FUNDACIÓN H. A. BARCELÓ FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN CARRERA: LICENCIATURA EN NUTRICIÓN A DISTANCIA

DIRECTOR/A DE LA CARRERA:

Dra. Norma Isabel Guezikaraian.

NOMBRE Y APELLIDO DEL AUTOR / LOS AUTORES:

Capelli Juliana – Pagano Lautaro

TÍTULO DEL TRABAJO:

Revisión bibliográfica sobre la epigénetica y los primeros 1000 días

SEDE:

Buenos Aires

DIRECTOR/A DE TIF:

Dr. Gustavo Bertot

ASESOR/ES:

Lic. Eduardo Navarrete

AÑO DE REALIZACIÓN:

2024

Sede Buenos Aires
Av. Las Heras 1907
Tel./Fax: (011) 4800 0200
(011) 1565193479

Sede La Rioja
Benjamín Matienzo 3177
Tel./Fax: (0380) 4422090 / 4438698
(0380) 154811437

Sede Santo Tomé
Centeno 710
Tel./Fax: (03756) 421622
(03756) 15401364

www.barcelo.edu.ar fundacionbarcelo Fundbarcelo fundbarcelo

2024-12

ÍNDICE

1. Resumen 4
2. Abstract 5
3. Resumo 6
4. Introducción 7
5. Justificación 8
6. Objetivo general 9
7. Objetivos específicos 9
8. Metodología y fuentes de información 9
9. Resultados 10

1. Fundamentos de la epigenética en la programación fetal

1.1 Introducción a la epigenética: historia y definición 10
1.2 Mecanismos epigenéticos: regulación y modificación génica 14
1.2.1 Metilación del ADN 14
1.2.2 Modificaciones de histonas 15
1.2.3 Micro-ARNs 17

2. Cambios epigenéticos fetales y nutrición materna durante la gestación

2.1 Programación fetal y nutrición materna 19
2.1.1 Alteraciones epigenéticas durante el embarazo 19
2.2 Impacto de la subnutrición materna en la epigenética fetal 20
2.2.1 Efecto en la expresión génica y desarrollo metabólico 20
2.2.2 Evidencias de estudios en humanos y animales 22
2.3 Consecuencias de la sobrenutrición materna en la descendencia 24

3. Modulación del microbioma y cambios epigenéticos

3.1 Microbioma intestinal y nutrición materna en los primeros 1000 días 40
3.1.1 Desarrollo del microbioma según el tipo de parto 41
3.1.2 Influencia de la lactancia materna y la alimentación complementaria 43
3.2 Interacciones entre microbiota y epigenética: implicaciones en la salud 51
3.2.1 Metabolismo, nutrición y protección 51
3.2.2 Colonización intestinal y desarrollo inmunológico 52
3.2.2.1 Linfocitos T: reguladores y colaboradores en la respuesta inmunitaria 53
3.2.2.2 Butirato: acciones metabólicas, epigenéticas e inmunitarias 55

10. Discusión 68
11. Conclusión global 70
12. Bibliografía 72

Revisión Bibliográfica: Epigenética y los primeros 1000 días

RESUMEN

Introducción:

La nutri-epigenética estudia cómo la nutrición influye en la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. Durante los primeros 1000 días de vida, la nutrición materna e infantil, junto con la composición de la microbiota intestinal, puede inducir cambios epigenéticos que impactan la salud a largo plazo. Esta revisión explorará los procesos epigenéticos resultantes de la interacción entre la nutrición temprana durante los primeros 1000 días, la composición de la microbiota y el desarrollo de enfermedades futuras, enfocándose en períodos clave como la gestación, la nutrición materna, el tipo de parto, la lactancia, el inicio de la alimentación complementaria y la nutrición infantil en los primeros 2 años de vida.

Justificación

Comprender los mecanismos nutri-epigenéticos que regulan la programación genética es esencial para optimizar la salud desde la concepción. En este contexto, la interacción entre la nutrición y la microbiota intestinal en los primeros 1000 días de vida desempeña un papel determinante. Este enfoque permite reforzar la concientización sobre la importancia de una nutrición adecuada, balanceada y completa desde las primeras etapas del desarrollo.

Objetivo

Analizar la evidencia actual sobre la relación entre la nutrición, la programación fetal y los primeros dos años de vida, mediados por los mecanismos epigenéticos.

Metodología y fuentes de información

Se seleccionaron 59 artículos científicos publicados entre 2011 y 2024 en PubMed y Scielo. Se combinaron para la búsqueda las palabras "epigenética", "programación fetal", "microbiota" y "nutrición en el embarazo".

Discusión

Los principales mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la regulación mediada por microARNs. La nutrición materna durante el embarazo tiene un impacto directo en la programación epigenética fetal. Tanto la subnutrición como la sobrenutrición pueden inducir modificaciones en la metilación del ADN y otras marcas epigenéticas, afectando la expresión de genes relacionados con el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo del sistema inmunológico. La obesidad materna y la diabetes gestacional se asocian a macrosomía neonatal y mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico en la descendencia. Por otro lado, la microbiota intestinal, que comienza a establecerse en los primeros 1000 días de la vida, es un factor determinante en la regulación del metabolismo y el sistema inmunológico. Su composición depende de factores como el tipo de parto, la lactancia materna y la alimentación complementaria y su impacto epigenético puede influir en la predisposición a enfermedades metabólicas, inflamatorias y autoinmunes.

Conclusión global

La ventana de los primeros 1000 días representa una oportunidad única para intervenir y modificar los patrones epigenéticos y la composición de la microbiota intestinal, promoviendo una salud óptima a lo largo de la vida. Es fundamental implementar estrategias de prevención basadas en la evidencia, como la lactancia materna exclusiva, la alimentación complementaria adecuada, el consumo de una dieta rica en fibra y probióticos, y la educación nutricional para madres gestantes y lactantes. A largo plazo, una mejor comprensión de los mecanismos epigenéticos y la interacción entre la nutrición, la microbiota y el genoma humano permitirá desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y prevenir enfermedades crónicas

ABSTRACT

Introduction:

Nutritional epigenetics studies how nutrition influences gene expression without altering the DNA sequence. During the first 1,000 days of life, maternal and infant nutrition, along with the composition of the gut microbiota, can induce epigenetic changes that impact long-term health.

This review will explore the epigenetic processes resulting from the interaction between early nutrition during the first 1,000 days, microbiota composition, and the development of future diseases. It will focus on key periods such as gestation, maternal nutrition, type of delivery, breastfeeding, the introduction of complementary feeding, and infant nutrition during the first two years of life.

Justification

Understanding the nutri-epigenetic mechanisms that regulate genetic programming is essential for optimizing health from conception. In this context, the interaction between nutrition and gut microbiota during the first 1,000 days of life plays a crucial role. This approach reinforces awareness of the importance of an adequate, balanced, and complete diet from the earliest stages of development.

Objective:

To analyze current evidence on the relationship between nutrition, fetal programming, and the first two years of life, mediated by epigenetic mechanisms.

Methodology and Sources of Information

A total of 59 scientific articles published between 2011 and 2024 in PubMed and Scielo were selected. The search combined the keywords "epigenetics," "fetal programming," "microbiota," and "nutrition during pregnancy."

Discussion*:*

The main epigenetic mechanisms include DNA methylation, histone modifications, and microRNA-mediated regulation. Maternal nutrition during pregnancy has a direct impact on fetal epigenetic programming. Both undernutrition and overnutrition can induce modifications in DNA methylation and other epigenetic marks, affecting the expression of genes related to metabolism, growth, and immune system development. Maternal obesity and gestational diabetes are associated with neonatal macrosomia and an increased risk of obesity and metabolic syndrome in offspring.

