

ENTENDIENDO QUÉ ES LA EPIGENÉTICA

El término **epigenética** se ha utilizado clásicamente en dos vertientes: 1) para explicar cómo a partir de un único genotipo pueden obtenerse diversos fenotipos y 2) para explicar alteraciones heredables que no son atribuibles a cambios en la secuencia de ADN².

Actualmente, se ha propuesto una definición más amplia^{2,3,4}: la epigenética hace referencia a cambios heredables de la expresión génica producidos por un conjunto de reacciones químicas sobre el ADN y/o las proteínas reguladoras de este proceso, mediante los cuales se modifica la actividad de los genes sin alterarse la secuencia de nucleótidos. Estos cambios parecen ser potencialmente reversibles, al no verse afectado el código genético.

Los mecanismos epigenéticos desempeñan funciones clave, puesto que regulan la expresión génica, la diferenciación celular y el desarrollo, entre tantos otros procesos fisiológicos^{5,6,7}. De igual manera, la alteración de los patrones epigenéticos se ha relacionado con afectación a dos niveles:

- 1) **Consecución de peores resultados obstétricos:** retraso del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, bajo peso al nacer, desprendimiento de placenta normoinserta, placenta previa, embarazo ectópico y aborto espontáneo.
- 2) **En el adulto:** mayor incidencia de enfermedades cardiometabólicas y respiratorias, así como alteraciones del neurodesarrollo y cáncer.

Aunque estas alteraciones del epigenoma pueden ocurrir en cualquier momento de la vida del individuo, existen periodos en los que indudablemente la susceptibilidad es mayor⁵, destacando entre todos ellos el **primer trimestre del embarazo**.

Esto se explica porque durante las primeras etapas del desarrollo, el individuo presenta una elevada plasticidad, es decir, una gran capacidad de adaptación al ambiente². A medida que se van generando patrones de respuesta a estímulos, como parte del proceso de adaptación, esta plasticidad disminuye. Es lo que se ha llamado "programación fetal".

Si el individuo está expuesto a un ambiente intrauterino adverso, es decir, condicionado por factores deletéreos que posteriormente comentaremos, podrán producirse cambios epigenéticos. La razón de ser de estas modificaciones^{2,3} no deja de ser otro mecanismo adaptativo: ante un ambiente no favorecedor, el organismo trata de adecuarse a fin de enfrentar de la mejor manera las nuevas condiciones. Por ejemplo, una nutrición materna deficiente condiciona un ambiente con carencias nutricionales frente a las que el feto se adapta, adquiriendo un metabolismo ahorrador y una talla más baja.

El paradigma de ello lo encontramos en el estudio realizado en la población holandesa tras la hambruna sufrida durante la Segunda Guerra Mundial⁸. Se seleccionó a los descendientes de mujeres que sufrieron malnutrición durante la gestación y se analizó la metilación de su ADN (este es un mecanismo de producción de cambios epigenéticos, del que hablaremos en profundidad en el siguiente apartado). Los resultados evidenciaron cambios en la metilación de genes relacionados con factores de crecimiento similares a la insulina, el receptor de la insulina y la enzima palmitoil-transferasa de carnitina 1A, encargada de oxidar los ácidos grasos.

Estos cambios no se encontraban en individuos a los que la hambruna solo afectó al término de la gestación, ni en individuos tomados como control, cuyas madres no habían sufrido malnutrición. Por otra parte, se demostró que se proyectan a largo plazo: los individuos con cambios en la metilación tenían mayor incidencia en la vida adulta de enfermedades cerebrovasculares, obesidad, cáncer (particularmente de mama), espina bífida y esquizofrenia.

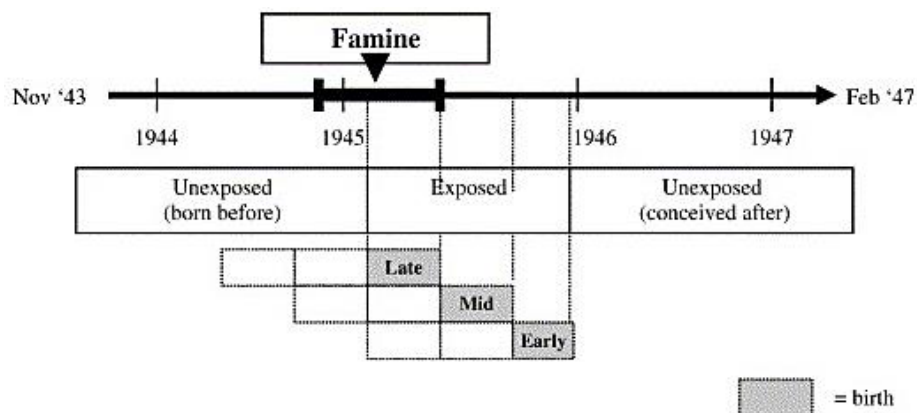


Figura 1: Diseño del estudio realizado en la población holandesa tras la hambruna sufrida durante 1945. Fuente: Roseboom T, De Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006;82(8):485-91.

PRINCIPALES MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Para hablar de los mecanismos epigenéticos, hay que recordar que el ADN en las células eucariotas se encuentra en el núcleo, formando un complejo proteína (histona)-ADN denominado nucleosoma⁹. Este constituye el primer grado de empaquetamiento del ADN previo a la formación de cromosomas y puede ser alterado por modificaciones tanto a nivel del ADN como de las histonas.

Los mecanismos epigenéticos mejor conocidos son la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de histonas y los ARN no codificantes (microARNs). Esta delimitación no es tan sencilla, ya que pueden producirse a la vez varias modificaciones epigenéticas, dando lugar a un conjunto de interacciones dinámicas que regularán a corto y largo plazo la expresión génica.

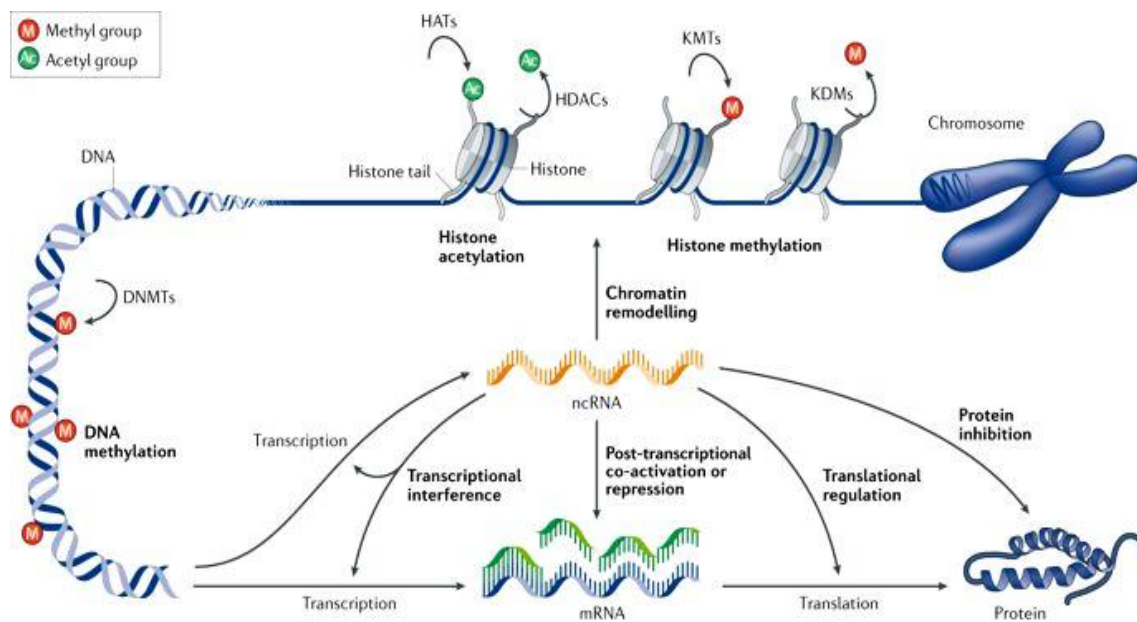


Figura 2: Principales mecanismos epigenéticos.