On the other hand, the gut microbiota, which begins to establish itself during the first 1,000 days of life, is a key factor in regulating metabolism and the immune system. Its composition depends on factors such as the type of delivery, breastfeeding, and complementary feeding. Its epigenetic impact may influence predisposition to metabolic, inflammatory, and autoimmune diseases.

Global Conclusion

The window of the first 1,000 days represents a unique opportunity to intervene and modify epigenetic patterns and the composition of the gut microbiota, promoting optimal health throughout life. It is essential to implement evidence-based prevention strategies, such as exclusive breastfeeding, appropriate complementary feeding, a diet rich in fiber and probiotics, and nutritional education for pregnant and lactating mothers.

In the long term, a better understanding of epigenetic mechanisms and the interaction between nutrition, microbiota, and the human genome will allow the development of new therapeutic strategies and the prevention of chronic diseases.

RESUMO

Introdução:

A nutri-epigenética estuda como a nutrição influencia a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA. Durante os primeiros 1.000 dias de vida, a nutrição materna e infantil, juntamente com a composição da microbiota intestinal, pode induzir mudanças epigenéticas que impactam a saúde a longo prazo.

Esta revisão explorará os processos epigenéticos resultantes da interação entre a nutrição precoce nos primeiros 1.000 dias, a composição da microbiota e o desenvolvimento de doenças futuras. O foco será em períodos-chave como a gestação, a nutrição materna, o tipo de parto, a amamentação, a introdução da alimentação complementar e a nutrição infantil nos primeiros dois anos de vida.

Justificativa

Compreender os mecanismos nutri-epigenéticos que regulam a programação genética é essencial para otimizar a saúde desde a concepção. Nesse contexto, a interação entre a nutrição e a microbiota intestinal nos primeiros 1.000 dias de vida desempenha um papel fundamental. Essa abordagem reforça a conscientização sobre a importância de uma alimentação adequada, equilibrada e completa desde as primeiras fases do desenvolvimento.

Objetivo:

Analisar as evidências atuais sobre a relação entre a nutrição, a programação fetal e os primeiros dois anos de vida, mediada pelos mecanismos epigenéticos.

Metodologia e Fontes de Informação

Foram selecionados 59 artigos científicos publicados entre 2011 e 2024 nas bases de dados PubMed e Scielo. A busca combinou as palavras-chave "epigenética", "programação fetal", "microbiota" e "nutrição na gravidez".

Discussão:

Os principais mecanismos epigenéticos incluem a metilação do DNA, as modificações de histonas e a regulação mediada por microRNAs. A nutrição materna durante a gravidez tem um impacto direto na programação epigenética fetal. Tanto a desnutrição quanto a superalimentação podem induzir modificações na metilação do DNA e em outras marcas epigenéticas, afetando a expressão de genes relacionados ao metabolismo, crescimento e desenvolvimento do sistema imunológico. A obesidade materna e o diabetes gestacional estão associados à macrossomia neonatal e a um maior risco de obesidade e síndrome metabólica na descendência.

Por outro lado, a microbiota intestinal, que começa a se estabelecer nos primeiros 1.000 dias de vida, é um fator determinante na regulação do metabolismo e do sistema imunológico. Sua composição depende de fatores como o tipo de parto, a amamentação e a alimentação complementar. Seu impacto epigenético pode influenciar a predisposição a doenças metabólicas, inflamatórias e autoimunes.

Conclusão Global

A janela dos primeiros 1.000 dias representa uma oportunidade única para intervir e modificar os padrões epigenéticos e a composição da microbiota intestinal, promovendo uma saúde ideal ao longo da vida. É fundamental implementar estratégias de prevenção baseadas em evidências, como a amamentação exclusiva, a alimentação complementar adequada, o consumo de uma dieta rica em fibras e probióticos, e a educação nutricional para gestantes e lactantes.

A longo prazo, uma melhor compreensão dos mecanismos epigenéticos e da interação entre nutrição, microbiota e genoma humano permitirá o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e a prevenção de doenças crônicas.

INTRODUCCIÓN

La nutri-epigenética estudia el impacto de los factores nutricionales en la expresión génica, dada por una modificación temporaria en la molécula de ADN que no implica una modificación a su secuencia de bases.[1]

El ADN heredado por el individuo contiene información cuya implementación y expresión están influenciadas por el entorno, destacándose el ambiente alimentario como un factor clave en el proceso epigenético.[1-2]

Si bien el período de vida intrauterina es considerado uno de los más importantes; también adquieren relevancia otras ventanas previas y posteriores del embarazo lo que explica la atención hacia los primeros 1000 días de vida.[3]

Durante este periodo de vida tanto la dieta materna durante el embarazo como la alimentación durante los primeros años de vida del niño, pueden influir significativamente en la salud futura del niño a través de las modificaciones epigenéticas.[4]

Por ello, estas evidencias respaldan el enfoque en intervenciones nutricionales tempranas, ya que una adecuada exposición alimentaria durante este período crítico puede mitigar factores de riesgo y generar beneficios a largo plazo.[5]

Diversos estudios recientes han analizado los efectos de la subnutrición y sobrenutrición de madre e hijos durante esos períodos críticos. Por ejemplo, la teoría del fenotipo ahorrador, que propone que debido al ambiente nutricional fetal deficiente, el feto tiende a adaptarse a condiciones de ahorro desarrollando en consecuencia, enfermedades metabólicas, durante la vida adulta, como obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, cardiopatía e hipertensión cuando se expone a una sobrenutrición.[6]

Estos mecanismos protectores permiten la adaptación fetal a las condiciones intrauterinas aunque en ocasiones dan lugar a alteraciones desfavorables.[7-8]

Es necesario comprender esos cambios en el ADN, que se generan a través de la nutrición para identificar y mejorar las estrategias que permitan modificar el riesgo de enfermedades inmunitarias e inflamatorias.[9]

En esta revisión bibliográfica se realizará una exploración de los procesos epigenéticos resultantes de la interacción entre la nutrición temprana en los primeros 1000 días y las enfermedades posteriores. El análisis se enfocará períodos claves como la gestación, nutrición materna durante el embarazo, el tipo de parto (natural o cesárea, la lactancia (materna o artificial), el inicio de la alimentaciòn complementaria y la nutriciòn del niño en sus primeros 2 años de vida.

La teoría de la programación fetal surge de la idea que las condiciones nutricionales en el útero afectan los patrones epigenéticos de transcripción o silenciamiento de los genes normalmente establecidos tempranamente y conservados durante toda la vida. Esto plantea la posibilidad de que el establecimiento de marcas epigenéticas durante este período pueda aumentar o reducir la susceptibilidad de enfermedades en la adultez, e incluso esta predisposición podría ser transmitida a la próxima generación.[10]

Aunque aún no se comprenden completamente, existen evidencias del importante papel de los cambios epigenéticos en las ventanas críticas de desarrollo, cuando el embrión es especialmente sensible a los factores ambientales.

Es esencial comprender cómo los cambios epigenéticos, inducidos por la nutrición, afectan el ADN, ya que esto podría mejorar las estrategias para modificar el riesgo de enfermedades inmunitarias e inflamatorias. Además, entender los mecanismos epigenéticos en la programación fetal permitirá diseñar estrategias nutricionales personalizadas para reducir el riesgo de enfermedades metabólicas. La suplementación con donantes de grupos metilo, como el folato, y la regulación de ácidos grasos esenciales son herramientas clave en la prevención de trastornos metabólicos en la adultez.[11]

Esta revisión explorará los procesos epigenéticos resultantes de la interacción entre la nutrición temprana durante los primeros 1000 días y el desarrollo de enfermedades posteriores, enfocándose en períodos clave como la gestación, la nutrición materna, el tipo de parto, la lactancia, el inicio de la alimentación complementaria y la nutrición infantil en los primeros 2 años de vida.

Justificación

A medida que comprendemos los mecanismos epigenéticos que influyen en la programación genética, es crucial considerar también la interacción de la nutrición con la microbiota intestinal en los primeros 1000 días de vida. Este enfoque resulta esencial no sólo para comprender los mecanismos epigenéticos que vinculan la microbiota con el desarrollo infantil, sino también para promover la concientización sobre la importancia de una nutrición adecuada, balanceada y completa desde las primeras etapas del desarrollo. Un adecuado balance nutricional durante el embarazo y la infancia temprana no solo favorece una correcta colonización microbiana, sino que previene la disbiosis, una alteración de la microbiota que se ha asociado con diversas patologías a lo largo de la vida. Identificar estrategias para revertir los efectos adversos de la disbiosis en la programación genética abre nuevas posibilidades para intervenciones terapéuticas y preventivas, que podrían mejorar la salud infantil a largo plazo y reducir la carga de enfermedades metabólicas y autoinmunes.

OBJETIVOS

Objetivo general

- El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica para demostrar las evidencias actuales sobre la relación entre la nutrición, la programación fetal y los primeros dos años de vida, mediados por los mecanismos epigenéticos.

Objetivos específicos

1. Analizar los cambios epigenéticos fetales asociados con la nutrición materna durante la gestación, identificando cómo distintos patrones alimenticios influyen en la metilación del ADN y otras modificaciones epigenéticas que pueden afectar la salud a largo plazo.
2. Evaluar las variaciones en el microbioma infantil en función del tipo de parto, lactancia (materna o artificial), e inicio de la alimentación complementaria.
3. Identificar las interacciones clave entre la microbiota intestinal y los mecanismos epigenéticos en los primeros 1000 días de vida, destacando su

impacto en el desarrollo inmunológico y en la predisposición a enfermedades crónicas en la adultez.

Metodología y fuentes de información

Para este estudio de revisión bibliográfica se seleccionaron artículos científicos publicados entre los años 2011 al 2024, con acceso libre al documento, indexados en la base de datos PubMed, Scielo. La búsqueda se realizó utilizando una combinación de los siguientes descriptores o palabras clave (español e inglés): epigenética - epigenetics; mecanismos y regulación epigenética - mechanisms and epigenetic regulation, programación fetal - fetal programming, microbiota - microbiota, lactancia materna - breastfeeding, nutrición durante el embarazo – nutrition during pregnancy, alimentación complementaria – complementary feeding y tipo de parto – type of birth.

Se incluyeron todos los artículos relacionados con el tema epigenética, microbiota, lactancia materna, metabolitos microbianos, nutrición durante el embarazo y fueron excluidos todos los artículos anteriores al 2011.

Inicialmente, se identificaron 135 artículos. La selección de los artículos se realizó en dos etapas:

Se revisaron los títulos y resúmenes de 135 artículos identificados para evaluar su relevancia en relación con el tema de investigación. Se aplicaron criterios de inclusión específicos, priorizando aquellos estudios que abordaran la relación entre epigenética, microbiota, lactancia materna, metabolitos microbianos y nutrición durante el embarazo. Se excluyeron artículos publicados antes de 2011.

Como resultado de este proceso de selección, se incluyeron 59 artículos en la revisión bibliográfica.

RESULTADOS

1. Fundamentos de la Epigenética en la Programación Fetal

1.1. Introducción a la Epigenética: Historia y Definición

El patrimonio genético de cada individuo está contenido en las moléculas de ADN del núcleo y mitocondrias. El ADN contiene los genes, las unidades básicas de herencia que determinan características biológicas de los organismos.

La cromatina es una sustancia compuesta por ADN y proteínas, principalmente histonas, que se encuentra en el núcleo de las células eucariotas. Su función principal es empaquetar el ADN de manera compacta para que pueda caber en el núcleo celular y regular el acceso a la información genética durante procesos como la replicación del ADN y la transcripción. La cromatina puede presentarse en dos formas principales:

- Eucromatina: menos condensada y accesible, donde se lleva a cabo la transcripción activa de genes.
- Heterocromatina: más compacta y generalmente asociada con la represión de genes

Los genes contienen la información necesaria para la síntesis de proteínas y los distintos tipos de ARN. Para que los genes se expresen, la estructura de la cromatina debe cambiar dinámicamente para permitir o restringir el acceso de la maquinaria transcripcional a ciertos genes, lo que es crucial para la regulación genética.

La epigenética es el estudio de los cambios en la expresión génica que no implican alteraciones en la secuencia del ADN, sino modificaciones en su estructura o en los mecanismos que regulan su actividad.

La historia de la epigenética empieza de forma expresiva en 1942, cuando Conrad Hal Waddington comienza a observar que la información genética interactúa con el ambiente. En su definición la epigenética era utilizada para describir la manera como el mismo genotipo podría dar origen a diferentes fenotipos durante el desarrollo del individuo.[12]

Casi cuarenta décadas después, en 1986, Riggs y colaboradores definieron la epigenética como el “estudio de los cambios hereditarios” en la expresión de los genes durante la mitosis y/o la meiosis que no pueden ser explicadas por cambios en la secuencia del ADN. [13]

Se puede inferir que, al ser hereditarios, estos cambios se transmiten de célula a célula y de generación en generación. Durante la mitosis, ocurren en células somáticas, mientras que en la meiosis afectan a las células germinativas, que darán origen a nuevos organismos. El aspecto clave de la epigenética radica en que estos cambios no son el resultado de modificaciones en la secuencia del

ADN. En cambio, representan un nivel de regulación que va más allá de la genética, razón por la cual se utiliza el prefijo “epi-”, que significa “sobre” o “más allá”. No se trata de alteraciones dentro de la molécula de ADN, sino de modificaciones externas que afectan la expresión génica.
Sin embargo este concepto era algo incompleto, ya que podía llevar a la interpretación errónea de que cualquier cambio que no altera la secuencia del ADN era considerado epigenético.[14]

En 2007, Bird, complementa este concepto proponiendo una definición unificadora de los eventos epigenéticos: “una adaptación que ocurre en las regiones cromosómicas, con el objetivo de registrar, señalizar o perpetuar la actividad de la expresión génica”.[15] De esta forma, los eventos epigenéticos pueden ser definidos como alteraciones estables y potencialmente heredables en la expresión génica que no alteran la secuencia de nucleótidos del ADN.[15] Estos eventos se relacionan con mecanismos de activación o silenciamiento de genes por medio de modificaciones en la conformación de la cromatina.

A diferencia de las alteraciones genéticas, que son irreversibles, los cambios epigenéticos, que incluyen a la metilación del ADN, a la modificación de histonas, los microARNs y los componentes de compactación de la cromatina, son reversibles.
Los mecanismos epigenéticos se relacionan con alteraciones químicas en la molécula del ADN y en la cromatina, de las cuales los más ampliamente estudiados son la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los microRNAs.