Fuente: Joosten SC, Smits KM, Aarts MJ, Melotte V, Koch A, Tjan-Heijnen VC, et al. Epigenetics in renal cell cancer: mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Urol*. 2018;15(7):430-51.

Metilación del ADN

La metilación del ADN es el mecanismo epigenético mejor conocido y se trata de una reacción química por la que se transfiere un grupo metilo a residuos citosina de las llamadas islas CpG o dinucleótidos citosina-guanina⁴.

Esta reacción está catalizada por las metiltransferasas de ADN (DNMT), de las que existen varias clases englobadas dentro de un mismo grupo enzimático. Cabe destacar que la DNMT tipo 1 mantiene el patrón de metilación durante la división celular, lo que explica que las modificaciones epigenéticas puedan ser heredables^{3,4}. Por otra parte, la DNMT tipo 3 se encarga de producir cambios “de novo” y por lo tanto genera nuevos patrones de metilación.

Respecto al efecto que ejerce la metilación del ADN, se trata de un mecanismo de **silenciamiento de genes** a largo plazo. La sola adición de grupos metilo no es suficiente para que esto se produzca, sino que inicia una cascada de eventos por la que se altera el reclutamiento de proteínas reguladoras de la expresión génica, lo que tiene como resultado final una “cromatina silenciada”¹⁰.

La metilación del ADN es fundamental para el desarrollo fetal, por lo que la gran mayoría de estudios existentes sobre epigenética se centran en investigar las variaciones de la metilación en la placenta y fundamentalmente en la sangre del cordón del recién nacido, así como posteriormente, a los meses y años de su nacimiento.

Modificaciones postraduccionales de histonas^{3,9}

Las modificaciones de las histonas, al contrario que la metilación del ADN, tienen un carácter más dinámico, es decir, no tienen un efecto concreto de activación o silenciamiento de genes, sino que funcionan mediante el llamado “código de histonas”: las modificaciones en las histonas son reconocidas por proteínas que serán las encargadas de alterar la estructura de la cromatina, produciendo la activación o el silenciamiento de los genes en cuestión.

Las modificaciones mejor conocidas son aquellas relacionadas con la acetilación/deacetilación y metilación/demetilación de histonas.

La acetilación es llevada a cabo por acetiltransferasas de histonas (HAT) e implica la transferencia de un grupo acetilo a residuos lisina. El resultado es una **activación de la expresión génica**, al evitar la formación de una cromatina condensada en exceso.

La desacetilación es llevada a cabo por desacetilasas de histonas (HDAC), que producen la reacción inversa a las HAT. El resultado en este caso es el silenciamiento de genes, que se ha propuesto que pueda ser un mecanismo conjunto con la metilación, puesto que ésta induce la actividad de las HDAC. Para hacerlo todavía más complejo, los cambios en la metilación de las histonas pueden ser eliminados por demetilasas de histonas (HDMT).

MicroARN^{3,11}

El 95% de los ARN son no codificantes (ncARN), mientras que solo el 5% codifican para alguna proteína. Dentro de los no codificantes, la gran mayoría se relacionan con la regulación de la expresión génica y por ello, se les denomina ncARN reguladores, dentro de los cuales destacan los microARN (miARN).

Estos son capaces de inhibir la lectura de genes mediante su unión al ARN mensajero (mARN), formando el llamado “complejo proteico de silenciamiento inducido por miARN”. Mientras que una complementariedad total entre ambos ARN provoca la degradación del mARN, una complementariedad parcial reprime la traducción. En cualquier caso, el resultado es la ausencia de la proteína que debería haberse obtenido por el proceso de traducción del mARN.

No hay que olvidar que estos mecanismos encierran una mayor complejidad, puesto que varios miARN pueden participar conjuntamente en la regulación de un mARN y por otra parte, un único miARN puede regular la expresión de múltiples mARN.

Un dato importante a destacar es que debido a la estabilidad de los microARN y a la posibilidad de ser detectados y cuantificados mediante PCR, es posible utilizarlos como **biomarcadores**, aspecto que desarrollaremos más adelante.

LA IMPORTANCIA DEL ENTORNO

Como se ha comentado anteriormente, la presencia de un ambiente intrauterino desfavorable puede, mediante la producción de cambios epigenéticos, determinar la salud futura de la descendencia.

Numerosos factores han sido reseñados como potenciales condicionantes de un entorno intrauterino hostil; a continuación vamos a describir los mejor estudiados.

Tabaquismo

Es el factor más ampliamente estudiado y del que se tiene mayor evidencia en relación a la génesis de enfermedades en la descendencia.

El consumo de tabaco sigue siendo algo común entre las gestantes, a pesar de las campañas de concienciación social sobre los efectos perjudiciales de este hábito, tanto para la gestante como indudablemente para el feto.

El tabaco provoca una **disminución del flujo sanguíneo placentario**, disminuyendo la oxigenación fetal^{6,12}. Este ambiente hostil genera una respuesta adaptativa por parte del feto, que implementa su sistema de absorción de nutrientes para poder satisfacer sus necesidades metabólicas. Esta reprogramación ahorradora, a medio-largo plazo, cuando la carencia de nutrientes no sea un estado predominante, generará un almacenamiento excesivo de sustratos que acarreará una situación de obesidad.

Los cambios epigenéticos, en particular los cambios en la metilación, se han sugerido como potencial mecanismo involucrado en la patogénesis de las alteraciones descritas¹.

Así, se demostró que en la placenta de las gestantes fumadoras había una metilación diferencial con respecto a las gestantes no fumadoras⁵. Esta metilación se relacionaba con los niveles en orina de cotinina (uno de los compuestos tóxicos del tabaco), de tal manera que cuanto más aumentaba la cotinina, más se afectaba la metilación. Se analizó la relación entre estos cambios y el peso al nacimiento de la descendencia: uno de los CpG (“sitios de unión citosina-guanina”) estudiados actuaba como promotor de un gen involucrado con el crecimiento y adiposidad fetal, tamaño placentario y peso al

nacimiento. La metilación en este CpG aparecía alterada, relacionándose con la obtención de fetos pequeños para la edad gestacional.

En este mismo estudio, se descubrieron dos loci relacionados con la relajación miometrial y la activación del trabajo de parto que también mostraron un patrón de metilación alterado, dando lugar a una mayor incidencia de partos pretérmino.