Figura 1

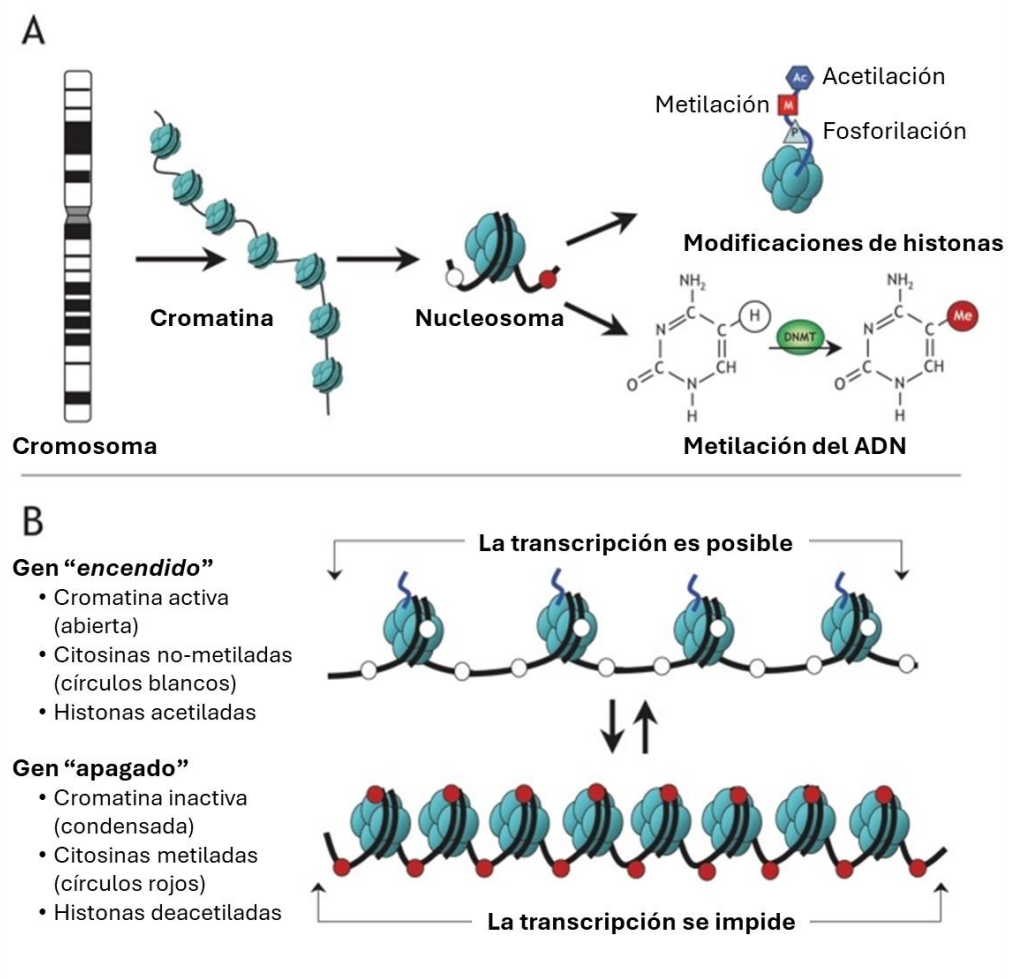


Figura 1: A) Las hebras de ADN se encuentran ensambladas a octámeros de histonas formando nucleosomas. Estos nucleosomas son organizados como cromatina. Las modificaciones reversibles en sitios específicos de histonas ocurren a través de reacciones como metilación, acetilación y fosforilación. La metilación del ADN ocurre en la posición 5 de residuos de citosina en reacción catalizada por la enzima DNA metiltransferasa (DNMTs). Juntas estas modificaciones regulan la organización de la cromatina y la expresión de genes. B) Alteraciones reversibles en la organización de la cromatina que influye en la expresión de los genes: los genes son expresados cuando la cromatina está relajada (activa) y están inactivados cuando la cromatina está condensada (inactiva). Tomado y modificado de Rodenhiser D and Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. CMAJ, 2006. 174 (3): p 341-8.

1.2 Mecanismos epigenéticos

1.2. Mecanismos Epigenéticos: Regulación y Modificación Génica

1.2.1 Metilación del ADN

Es el mecanismo epigenético más conocido. La metilación consiste en la adición covalente de un radical metilo (CH3) a una base citosina en el ADN. Las islas CpG son regiones del gen que contienen grandes cantidades de la secuencia de dinucleótidos citosina- fosfato diéster guanina. Estas islas actúan como señales para los factores de transcripción, indicando una región promotora que funciona como un interruptor para activar o desactivar la expresión del gen.La reacción de metilación está catalizada por enzimas denominadas ADN metiltransferasa, como la DNMT1, DNMT3A y DNMT3B. DNMT1 es conocida como ADN metiltransferasa de mantenimiento que está relacionada con la conservación de los patrones de metilación del ADN durante la división celular.[16]

A su vez, DNMT3A y DNMT3B son conocidas como metiltransferasas de novo y están altamente expresadas en las células embrionarias, ya que es en esta fase que los eventos de metilación de novo son más frecuentes. [17]

Las ADN metiltransferasas son enzimas que requieren como S-adenosilmetionina (SAM) como dador de grupo metilo. SAM es una molécula generada en el ciclo de la metionina y su disponibilidad es directamente influida por la dieta y tiene una estrecha relación con el ácido fólico y la vitamina B12. (figura 2)

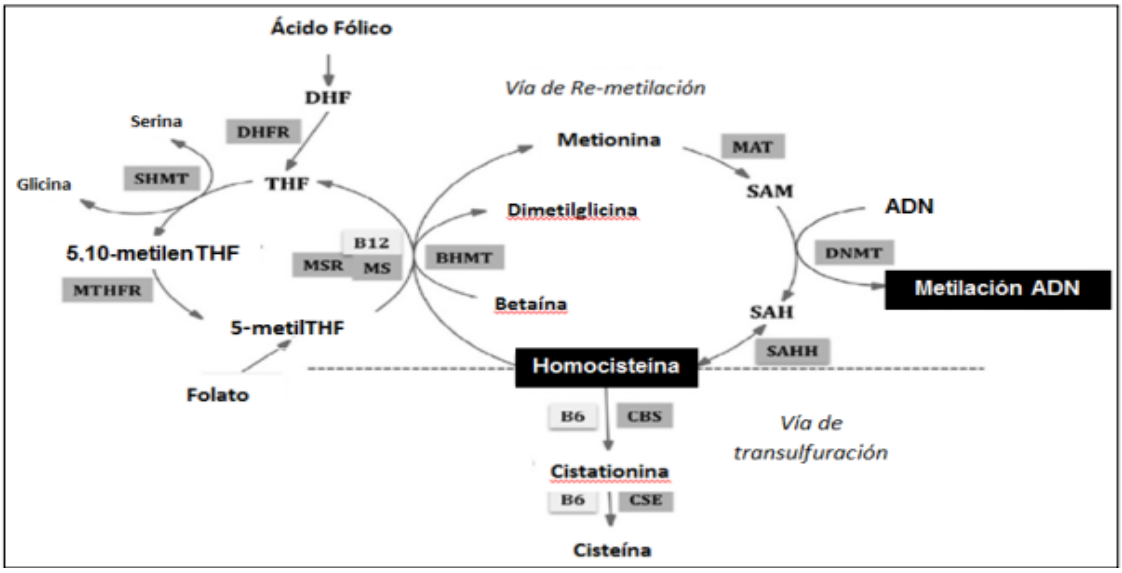


Figura 2: Ciclo de la metionina y síntesis de SAM

1.2.2 Modificaciones de histonas

La compactación del ADN en el núcleo celular es importante para diversos procesos fisiológicos. El primer nivel de compactación es el enrollamiento del ADN alrededor de histonas formando los nucleosomas que por su vez, a través de nuevos eventos de enrollamiento y asociación a proteínas de andamiaje, forman una estructura altamente compleja y dinámica llamada cromatina. Los nucleosomas son estructuras repetidas básicas de la cromatina y contiene cerca de 146 pares de bases de ADN enrollados alrededor de un octámero nuclear de histonas. Este octámero está constituido por un tetrámero de histonas H3-H4 y dos dímeros H2A y H2B.