Por otra parte, numerosos estudios realizados en su mayoría con sangre de cordón, comparando descendientes de mujeres no fumadoras con descendientes de mujeres fumadoras, han descrito en estos últimos una metilación diferencial de genes asociados con el desarrollo de cáncer, asma, función pulmonar anormal, enfermedades inflamatorias y cardiovasculares, así como con alteraciones neuropsicológicas^{1,13}. Estos estudios demuestran que fumar afecta ampliamente al metiloma y que **los niveles de metilación persisten décadas después de abandonar el hábito, aunque disminuyen, demostrando la potencial reversibilidad del proceso.**

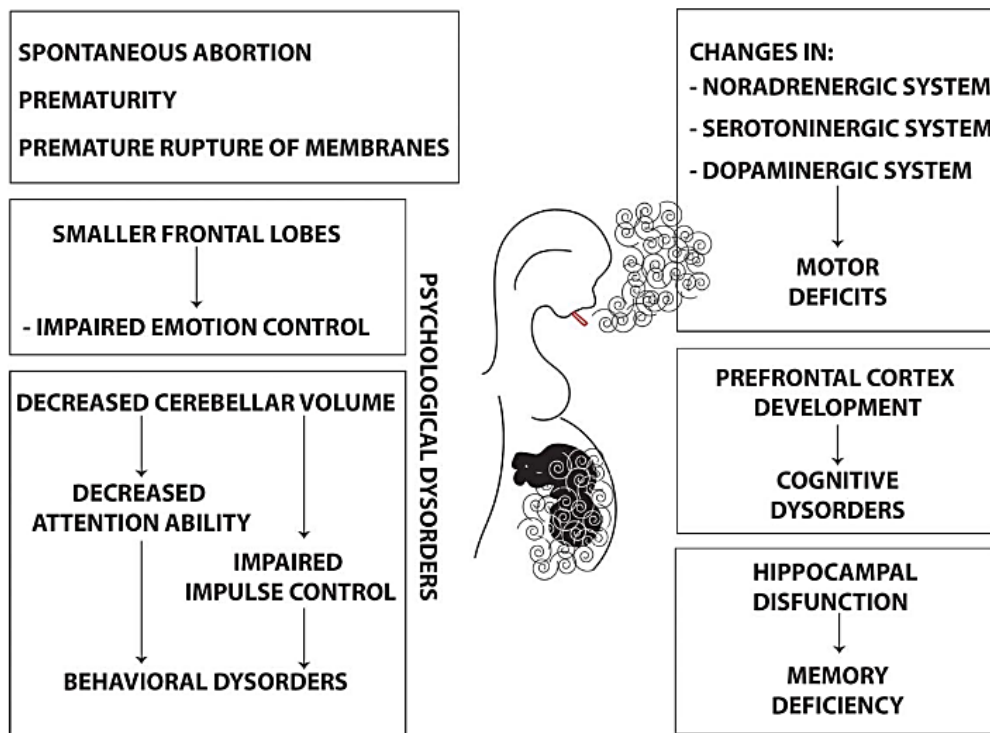


Figura 3: Efectos en el feto del tabaquismo en la gestante.
Fuente: Faa G et al.⁹.

Con respecto al desarrollo de asma, la exposición al tabaco durante la etapa prenatal e infancia temprana se ha descrito como claro factor de riesgo para padecerla¹⁴.

En los niños expuestos al humo del tabaco durante la etapa prenatal, se han descrito alteraciones de la metilación en el citocromo P1A1 placentario y en promotores de citoquinas y células mononucleares, demostrando asociación significativa con asma y atopía. También se han descrito en estos niños sobreexpresión de microARNs, con efecto sobre las células Treg estudiadas en sangre de cordón.

En niños expuestos al tabaco durante el periodo perinatal e infancia temprana también se han hallado diferencias en la metilación global de elementos nucleotídicos.

Dieta inadecuada

Es otro de los factores mejor estudiados. Como ya hemos comentado en el estudio realizado en Holanda tras la Segunda Guerra Mundial, se observó que las madres que habían estado expuestas a malnutrición durante el primer trimestre de gestación, daban lugar a descendencias con el epigenoma alterado.

Hoy en día, el problema de la malnutrición está ligado al fácil acceso a alimentos ricos en grasas y azúcares. El **aumento global de la obesidad** es uno de los problemas más graves de salud a los que nos enfrentamos¹⁵. Según la OMS, entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de obesidad casi se ha duplicado. En España, la prevalencia de sobrepeso estimada en la población adulta es del 39,3% y la de obesidad, del 21,6%.

La obesidad, ya sea del niño o de la madre durante la gestación, se ha relacionado con el desarrollo de alergias y asma infantil¹⁴. Se han descubierto, en niños obesos asmáticos, alteraciones en la metilación de genes relacionados con la polarización de la respuesta Th1, producción de citoquinas y receptores de baja afinidad para la IgE.

Por otra parte, un estudio reciente¹⁶ sugiere que el IMC de la madre, antes y durante la gestación, se correlaciona inversamente con los niveles de metilación en sangre del cordón; los mayores cambios se descubrieron en genes asociados al cáncer y diabetes.

Respecto al **ácido fólico**^{14,17}, si bien su suplementación en la gestante reduce el riesgo de los defectos del tubo neural en el feto, se ha descrito que los niveles altos de folatos se relacionan con cambios en la metilación así como en la acetilación de las histonas en promotores de células TCD4+ e IL-9, lo que puede originar enfermedades alérgicas en el futuro. Estos estudios concluyen con que no es prudente suspender la suplementación de ácido fólico en la gestante, ya que claramente los beneficios superan a los riesgos.

Por otra parte, unos niveles elevados de **ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (n-3 PUFA)**, obtenidos a través del consumo de pescado y aceites derivados por parte de la gestante, se han descrito como protectores frente al desarrollo de alergias en el niño^{14,18}. Nuevos estudios sugieren que esto es mediado, en parte, por cambios epigenéticos en la acetilación de las histonas en genes clave, incluyendo la IL-13 y la proteína quinasa PKC.

Alteraciones en la salud mental y esfera psicológica

La salud materna en el embarazo juega un papel fundamental para el correcto desarrollo neuropsicológico del feto. Se ha postulado que el estrés y ansiedad maternos, así como un ambiente familiar desfavorable, pueden producir alteraciones en dicho proceso.

Factor materno	Cambios epigenéticos en el feto	Consecuencias de estos cambios
Estrés y ansiedad	Alteración en la metilación de genes involucrados en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y locus coeruleus	Alteraciones en el desarrollo de la corteza frontal y prefrontal, cuerpo caloso, hipocampo, hipotálamo y amígdala
Violencia familiar	Alteración en la metilación de genes relacionados con el desarrollo de asma	Asma y atopía

Tabla 1: Afectación de la salud mental materna y su repercusión en el feto.

Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de Castro Rodríguez JA et al.¹⁴ y Faa G et al.¹⁹.

Factores ambientales

Ciertos factores ambientales pueden atravesar la placenta, alcanzar la circulación fetal y provocar cambios en el epigenoma.