Las histonas son proteínas con una función esencial en el mantenimiento del equilibrio dinámico de la cromatina y en la regulación de la expresión génica.[18] Son proteínas básicas con un dominio globular y extremos amino-terminal rico en lisinas, conteniendo la mayor parte de los sitios donde experimentan modificaciones post-traduccionales: reacciones de metilación, acetilación y fosforilación.

La acetilación de histonas, por ejemplo, está asociada con la configuración de eucromatina, permitiendo así la transcripción de genes. Por su vez, la desacetilación está relacionada con una configuración más compacta la heterocromatina, llevando al silenciamiento de los genes.[19]

En condiciones fisiológicas la acetilación de la cromatina es regulada por la acción de acetiltransferasas de histonas (HATs), que utiliza el grupo acetilo a partir de acetil-CoA y desacetilasas de histonas (HDACs) que son capaces de eliminar esta marca epigenética y generar represión transcripcional.[20]

La fosforilación de histonas se concentra en sitios específicos, particularmente en las colas N-terminales de las histonas H3 y H2B.
La fosforilación de histonas es orquestada por enzimas llamadas quinasas de histonas. Algunas de las más destacadas son:

- Aurora B Kinasa: Un jugador clave en la mitosis, fosforila H3S10 para asegurar la correcta segregación de los cromosomas.
- MSK1/2: Estas quinasas responden a señales de estrés y factores de crecimiento, fosforilando H3S28 e influyendo en la expresión de genes involucrados en la supervivencia celular y la inflamación.

La fosforilación puede modular la accesibilidad de la cromatina, afectando la transcripción de genes. Por ejemplo, la fosforilación de H3S10 se asocia con la activación de la transcripción en respuesta a estímulos específicos.
Las quinasas de histonas no actúan al azar. Su reclutamiento a sitios específicos en la cromatina es un proceso finamente regulado que depende de una variedad de factores:

- Señales intracelulares y extracelulares: Las células responden a estímulos como estrés, factores de crecimiento o daño en el ADN. Estas señales activan vías de señalización que culminan en la activación de quinasas de histonas.
- Interacciones proteína-proteína: Las quinasas de histonas interactúan con otras proteínas que "marcan" regiones específicas de la cromatina. Por ejemplo, algunas quinasas se unen a factores de transcripción que se localizan en promotores de genes activos.
- Modificaciones epigenéticas preexistentes: La presencia de otras modificaciones epigenéticas, como la metilación de histonas, puede servir como "llamado" para ciertas quinasas.

La fosforilación de histonas puede alterar la estructura de la cromatina de varias maneras:

- Atracción de proteínas reguladoras: La fosforilación crea sitios de unión para proteínas que reconocen específicamente esta modificación. Estas proteínas pueden ser remodeladores de la cromatina, factores de transcripción u otras enzimas modificadoras de histonas.
- Modificación de la Interacción histona-ADN: La fosforilación puede debilitar o fortalecer la interacción entre las histonas y el ADN, afectando la compactación de la cromatina. Esto puede facilitar o dificultar el acceso de la maquinaria de transcripción y otras proteínas al ADN.
- Influencia en la metilación de histonas: La fosforilación de histonas puede influir en el estado de otras modificaciones, como la metilación. Por ejemplo, la fosforilación de H3S10 puede ser necesaria para la posterior metilación de H3K9, una marca asociada con la represión génica.

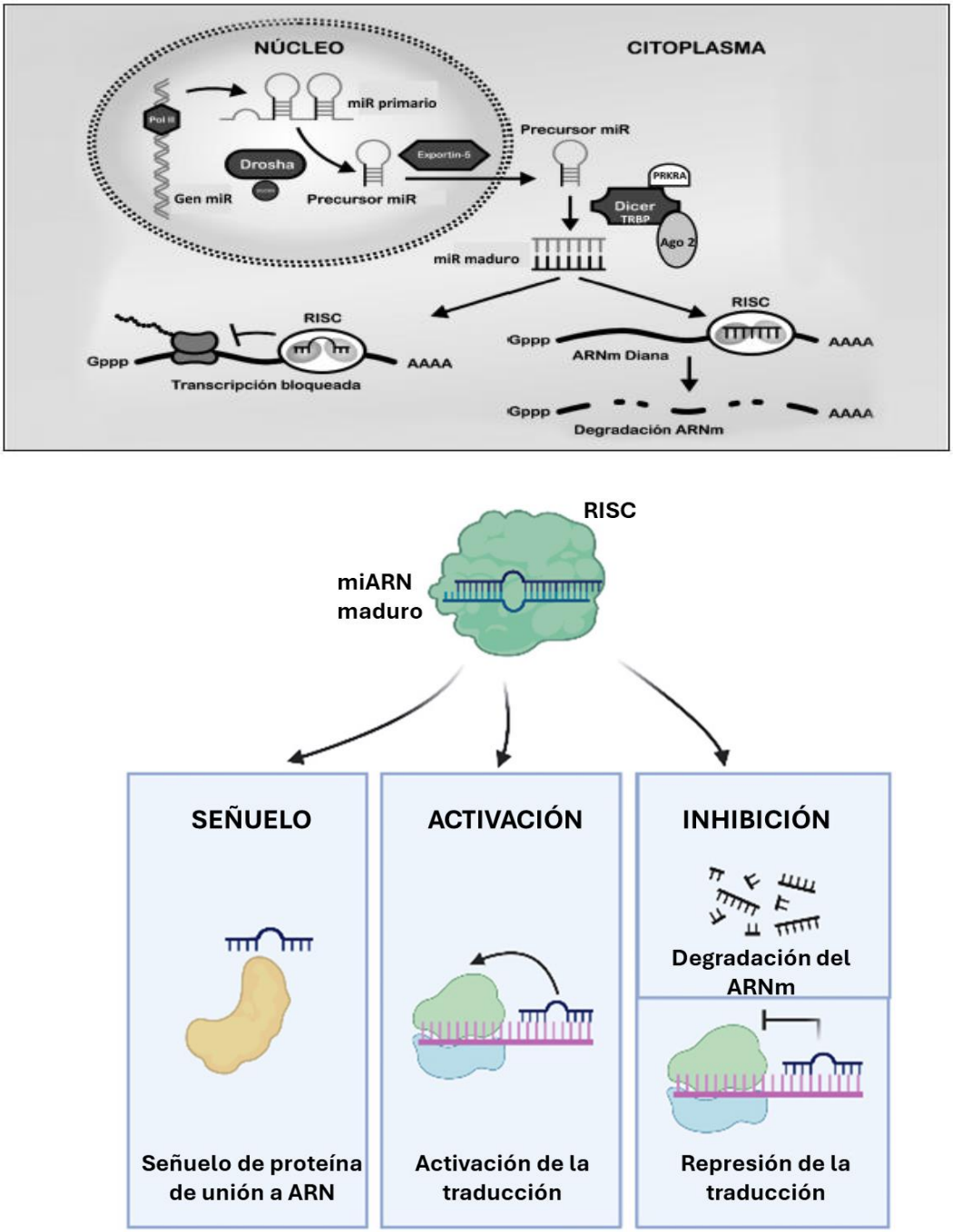
Durante la mitosis, la fosforilación de H3S10 por la quinasa Aurora B es crucial para la condensación de los cromosomas. Esta fosforilación facilita la unión de proteínas que compactan la cromatina, permitiendo que los cromosomas se separen correctamente durante la división celular. [21]

1.2.3 Micro-ARNs

Tras la finalización del Proyecto Genoma Humano, algunos científicos señalaron la existencia de regiones consideradas una especie de "basura genómica", ya que en ese momento se pensaba que carecían de función. Sin embargo, con el tiempo se descubrió que algunas de estas regiones codificaban microARNs. Los microRNAs son pequeños ARN no codificantes que están relacionados con la regulación de genes asociados a una variedad de procesos biológicos. Actúan inhibiendo la traducción, al unirse de manera parcial o completa a la secuencia complementaria de un ARNm objetivo, bloqueando la maquinaria de traducción y evitando la síntesis de proteínas; provocando la degradación del ARNm cuando la complementariedad entre el miARN y el ARNm es alta y el complejo RISC induce la degradación del ARNm, evitando su traducción futura. También pueden actuar como señuelos o trampas para proteínas que unen ARN alterando su

funcionalidad; además, regulan la estabilidad del ARNm y entre las funciones no canónicas, en algunos casos, ciertos miARN pueden activar la traducción en condiciones. (Figura 3).

Figura 3



RISC: Complejo multiproteico de silenciamiento inducido por ARN asociado a miRNA

2. Cambios Epigenéticos Fetales y Nutrición Materna Durante la Gestación

2.1 Programación Fetal y Nutrición Materna

El término programación fetal se refiere al proceso por el cual un estímulo ocurrido en el período crítico del desarrollo, tiene efectos permanentes sobre la estructura o funciones del organismo. Esto ocurre debido a la plasticidad y sensibilidad a alteraciones del ambiente.[22]

En los humanos el período crítico del desarrollo, para la mayoría de los órganos y sistemas, ocurre especialmente en la fase intrauterina. En esta etapa, la plasticidad del organismo, requiere una modulación estable de la expresión de genes, mediada especialmente por mecanismos epigenéticos. De esta manera, el genoma, y el epigenoma determinan la sensibilidad a factores ambientales y a posteriores enfermedades.[23]

La influencia del ambiente intrauterino sobre la salud del feto, se explica a través del concepto de programación fetal, que sentó las bases que hicieron surgir la teoría del “origen fetal de las enfermedades del adulto” también conocida como la hipótesis de Barker, que sostiene que la nutrición durante el periodo intrauterino determina patrones fisiológicos y estructurales a largo plazo que pueden programar la salud en la vida adulta.[24]

La nutrición materna posee un papel de fundamental importancia en la regulación de los mecanismos epigenéticos ya que suministra los sustratos necesarios para el desarrollo del embrión. Los estudios que se focalizan en la comprensión y análisis de los mecanismos de interacción nutriente- gen, son importantes ya que destacan la importancia de la dieta y las diferentes sustancias que, en la dependencia del tiempo de exposición y concentraciones son capaces de modular los eventos epigenéticos.

2.1.1 Alteraciones epigenéticas durante el embarazo

La epigenética tiene relevancia en la obstetricia por su acción durante el embarazo, en la vida embriofetal e inclusive, por los sucesos que existen al nacimiento.

El desarrollo embrionario se puede dividir en 4 etapas: fertilización, desarrollo del blastocisto, etapa de gastrulación, etapa de la organogénesis fetal.

La epigenética regula qué genes se expresan y cuándo durante el desarrollo embrionario. Esto es esencial para la diferenciación celular y la formación de los diferentes tejidos y órganos.

La teoría adaptativa, que, en el contexto de la epigenética, sugiere que los organismos pueden ajustar la expresión de sus genes en respuesta a factores ambientales, fundamenta la utilidad de los cambios que se producen en el feto con estrés como consecuencia de una restricción nutricional intrauterina. Así, los cambios que se configuran son estratégicos para sobrevivir en caso de reducida nutrición en el ambiente intrauterino y luego en el ambiente post-natal. En los casos de desnutrición y estrés intrauterino, la programación fetal optimiza la estructura y función de los órganos fetales en el corto plazo, pero a largo plazo, puede contribuir a la enfermedad en la infancia y en la edad adulta, si estas adaptaciones no son coincidentes con el ambiente extrauterino.

2.2 Impacto de la Subnutrición Materna en la Epigenética Fetal

La desnutrición es una condición que se presenta cuando no se obtienen calorías suficientes o en su cantidad adecuada tanto respecto a los principales nutrientes, como también los micronutrientes, vitaminas y minerales, que son necesarios para el desarrollo óptimo del ser humano. Se puede presentar sea por la carencia de nutrientes o como consecuencia de cualquier alteración en la absorción de los mismos.

2.2.1 Efectos en la Expresión Génica y Desarrollo Metabólico

En estudios experimentales realizados en animales se corroboró que el feto se puede adaptar a la desnutrición, puede alterar su metabolismo, redistribuir el flujo sanguìneo para proteger los órganos centrales, como el cerebro e incluso adaptarse a un crecimiento más lento para disminuir las exigencias de sustrato. Esta adaptación puede llevar al organismo a cambios permanentes en la estructura y función, afectando, por ejemplo, a diferentes hormonas relacionadas con el crecimiento.

Estos cambios “programados” reflejan una alteración de la expresión de los genes en la vida uterina de acuerdo con la disponibilidad de nutrientes, la

accesibilidad a los nutrientes durante el embarazo afecta eventos cruciales, como el crecimiento y la división celular y el desarrollo embrionario óptimo. El período de preimplantación abarca todas las mejoras y remodelaciones morfológicas, estructurales y epigenéticas que ocurren en el embrión hasta justo antes de la implantación en el útero. Se trata de un período muy corto, pero muy vulnerable a los cambios en el entorno, en los que las modificaciones epigenéticas pueden afectar la expresión génica en el embrión en desarrollo, lo que puede provocar defectos en la salud a futuro en la vida adulta. Sobre estos conceptos se basó la hipótesis del "gen ahorrativo", que se refiere a poblaciones de cazadores-recolectores, en las que la predisposición de estos genes les permitía acumular grasa de forma más eficiente durante los periodos de mayor abundancia de nutrientes. Por lo tanto, la hipótesis propone que la expresión de ciertos genes, aunque incrementa la susceptibilidad a enfermedades en la vejez, pudo haber sido, históricamente, ventajosa en períodos de hambruna o falta de nutrientes. Sin embargo, en el contexto actual, esta misma expresión genética puede resultar perjudicial. Lamentablemente, la activación de este genotipo ahorrador tiene consecuencias no deseadas, como, por ejemplo: la resistencia a la insulina, el aumento de la cortisolemia fetal y luego neonatal, entre otros. La resistencia a la insulina se acompaña de una disminución del efecto anabólico que ésta tiene en el feto, lo que determina el proceso de hipotrofia fetal.