Factor ambiental	Cambio epigenético	Genes afectados
Arsénico	Alteración en metilación	Múltiples vías celulares
Mercurio	Alteración en metilación	Comportamiento y neurodesarrollo
Manganeso	Alteración en metilación	Peso al nacimiento
Polución ambiental	Alteración en metilación	Malos resultados obstétricos, envejecimiento prematuro, alteraciones del desarrollo
Disruptores endocrinos: bisfenol A, ftalatos, fenoles	Sobreexpresión de microARN, alteración en metilación	Función cognitiva, comportamiento, función reproductiva

Tabla 2: Exposición a factores ambientales perjudiciales en el embarazo y su repercusión en el feto.
Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de Barouki R et al.¹ y Palma-Gudiel H et al.¹³.

Consumo de alcohol

El trastorno del espectro alcohólico fetal hace referencia a los cambios estructurales, neurocognitivos, psicológicos y del comportamiento que se producen en el feto tras la exposición prenatal al alcohol⁷.

Los estudios de mayor actualidad revelan en estos fetos la existencia de un epigenoma alterado, tanto por modificaciones postraduccionales de histonas como por cambios en la metilación del ADN y sobreexpresión de microARNs^{20,21}.

APLICACIONES CLÍNICAS

Como hemos comentado, el periodo de mayor vulnerabilidad para que se produzcan las alteraciones epigenéticas es el primer trimestre del embarazo. Esto resulta vital para sentar las bases de las dos líneas actuales de acción sobre las modificaciones en el epigenoma: la profilaxis primaria de las mismas y las terapias que buscan revertirlas.

Profilaxis primaria

Tiene como objetivo evitar que se produzcan las alteraciones epigenéticas.

Es imprescindible promover el uso de la **consulta preconcepcional**²², puesto que es en este momento cuando más eficaces podemos ser. Debemos explicar a la futura gestante los beneficios de unos buenos hábitos de vida y su importancia para el óptimo desarrollo de la gestación, así como los potenciales riesgos que conlleva seguir un estilo de vida no saludable para la salud fetal presente y futura.

Hay que recomendar encarecidamente:

- Abandono del hábito tabáquico, así como del consumo de alcohol y otros tóxicos
- Cumplimiento de una dieta adecuada: la dieta mediterránea puede servir como prototipo a seguir
- Realización de ejercicio físico moderado y adecuado al embarazo, individualizando en cada caso
- Prevención de los defectos del tubo neural (suplementación con folatos)
- Información sobre medidas generales de protección para la salud fetal: evitar el consumo de determinados fármacos, así como la exposición a químicos o radiaciones

Nuevas terapias y usos de la epigenética

Su objetivo es revertir las modificaciones epigenéticas, una vez producidas.

Actualmente, aunque hay gran variedad de sustancias que están en estudio, existen básicamente dos grupos de fármacos potencialmente capaces de revertir los cambios en el epigenoma: los agentes desmetiladores y los agentes inhibidores de las histonas desacetilasas^{27,31}.

- Los **agentes desmetiladores** buscan eliminar el exceso de metilación y por tanto, el silenciamiento génico que esto conlleva. Ejemplos de estos fármacos son la 5-aza-2'-deoxicitidina (decitabina) y la 5-azacitidina.
- Los **agentes inhibidores de las histonas desacetilasas** buscan eliminar el exceso de desacetilación de histonas así como la inactivación de la expresión génica que lo caracteriza. Son fármacos de este tipo el ácido valproico, el entinostat, el vorinostat, la romidepsina, la tricostatina A y el butirato de sodio.

A continuación, describimos las potenciales aplicaciones de la epigenética en la práctica clínica de diversas patologías.

Enfermedades neurológicas y psiquiátricas

1. Trastornos afectivos^{23,24}

El papel de los mecanismos epigenéticos en la depresión comenzó a valorarse al observar que el tratamiento con antidepresivos tenía que ser duradero para que comenzaran a observarse beneficios en los pacientes, lo que llevó a pensar que en la depresión se producían cambios moleculares estables que eran potencialmente reversibles.

Se ha demostrado que bajo situaciones de estrés crónico, los ratones desarrollan alteraciones en la metilación y la acetilación de histonas en genes que codifican factores neurotróficos en el hipocampo, así como en genes del núcleo accumbens y corteza prefrontal. Estos cambios se ha observado que son reversibles con la utilización de imipramina, así como con inhibidores de las histonas desacetilasas.

Por otra parte, los estudios existentes en humanos sobre este tema están describiendo marcadores epigenéticos que podrían tener diversas utilidades clínicas.

Así, **la metilación diferencial en el promotor del gen SLC6A4 se ha estudiado como predictor de respuesta al escitalopram**: mientras que la hipometilación se relacionaba con una respuesta deficiente al antidepresivo, la hipermetilación inducía mejores respuestas, al silenciar la expresión de transportadores de serotonina e implicar mayor disponibilidad de la misma en la hendidura sináptica.

Otro marcador utilizado es el promotor del gen BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro). La concentración en sangre de BDNF en pacientes deprimidos no tratados se encontró disminuida con respecto a los pacientes en tratamiento con antidepresivos, mientras que los pacientes que sufrían una recaída presentaban niveles todavía más bajos. Varios estudios han descrito que la disminución del BDNF es consecuencia de una mayor metilación de su promotor. Así, se postula que pueda utilizarse el **BDNF como marcador diagnóstico de trastornos del estado de ánimo, así como predictor de respuesta a los antidepresivos**, puesto que la ausencia de elevación de los niveles de BDNF durante la primera semana de tratamiento se relaciona con tasas de respuesta bajas al tratamiento.

Otros marcadores estudiados son:

Potencial marcador	Patrón epigenético	Utilidad clínica
SKA2	Hipermetilación	Predictor de conducta suicida
HDAC2 HDAC5	Aumento en la expresión de microARN	Marcador de depresión
HDAC6 HDAC8	Disminución en la expresión de microARN	Marcador de depresión
HDAC4	Aumento en la expresión de microARN	Marcador de trastorno bipolar

Tabla 3: Marcadores epigenéticos en investigación para los trastornos afectivos.

Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de Chmielewska N et al.²⁴.

2. Esquizofrenia^{19,25}

Las causas de la esquizofrenia no son bien comprendidas pero se postula que resulten de una interacción entre predisposición genética y ambiente durante el desarrollo pre y postnatal. Recientemente se ha descrito la participación de mecanismos epigenéticos, sobre todo, de alteraciones en la metilación.

En el tejido cerebral de pacientes esquizofrénicos se han descubierto bajos niveles de reelina (RELN), una proteína de la matriz extracelular implicada en la migración neuronal, encontrándose una asociación de este hecho con una hipermetilación del promotor del gen RELN. Así mismo, se ha demostrado que el uso de agentes desmetilantes aumenta la expresión de reelina.

Estudios en roedores han descrito también alteraciones en las histonas, observándose que la administración de ácido valproico asociado a clozapina o sulpirida incrementa la acetilación de histonas y la expresión de reelina.

3. Enfermedad de Alzheimer^{19,26}

Recientes estudios han demostrado que la acetilación de las histonas y la metilación del ADN tienen su papel en esta enfermedad.

Las placas amiloides características de la enfermedad de Alzheimer están formadas por el depósito de β -amiloide, que es producido durante el procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante secretasas. Se ha observado que durante este procesamiento, además del fragmento extracelular de β -amiloide, se genera un fragmento intracelular (dominio intracelular APP), que actúa como activador de la transcripción. Esto sugiere que la enfermedad de Alzheimer está asociada con un incremento en la acetilación de histonas, hipótesis reforzada al observar que **en ratones la sobreexpresión de la histona desacetilasa SIRT1 otorga protección contra la degeneración neuronal.**

Por otra parte, se ha descrito la hipometilación del promotor del gen PS1 (presenilina 1, gen que codifica para el complejo de secretasas), lo que aumenta los niveles de presenilina y favorece la formación de las placas de amiloide. Se ha postulado que este efecto pueda revertirse con **agentes donadores de metilo** como el SAM (S-adenosilmetionina), que podría ser una potencial terapia para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Cáncer

La epigenética se ha convertido en un objeto de estudio de actualidad por su potencial capacidad para explicar algunos aspectos de la génesis tumoral. A través de los factores de riesgo que hemos descrito en los apartados anteriores, particularmente la obesidad y la exposición al tabaco, pueden producirse alteraciones en la metilación de los genes supresores de tumores, conllevando a un silenciamiento de los mismos.

A continuación, vamos a describir los cánceres mejor estudiados desde el punto de vista de la epigenética, así como las nuevas terapias en estudio.

1. Cáncer de pulmón^{27,28}

Las proteínas de dominio PR (PRDI-BF1 y RIZ), denominadas PDRM, son una familia de factores de transcripción que tienen una importante función en la diferenciación celular y la transformación a células malignas, al actuar como supresoras de tumores. Un exceso de metilación conlleva a un silenciamiento de su función y por tanto, a la posible génesis de enfermedad tumoral.

A este respecto, la **5-aza-2'-deoxicitidina actúa reduciendo la metilación en las PDRM2, PDRM5 y PDRM16** tanto en el adenocarcinoma (líneas celulares A549 y HTB-182), como en el carcinoma escamoso (línea celular SK-MES-1). El resultado objetivado tras la administración de este nuevo fármaco fue la disminución del crecimiento tumoral.

2. Cáncer colorrectal^{27,29}

El carcinoma colorrectal (CCR) presenta una elevada heterogeneidad genética, caracterizada por la combinación de mutaciones cromosómicas y la producción de cambios epigenéticos. En el epigenoma del CCR existe una **hipometilación global del ADN junto con una hipermetilación de los promotores de los islotes CpG**.

Cambio epigenético	Efecto	Utilidad clínica
Hipometilación ADN	Activación de oncogenes y promotores de crecimiento (S-100)	Valor pronóstico, se relaciona con el grado de malignidad
Hipermetilación de islotes CpG	Silenciamiento de genes supresores de tumores y de genes implicados en la reparación del ADN Afectación de proteínas que participan en vías de unión celular (APC, cadherinas)	Identificar “ fenotipo metilador ”: de los que presentan inestabilidad de microsatélites, el 75% tiene silenciado (hipermetilado) el gen reparador MLH1 Valor pronóstico, se relaciona con la capacidad metastásica
Modificaciones en las histonas	Silenciamiento de genes supresores de tumores	
Alteraciones en microARNs	Alteración en la regulación de genes supresores de tumores: miR-34 regula TP53	

Tabla 4: Alteraciones epigenéticas en el carcinoma colorrectal y potenciales utilidades en la clínica.
Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de Menéndez P et al.²⁹.

Como aplicación clínica de estos nuevos hallazgos, se ha propuesto la **utilización de la PCR para detectar patrones de metilación alterada**; en concreto, los promotores más frecuentemente metilados de manera aberrante son ALX4, SEPT9 y TMEFF2. Esto podría permitir el diagnóstico precoz de la enfermedad tumoral, sobre todo en casos de agregación familiar.

Con respecto a los nuevos fármacos desarrollados, como la 5-aza-2'-deoxicitidina y la 5-azacitidina, se ha demostrado que la **desmetilación del gen MLH1 provoca una mayor tasa de respuesta a la quimioterapia**, especialmente a derivados del platino.

3. Cáncer de mama^{27,30}

El cáncer de mama hormono-dependiente se caracteriza porque la proliferación celular se produce en respuesta a unos niveles elevados de estrógenos, lo que nos permite poder tratarlo con terapia hormonal. Sin embargo, 1 de cada 3 tumores mamarios pierden la expresión del receptor estrogénico ER- α , lo que implica un peor pronóstico, puesto que no podrán ser tratados con este tipo de fármacos.

Se ha descrito que el **promotor del receptor ER- α , el gen ESR1, aparece hipermetilado** en estos casos, lo que hace que estos tumores puedan ser candidatos a recibir terapia epigenética con agentes desmetiladores.

Por otra parte, para los tumores que muestran resistencia a la acción de la terapia hormonal, fundamentalmente con antraciclinas, o bien desarrollen importantes efectos secundarios que impidan su correcta administración, se ha propuesto el **efecto sinérgico del empleo de terapia hormonal + 5-aza-2'-deoxicitidina + vorinostat**.

4. Otros³¹

Aunque en este trabajo hemos explicado los avances en cuanto al cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer colorrectal, son numerosas las enfermedades malignas que ya están estudiándose desde un punto de vista epigenético.

Patología	Marcador	Utilidad clínica
Cáncer de próstata	GSTP1 hipermetilado	Detección temprana del tumor
Glioblastoma	MGMT hipermetilado	Predictor de respuesta a temozolamida

Tabla 5: marcadores epigenéticos en algunas enfermedades malignas.

Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de Valdespino Gómez VM et al.³¹.

Patología	Terapia epigenética	Efectos clínicos
Síndrome mielodisplásico	Agentes desmetilantes	Mejorías en un 60% de los pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda , en comparación con los tratamientos clásicos
Linfoma cutáneo de células T	Agentes inhibidores de histonas desacetilasas	En estudio

Tabla 6: terapia epigenética en estudio en algunas enfermedades malignas.

Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de Valdespino Gómez VM et al.³¹.

Asma y alergias

Como hemos visto anteriormente, los cambios epigenéticos en el asma y la alergia incluyen fundamentalmente modificaciones en la metilación del ADN de promotores de citoquinas, interleuquinas, células mononucleares, respuesta Th1 y receptores para IgE.

Se ha estudiado la utilidad de estas modificaciones epigenéticas como posible biomarcador de enfermedad³². Métodos basados en la **identificación de patrones de metilación específicos han demostrado una precisión del 79% para detectar alergias alimentarias**, pudiendo sustituir en un futuro a las pruebas de provocación oral con el alérgeno en cuestión o a las pruebas de prick test, que implican riesgos potencialmente graves como la anafilaxia.

Por otra parte, FOXP3, expresado solo por las células Treg, juega un papel crucial en las enfermedades alérgicas: el menor número de células Treg existente en estas patologías se ha relacionado con la hipermetilación de FOXP3.

Se ha demostrado que las personas que responden a la inmunoterapia oral y que adquieren tolerancia al alérgeno, desarrollan unos bajos niveles de metilación en FOXP3 con un aumento en la expresión de células Treg, mientras que los que no responden a la inmunoterapia, mantienen unos altos niveles de metilación. Así, se ha descrito el potencial uso de **FOXP3 como biomarcador predictor de la falta de respuesta a la inmunoterapia**.