En el estudio de Denisenki y col (2016) se observó que la regulación de la expresión del ARN ribosómico a lo largo de la vida se ajusta mediante la dieta materna antes de la implantación.[26] Se demostró que las restricciones dietéticas durante el embarazo en un modelo animal, inducen cambios en el contenido de ARN celular en los tejidos fetales. La implementación de una dieta materna isocalórica baja en proteínas, en un modelo experimental de ratones administrada durante todo el embarazo o específicamente durante el período de preimplantación modula la tasa de transcripción del ADN ribosomal (ADNr) en la descendencia y conduce a un aumento de las enfermedades cardiometabólicas en la adultez, y el peso neonatal está positivamente correlacionado con un mayor riesgo de enfermedades en la adultez.

Los cambios en la transcripción del ADNr inducidos por la dieta están mediados por factores de transcripción que conectan las señales nutricionales con la ARN polimerasa I (ARN Pol I). Estos factores, como Ubf, Sl1 y Rrn3, se regulan mediante quinasas que vinculan la disponibilidad de nutrientes con la transcripción del ADNr. Rrn3, activado por nutrientes y factores de crecimiento, se inhibe por estrés y limita la transcripción en condiciones de falta de aminoácidos. La metilación del ADNr y la interacción de Rrn3 con ARN Pol I modulan las tasas de transcripción del ADNr en respuesta a la dieta materna. Se propone que esta regulación de la expresión del ADNr ofrece una explicación molecular del concepto de "fenotipo ahorrador", donde el crecimiento globalmente restringido durante la escasez de nutrientes se ve seguido por un crecimiento excesivo cuando la disponibilidad de nutrientes mejora.

2.2.2. Evidencias de Estudios en Humanos y Animales

Los efectos de la hambruna holandesa de 1944-1945, durante la Segunda Guerra Mundial, cuando Ámsterdam fue ocupada por los nazis durante un período de cinco meses, demostraron que los hombres y mujeres concebidos durante esta etapa, y que experimentaron hambruna durante el embarazo temprano, tenían un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas, como obesidad o diabetes mellitus tipo 2, en la edad adulta. Más aún, la ingesta limitada de nutrientes al principio del embarazo disminuyó el desarrollo de las células β pancreáticas, lo que provocó intolerancia a la glucosa en el futuro.

La exposición preconcepcional a la hambruna en mujeres adultas que recibían una ración diaria de alimentos de entre 400 y 800 calorías, se asoció con una menor metilación del gen que codifica para el factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2) en la descendencia y 6 décadas después.[27]

Estos resultados fueron corroborados en un estudio sobre 311 individuos expuestos a la hambruna prenatalmente que fueron reclutados mediante la identificación y el seguimiento de nacimientos únicos vivos en 1945 y principios de 1946 en tres instituciones en ciudades expuestas a la hambruna, 311 hermanos del mismo sexo y 349 controles no relacionados en dónde se observó una diferencia de 5,2% menor metilación en los hermanos expuestos frente a los no expuestos.[28]

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) son péptidos de alrededor de 7,5 kDa que tienen una estructura homóloga a la proinsulina. Existen 2 tipos de IGF, el IGF-I o somatomedina C y el IGF-2 o somatomedina A.

Tienen acción estimuladora del crecimiento, potencian la acción de la insulina y regulan la proliferación celular. En particular el IGF2 es clave en el crecimiento y desarrollo fetal, y tiene impronta materna. La impresión se mantiene a través de la región metilada diferencialmente (DMR) de IGF2, cuya hipometilación conduce a la expresión bialélica de IGF2. El gen se encuentra aguas arriba de H19 en el cromosoma 11p15.

En las mujeres las dietas bajas en proteína tienen efectos reconocibles desde el período preimplantacional hasta el final de la lactancia, afectando el fenotipo de la descendencia y aumentando el riesgo de desarrollar Enfermedad Cardiovascular (ECV), enfermedades neurológicas y diabetes. Se ha demostrado en un estudio de animales nacidos de madres alimentadas con una dieta baja en proteínas (F1-LPD) que tienen una menor relación peso/adiposidad corporal y exhiben una mayor ingesta de alimentos que los animales nacidos de madres alimentadas con una dieta de control (F1-CD). Enfatizando que la desnutrición proteica materna afecta el equilibrio entre la ingesta de alimentos, el gasto de energía en los adultos y persistiendo a lo largo de la vida.[29] Estas modificaciones se relacionaron con niveles más bajos de ARNm y proteína de leptina en ratones F1-LPD hambrientos.

El estrés nutricional de déficit de proteínas resultó en la eliminación de metilos en CpGs localizados en el promotor de leptina, causando una modificación específica permanente en la dinámica de la expresión de leptina, que exhibe una inducción más fuerte en el F1-LPD que en los ratones F1-CD en respuesta a una comida.[30]

Otro estudio que exploró los cambios epigenéticos asociados con la dieta baja en proteínas durante el embarazo en cerdos[31] concluyó que en la descendencia de lechones machos hay activación hepática de la expresión génica de la subunidad catalítica de la enzima glucosa-6-fosfatasa (G6PasaC), lo que posiblemente contribuye a la hiperglucemia de inicio en la edad adulta. Los

lechones machos, pero no hembras, nacidos de chanchas con dieta baja en proteínas (LP) tenían una concentración de glucosa sérica significativamente más baja y una mayor expresión hepática de ARNm para G6PasaC y actividad enzimática. Además, la unión del receptor de glucocorticoides al promotor del gen G6PasaC fue menor en comparación con los machos descendientes de chanchas con dieta normal (SP), lo que se acompañó de hipometilación del promotor del gen G6PasaC. Las modificaciones en las histonas también dependen del género; los machos LP mostraron menos trimetilación de la histona H3 y de la lisina 9 de la histona H3 y más acetilación de la histona H3 y trimetilación de la lisina 4 de la histona H3 en el promotor del gen G6PasaC en comparación con los machos SP.

La G6Pasa es una enzima clave que cataliza el paso final de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, hidroliza la glucosa-6-fosfato para producir un fosfato inorgánico y glucosa libre; por lo tanto, desempeña un papel clave en la regulación homeostática de las concentraciones de glucosa en sangre. La sobreexpresión de G6PasaC en el hígado altera la homeostasis de la glucosa en ratas normales.[32] Mientras que la hiperglucemia aumenta la expresión hepática de G6PC en ratas diabéticas.

2.3. Consecuencias de la Sobrenutrición Materna en la Descendencia

La sobrenutrición, también conocida como hipernutrición o sobrealimentación, se refiere al consumo excesivo de nutrientes, ya sea en forma de alimentos o suplementos, que supera las necesidades del organismo. Este exceso puede generar un desequilibrio nutricional y energético que, a largo plazo, puede tener consecuencias negativas para la salud como hiperlipidemia, obesidad, mal control glucémico, inflamación de bajo grado o hipertensión.

La obesidad materna y la diabetes gestacional son patologías vinculadas al exceso nutricional. La primera se suele asociar a macrosomía al nacimiento y a un elevado riesgo en la descendencia de sufrir obesidad o síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida. La segunda presenta un mayor riesgo de tener niños con peso elevado para la edad gestacional al nacimiento y posterior riesgo de enfermedades metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2, potencialmente mediadas por mecanismos epigenéticos. La leptina y adiponectina son adipocinas candidatas para la investigación de enfermedades metabólicas, ya

que las dos participan en la regulación del metabolismo, el apetito y la sensibilidad a la insulina.