Con respecto a la terapia epigenética, agentes desmetilantes como la 5-azacitidina han sido poco estudiados en el asma y las enfermedades alérgicas, habiéndose obtenido datos conflictivos: unos estudios encuentran acciones beneficiosas a través de la inducción de células Treg, mientras que otros han descrito un empeoramiento de las condiciones alérgicas^{14,32}.

Enfermedades cardiovasculares

1. Utilidad de los microARN como biomarcadores de enfermedad cardiovascular^{11,33}

El campo de la enfermedad cardiovascular ha sido uno de los que más ha desarrollado y estudiado el uso potencial de los miARN como biomarcadores. A continuación, exponemos algunos de los más utilizados con este fin.

Evento	MicroARN	Comentario
Riesgo cardiovascular	1) miR-126, miR-197, miR-223	1) Biomarcadores para IAM en pacientes con enfermedad coronaria
	2) miR-let-7g-5p, miR-106a-5p, miR-144-3p, miR-424-5p, miR-660-5p	2) Biomarcadores para IAM en individuos sanos
Enfermedad coronaria	miR-17, miR-92a, miR-126, miR-133a, miR-145, miR-155, miR-208a	Relacionados no solo con la presencia de enfermedad coronaria sino también con la gravedad de la misma
Síndrome coronario agudo	miR-21, miR-92, miR-126, miR-132, miR-133a, miR-499	Los microARN aumentan en plasma tras la necrosis miocárdica con una cinética similar a la de las troponinas ultrasensibles
Insuficiencia cardiaca	miR-423	

Tabla 7: potenciales usos de los microARN como biomarcadores en las enfermedades cardiacas. Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de De Gonzalo Calvo D et al.³³.

Aunque **los microARN circulantes presentan unos resultados prometedores como posibles biomarcadores de enfermedad cardiovascular**, todavía no se están utilizando en la práctica clínica, fundamentalmente por la falta de grandes estudios que comparen esta técnica con las utilizadas en la actualidad.

Por otra parte, la falta de especificidad también limita su generalización; por ejemplo el miR-126 se asocia fuertemente con enfermedad coronaria pero también se ha descrito en algunos estudios en la insuficiencia cardiaca o la diabetes.

Para finalizar, todavía no se han estandarizado las técnicas para el aislamiento y cuantificación de los microARN y los métodos actuales no permiten un diagnóstico rápido, algo sumamente importante, por ejemplo, en el infarto agudo de miocardio.

2. Hipertensión arterial³⁴

Los estudios realizados sobre este tema se han llevado a cabo mayoritariamente en ratones y relacionan la hipertensión arterial con alteraciones fundamentalmente a nivel de la ENOS (óxido nítrico sintetasa endotelial).

Se ha descrito la hipermetilación del promotor de dicha enzima, con el consiguiente silenciamiento génico y disminución de los niveles de óxido nítrico. Estos cambios eran reversibles al administrar agentes desmetilantes.

Además, las desacetilasas de histonas también parecen estar involucradas, puesto que al inhibirlas farmacológicamente con butirato de sodio o ácido valproico, se induce la expresión de la ENOS y aumentan los niveles de óxido nítrico.

El tratamiento combinado con tricostatina A y 5-aza-2'-desoxicitidina induce sinérgicamente la expresión de ENOS y reduce las cifras de presión arterial sistólica.

3. Ateroesclerosis^{35,36}

Como hemos comentado, los mayores avances prácticos en el campo de la epigenética en relación con la enfermedad cardiovascular, se han llevado a cabo con los microARN.

Algunos estudios han demostrado alteraciones en la metilación que podrían explicar determinados aspectos de la enfermedad; por ejemplo, se ha descrito la hipermetilación del receptor de estrógeno ateroprotector α (ESR1) y β (ESR2), implicando el silenciamiento de su función. También se ha demostrado la hipermetilación del transportador de monocarboxilato (MCT3) en las células de músculo liso de aorta y coronarias, lo que se ha relacionado con la progresión de la ateroesclerosis.

4. Diabetes mellitus tipo 2^{37,38}

Numerosos genes han sido descritos como metilados diferencialmente en sujetos diabéticos en comparación con individuos sanos, como podemos observar en la siguiente figura.

Los estudios de mayor actualidad se centran en la investigación de potenciales terapias antidiabéticas dirigidas, utilizando los conocimientos que la epigenética puede aportar en este campo.

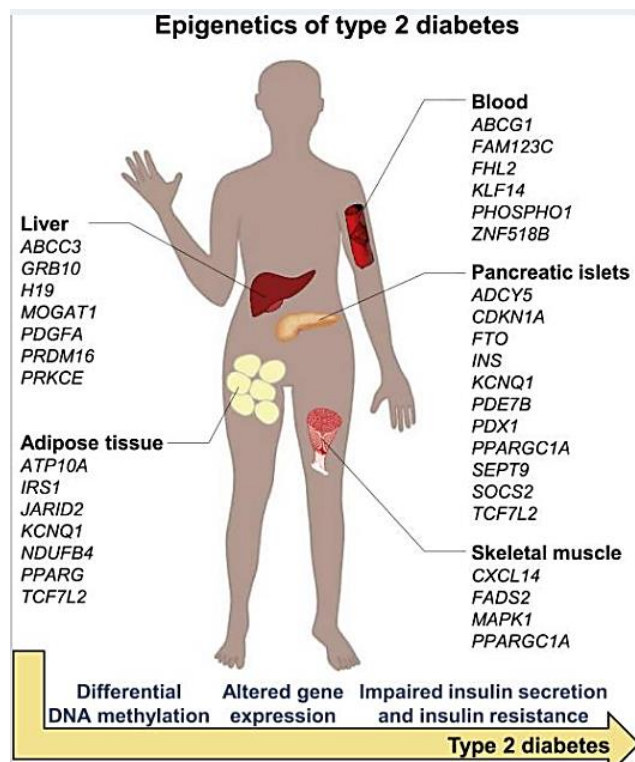


Figura 4: Alteraciones epigenéticas en la diabetes mellitus tipo 2.

Fuente de la imagen: Ling C et al.³⁷.

Trastorno del espectro alcohólico fetal

Como hemos nombrado anteriormente, la exposición prenatal al alcohol promueve adaptaciones patológicas en el feto^{7,21}, tanto a través de mecanismos epigenéticos como a través de citoquinas, hormonas y neuropéptidos; ambos sistemas están íntimamente relacionados. Estas alteraciones se producen sobre todo en la señalización neuroinmune, como a continuación vamos a describir.

En ratones, se ha demostrado que la exposición crónica al alcohol provoca la activación de receptores tipo Toll y factor nuclear kappa B, e induce la liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios. Ello conduce a una activación continua de la microglía, con proliferación de células microgliales y aumento en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 1 β en la corteza cerebral y cerebelo. Esta activación sostenida es la causa de la neurotoxicidad inducida por el alcohol.

La **curcumina**, derivada de *Curcuma longa* (conocida por sus usos culinarios), se ha estudiado en un ensayo reciente con ratones como potencial estrategia terapéutica contra los cambios producidos en el trastorno del espectro alcohólico fetal²¹.

Se ha demostrado que la curcumina actúa en dos vertientes:

1. **Antiinflamatoria:** inhibe la activación del factor nuclear kappa B y por tanto, la producción de citocinas proinflamatorias.
2. **Moduladora epigenética: inhibe las acetiltransferasas de histonas**, principal mecanismo epigenético implicado en el proceso.

Este estudio describe que la curcumina sí reduce las alteraciones inflamatorias de la microglía, mejorando la función cognitiva; mientras que aunque inhibe la hiperacetilación en ratones adultos expuestos crónicamente a alcohol, no consigue devolver del todo los niveles a los de referencia en el caso de ratones expuestos a alcohol en la vida fetal. Se postula que esto puede ser por las dosis empleadas y la duración del tratamiento, siendo esto sustrato para nuevos estudios.

DISCUSIÓN

Los cambios epigenéticos son modificaciones que ocurren a nivel molecular sobre el ADN y/o las histonas y que no alteran la secuencia de nucleótidos, es decir, el código genético, por lo que parecen ser potencialmente reversibles^{2,3}. Los mecanismos epigenéticos mejor conocidos son la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de histonas y los microARN.

Estas modificaciones epigenéticas pueden producirse en cualquier momento de la vida del individuo, pero las etapas de vida temprana son los periodos de mayor vulnerabilidad, fundamentalmente, el primer trimestre del embarazo⁵.

Así, se ha descrito que factores perjudiciales tales como el tabaquismo, el consumo de alcohol u otros tóxicos, un estilo de vida no saludable (malnutrición, sedentarismo), el estrés y la exposición a ciertos factores ambientales por parte de la gestante, condicionan un ambiente intrauterino deletéreo para el feto, que intentará adaptarse a él mediante modificaciones en su epigenoma^{2,3}.

Estos cambios epigenéticos en el feto tienen dos consecuencias fundamentales: una inmediata, que es la consecución de unos peores resultados obstétricos (retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, parto pretérmino, aborto, embarazo ectópico, desprendimiento de placenta normoinsera, placenta previa...) y otra a largo plazo, que es la mayor incidencia de enfermedades crónicas en el adulto (enfermedades cardiovasculares, neurológicas, psiquiátricas, inmunes, cáncer...)^{5,6,7}.

Los objetivos de los estudios actuales sobre epigenética buscan revertir estas modificaciones en el epigenoma fetal o bien evitar que se produzcan.

Como medida de profilaxis primaria es fundamental promover la **utilización de la consulta preconcepcional**²². Esta es una herramienta de gran utilidad, puesto que nos permite ayudar a la futura gestante a planificar su embarazo en las mejores condiciones posibles, logrando un correcto desarrollo del mismo y optimizando su salud y la del feto. Así, debemos recomendar la suspensión de hábitos tóxicos (tabaco, alcohol u otros), la adopción de un estilo de vida saludable (ejercicio físico individualizado y adaptado al embarazo, dieta equilibrada), la suplementación con folatos para evitar defectos del

tubo neural, así como la información sobre medidas generales de protección para la salud fetal (evitar ciertos fármacos y la exposición a químicos o a radiaciones).

A este respecto, se hace necesario plantear el porqué del reducido papel que juega actualmente la consulta preconcepcional en la atención a la futura gestante: según datos de la SEGO, solo un 10% de las parejas que planifican su embarazo hacen uso de este recurso. ¿Existe una falta de sensibilización en la población, o es falta de sensibilización en los sanitarios? ¿No disponemos del tiempo necesario en las consultas? ¿Desconoce la población la existencia de este recurso? En cualquier caso, como hemos comentado, es fundamental concienciar a ambas partes sobre su utilización, ya que la relación coste-beneficio de la consulta preconcepcional es ampliamente favorable.

Por otra parte, cuando las modificaciones epigenéticas ya se han producido y dan lugar a alguna de las enfermedades de las que hemos descrito anteriormente, entran en juego las nuevas terapias epigenéticas.

Los más destacados, por ser los que más se han desarrollado en la investigación, son los **agentes desmetilantes como la 5-azacitidina o la 5-aza-2'-deoxicitidina**. Estos se han estudiado para patologías que presentan hipermetilación del ADN, cuyo efecto es el silenciamiento génico. Ejemplos son la esquizofrenia^{19,25}, el cáncer de pulmón^{27,28}, el cáncer colorrectal^{27,29}, el cáncer de mama^{27,30}, el síndrome mielodisplásico³¹ y la hipertensión arterial³⁵.

En el extremo opuesto tenemos los **donadores de metilo, como el SAM (S-adenosilmetionina)**, que buscan incrementar la metilación en aquellas patologías que se han relacionado con metilación alterada por defecto, como es la enfermedad de Alzheimer^{19,26}.

Otras terapias buscan revertir los cambios producidos en la acetilación de las histonas. Agentes como el **valproato de sodio, el butirato de sodio, el vorinostat, el entinostat, la romidepsina y la tricostatina A, son inhibidores de las histonas desacetilasas**, es decir, incrementan la tasa de acetilación y por tanto, la expresión génica. Algunas de las patologías para las que se han estudiado son la depresión^{23,24}, el cáncer de mama^{27,30}, el linfoma cutáneo de células T³¹ y la hipertensión arterial³⁵.

Además de los usos terapéuticos mencionados, la epigenética también se ha estudiado con finalidad diagnóstica y pronóstica. Así, se ha ensayado la **detección de los niveles de metilación en genes característicos de ciertas patologías como posible marcador de enfermedad o como predictor de respuesta al tratamiento**. Ejemplo son el gen SLC6A4 en la depresión, cuya hipermetilación se ha relacionado con mejores respuestas al escitalopram^{23,24}; el gen GSTP1 en el cáncer de próstata, cuya hipermetilación se ha utilizado como detección temprana de dicho cáncer³¹; el gen MGMT en el glioblastoma, cuya hipermetilación se ha asociado a una mejor respuesta a la temozolamida³¹; o el gen FOXP3 en el asma y la alergia, cuya hipermetilación se ha asociado con falta de respuesta a la inmunoterapia oral³⁸.

Dentro de este campo, **el mayor avance se ha dado en el estudio de los microARN como potenciales biomarcadores**, debido a su estabilidad y a la posibilidad de ser detectados mediante PCR¹¹. Así, se han ensayado en diversas enfermedades, como por ejemplo, en el ámbito cardiológico: los microARN se han estudiado como biomarcadores de riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca³².

Aunque los potenciales usos de la epigenética son múltiples, como podemos observar, los estudios realizados son todavía insuficientes, por lo que han de servir como base de cara a futuras investigaciones para que puedan ser aplicables en la práctica clínica. A este respecto es necesario plantear si la ausencia de resultados inmediatos de los estudios epigenéticos (son estudios complejos, que conllevan un tiempo de realización y seguimiento), puede ser un motivo que dificulte la inversión de recursos en este campo y por tanto, su pleno desarrollo. En mi opinión los resultados obtenidos a largo plazo, demostrados en el presente trabajo, justificarían potenciar esta línea de investigación, que ya está dando sus frutos.

CONCLUSIONES

1. La epigenética relaciona la presencia de hábitos perjudiciales (tabaquismo, estilo de vida no saludable, estrés...) durante el embarazo, fundamentalmente en el primer trimestre, con la consecución de unos peores resultados obstétricos y un riesgo aumentado en la descendencia de padecer enfermedades crónicas.
2. Como el primer trimestre de embarazo es el periodo de mayor vulnerabilidad para que se produzcan los cambios epigenéticos, resulta de vital importancia invertir tiempo y recursos en promover el uso de la consulta preconcepcional, puesto que es cuando más eficaces podemos ser para favorecer la adopción de buenos hábitos de vida en la gestante y evitar las modificaciones en el epigenoma fetal.
3. Nuevas terapias están surgiendo en el panorama epigenético, con el objetivo de revertir las modificaciones, una vez producidas. Se están ensayando agentes desmetilantes como la 5-aza-2'-deoxicitidina y la 5-azacitidina; y agentes inhibidores de las histonas desacetilasas como el valproato de sodio, el entinostat, el vorinostat, la romidepsina y el butirato de sodio.
4. Dentro de las aplicaciones clínicas de la epigenética destaca el potencial uso de los microARN como biomarcadores, aspecto que ya se está ensayando en determinadas patologías con fines diagnósticos y pronósticos.
5. La epigenética es un campo en constante crecimiento, relativamente "nuevo". Son necesarios nuevos estudios que ayuden a determinar el potencial real de la epigenética en la práctica clínica, delimitando y definiendo sus posibles usos como arsenal terapéutico y diagnóstico de ciertas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barouki R, Melén E, Herceg Z, Beckers J, Chen J, Karagas M, et al. Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environ Int.* 2018;144:77-86.
2. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Fetal programming of chronic diseases: current concepts and epigenetics. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(3):135-7.
3. Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R, Casanello P. Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(1):4-10.
4. Vineis P, Chatziioannou A, Cunliffe VT, Flanagan JM, Hanson M, Kirsch-Volders M, et al. Epigenetic memory in response to environmental stressors. *FASEB J.* 2017;31(6):2241-51.
5. Morales E, Vilahur N, Salas LA, Motta V, Fernández MF, Murcia M, et al. Genome-wide DNA methylation study in human placenta identifies novel loci associated with maternal smoking during pregnancy. *Int J Epidemiol.* 2016;45(5):1644-55.
6. Sanabria JS, Arce JD, Sierra OM, Gil AM. Tabaquismo materno como un factor posiblemente implicado en el desarrollo de la obesidad infantil. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016;81(6):526-33.
7. Lussier AA, Weinberg J, Kobor MS. Epigenetics studies of fetal alcohol spectrum disorder: where are we now? *Epigenomics.* 2016;9(3):291-311.
8. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, Gu H, Putter H, Zhang Y, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun.* 2014;5(5592): 1-14.
9. Füllgrabe J, Kavanagh E, Joseph B. Histone onco-modifications. *Oncogene.* 2011;30(31):3391-403.
10. Schuster J, Uzun A, Stablia J, Schorl C, Mori M, Padbury JF. Effect of prematurity on genome wide methylation in the placenta. *BMC Med Genet.* 2019; 20(116):1-12.

11. Ameres SL, Zamore PD. Diversifying microRNA sequence and function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(8):475-88.
12. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Epigenética y obesidad. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(5):335-42.
13. Palma-Gudiel H, Cirera F, Crispi F, Eixarch E, Fañanás L. The impact of prenatal insults on the human placental epigenome: A systematic review. *Neurotoxicol Teratol.* 2018;66:80-93.
14. Castro Rodríguez JA, Krause BJ, Uauy R, Casanello P. Epigenética en enfermedades alérgicas y asma. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(2):88-95.
15. Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Alberdi Aresti G, Ramos Carrera N, Lázaro Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(6):579-87.
16. Liu X, Chen Q, Tsai HJ, Wang G, Hong X, Zhou Y, et al. Maternal preconception body mass index and offspring cord blood DNA methylation: exploration of early life origins of disease. *Environ Mol Mutagen.* 2014;55:223-30.
17. Parra-Ruiz C, Prado G, Cerda D, Fernández J, Mallea C, Pardo V, et al. Obesidad parental y modificaciones epigenéticas en la descendencia. *Rev Chil Nutr.* 2019;46(6):792-9.
18. Danielewicz H, Myszczyzyn G, Dębińska A, Myszkal A, Boznański A, Hirnle L. Diet in pregnancy – more than food. *Eur J Pediatr.* 2017;176:1573-9.
19. Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, Marcialis MA, Fanos V. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016;108(3):207-23.
20. Dobs YE, Ali MM. The epigenetic modulation of alcohol/etanol and cannabis exposure/co-exposure during different stages. *Open Biol.* 2019;9(1):1-10.
21. Cantacorps L, Montagud-Romero S, Valverde O. Curcumin treatment attenuates alcohol-induced alterations in a mouse model of foetal alcohol spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020;100:1-11.

22. López García-Franco A, Baeyens Fernández JA, Bailón Muñoz E, Iglesias Piñeiro MJ, Del Cura González I, Ortega del Moral A, et al. Actividades preventivas en la mujer. Actualización PAPPs 2018. Aten Primaria. 2018;50(1):125-46.
23. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of depression. JAMA Psychiatry. 2014;71(4):454-6.
24. Chmielewska N, Szyndler J, Maciejak P, Plaznik A. Epigenetic mechanisms of stress and depression. Psychiatr Pol. 2019;53(6):1413-28.
25. Guintivano J, Kaminsky ZA. Role of epigenetic factors in the development of mental illness throughout life. Neurosci Res. 2016;102:56-66.
26. Rosales Reynoso MA, Ochoa Hernández AB, Juárez Vázquez CI, Barros Núñez P. Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación en algunas enfermedades neurológicas. Neurología. 2016;31(9):628-38.
27. Tume Farfán LF. Las alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer. Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13(4):236-43.
28. Burgio E, Piscitelli P, Colao A. Environmental carcinogenesis and transgenerational transmission of carcinogenic risk: from genetics to epigenetics. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8):1791-803.
29. Menéndez P, Villarejo P, Padilla D, Menéndez JM, Rodríguez Montes JA. Epigenética y cáncer colorrectal. Cir Esp. 2012;90(5):277-83.
30. Rodríguez Ballesteros DC, García-Moreno Mutio SL, Jaimes Santoyo J, Barbosa Cobos RE, De Montesinos Sampedro A, Beltrán Ramírez O. Metilación del ADN en cáncer de mama. Rev Hosp Jua Mex. 2015;82(4):165-8.
31. Valdespino Gómez VM, Valdespino Castillo VE. Terapia epigenética en el cáncer. Logros y perspectivas. Cir Cir. 2012;80:470-80.
32. Potaczek DP, Harb H, Michel S, Alhamwe BA, Renz H, Tost J. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. Epigenomics. 2017;9(4):539-71.

33. De Gonzalo Calvo D, Iglesias Gutiérrez E, Llorente Cortés V. Biomarcadores epigenéticos y enfermedad cardiovascular: los microARN circulantes. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(9):763-9.
34. Scherrer U, Rimoldi SF, Sartori C, Messerli FH, Rexhaj E. Fetal programming and epigenetic mechanisms in arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(4):393-7.
35. Abi Khalil C. The emerging role of epigenetics in cardiovascular disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5(4):178-87.
36. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Compr Physiol.* 2015;5(2):997-1025.
37. Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2019;29(5):1028-44.
38. Ruchat SM, Hivert MF, Bouchard L. Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev.* 2013;71(1):88-94.