La leptina, que se expresa predominantemente en los adipocitos maduros, circula unida a una forma soluble de su receptor y ejerce sus efectos mediante la unión al receptor de leptina (Ob-R), un miembro de la familia de receptores transmembrana de citocinas. Hay cinco isoformas de Ob-R; el mejor caracterizado es Ob-Rb, que activa la vía de transducción de señales Jak-Stat. Un sitio importante de acción de la leptina es el hipotálamo, en el que regula la ingesta y el gasto de energía y ejes neuroendocrinos. Algunos de los efectos de la leptina están mediados por acciones directas sobre los tejidos periféricos.

Además, la leptina tiene acciones en la reproducción, la activación del nervio simpático, la hematopoyesis, la angiogénesis, y la respuesta inmune.

El conocimiento de la fisiología de la leptina, incluida su relación con la resistencia a la insulina, proviene del estudio de los síndromes de deficiencia. Los ratones con deficiencia de leptina (ob/ob) presentan hiperfagia, obesidad, hipercortisolemia, infertilidad y diabetes. La administración de leptina exógena revierte estas anomalías.[33]

El promotor del gen leptina está asociado con una isla CpG. La desmetilación del promotor proximal induce su transcripción genética en adipocitos maduros. Las CpG metiladas en su sitio de reconocimiento impiden la unión del factor de transcripción y, por lo tanto, reprimen directamente la expresión génica.

En un estudio dónde se obtuvieron muestras de tejido placentario y de sangre materna y de cordón umbilical de 48 mujeres a término, de las cuales 23 presentaron intolerancia gestacional a la glucosa se concluyó que la metilación del ADN placentario se correlaciona con la glucemia de la madre durante el embarazo.[34] Esto sugiere que el perfil epigenético del gen de la leptina se verá afectado por los niveles de glucosa en plasma por encima de un umbral crítico.

La adiponectina, una proteína plasmática secretada por el tejido adiposo, es una adipocitocina de 247 aminoácidos con un papel relevante en la homeostasis energética y la sensibilidad a la insulina. Conocida por múltiples nombres, (AcrP30, AdipoQ, apM1 y proteína de unión a gelatina), a esta hormona se le ha atribuido un rol antidiabético, antiinflamatorio y antiaterogénico. La adiponectina

aumenta la oxidación muscular y hepática de ácidos grasos, disminuye la gluconeogénesis y aumenta la captación de glucosa del músculo esquelético.

Se observan niveles reducidos de adiponectina en una gran variedad de estados patológicos asociados a resistencia a la insulina, tal como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y síndrome metabólico.

Se ha observado que el aumento en el contenido tisular de triglicéridos interfiere con la activación de fosfoinositol-3-quinasa (PI-3K) por la insulina y la subsecuente translocación de GLUT4 a la membrana y captación de glucosa. Es decir, que los niveles tisulares elevados de triglicéridos producen una disminución en la sensibilidad a la insulina al interferir con los mecanismos de transducción de señales del receptor de insulina.

En músculo esquelético, la adiponectina aumenta la expresión de moléculas involucradas en el trasporte de ácidos grasos, oxidación de ácidos grasos (acil-CoA oxidasa) y disipación de energía a partir de ácidos grasos. Todo esto llevaría a un aumento en el consumo de ácidos grasos y a una disminución en el contenido de triglicéridos. Esta disminución en el contenido muscular de triglicéridos producida por la adiponectina podría contribuir a mejorar la transducción de señales del receptor de insulina.[35]

Los niveles maternos de adiponectina aumentan durante la primera mitad del embarazo y luego caen en proporción al aumento de peso. En un embarazo complicado por la obesidad las concentraciones circulantes de adiponectina son ligeramente más bajas de lo normal durante todo el embarazo.

La dimetilación en la lisina 4 de la histona H3 (H3K4) es necesaria para la expresión génica de adiponectina, así como también para el desarrollo de una diferenciación adipocitaria normal.

La obesidad materna parece estar asociada con una baja metilación del ADN en la región promotora de ADIPOQ1 y una elevada metilación del ADN de la región promotora de ADIPOR2 en muestras tomadas del lado materno de la placenta. También se asocia con una expresión de ARNm de ADIPOR1 significativamente menor en el lado materno de la placenta y una expresión de proteína ADIPOR1 significativamente menor en todo el tejido placentario.

En un estudio en biopsias de los lados materno y fetal de la placenta del tercer trimestre de mujeres obesas y no obesas se observaron niveles más bajos de

proteína de ADIPOR2 en la placenta de mujeres obesas, en comparación con las mujeres no obesas. Los resultados sugieren que estas diferencias en la expresión pueden tener consecuencias funcionales al regular negativamente las señales biológicas transmitidas por ADIPOR en la placenta de mujeres obesas.[36] Una característica que se observa en la dieta de mujeres gestantes con un elevado IMC es que es alta en grasas. Se ha demostrado en modelos animales que esta alimentación conduce a cambios en la regulación de genes epigenéticos en el hígado neonatal que resultan en una regulación comprometida de la progresión del ciclo celular, aumentando la expresión del gen Cdkn1a por metilación del ADN en la unidad CpG 7384597l y niveles de ARNm de Cdkn1a regulados positivamente. La regulación positiva de Cdkn1a se ha asociado con el crecimiento de hepatocitos en estados patológicos. En un estudio en un modelo de ratas de nutrición materna alta en grasas (MHF) se observó que los hijos nacidos son pequeños al nacer y desarrollan un fenotipo posnatal que se parece mucho al del síndrome metabólico humano. Estos resultados sugieren una disfunción hepática temprana en hijos de madres con MHF o que estén predispuestos a la disfunción hepática a largo plazo, lo que, además, comprometerá significativamente su salud metabólica.

Por otro lado, un estudio poblacional en mujeres embarazadas muestra que la hiperglucemia materna se asoció con menor metilación de IGF2-DMR en el cordón umbilical. A su vez, la metilación de este gen se asoció con la presencia de macrosomía en la descendencia. Por lo tanto, la relación clásica que se conoce entre hiperglucemia y mayor crecimiento prenatal puede deberse a alteraciones en la metilación de un gen de impronta genética. [37]

Conclusión: La evidencia científica acumulada revela una conexión profunda entre la nutrición materna durante el embarazo y los cambios epigenéticos en el feto. Tanto la subnutrición como la sobrenutrición materna pueden inducir modificaciones duraderas en el epigenoma, afectando la expresión génica y predisponiendo a la descendencia a desarrollar enfermedades crónicas en la edad adulta, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

Los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, son los principales mediadores de estos efectos. Estos procesos epigenéticos son altamente sensibles a factores ambientales, incluyendo la dieta materna. La nutrición materna no solo proporciona nutrientes esenciales, sino que también influye en la expresión de genes involucrados en el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo fetal.

Los hallazgos presentados en este texto subrayan la importancia de una nutrición adecuada durante el embarazo para garantizar un desarrollo fetal saludable y prevenir enfermedades en la vida adulta. Sin embargo, es fundamental reconocer que la nutrición materna es solo una pieza del rompecabezas. Factores genéticos, factores ambientales adicionales y la interacción entre estos factores también desempeñan un papel crucial en la programación fetal.

Autor / Año	País	N	Principales hallazgos	Disponible en:
Mariana Lorena Tellechea - 2020 [22]	ARGENTINA	Artículo de revista	En la programación fetal factores como la nutrición y el ambiente durante el embarazo afectan el desarrollo y aumentan el riesgo de enfermedades crónicas en la edad adulta. Factores como la desnutrición y el estrés pueden alterar este desarrollo, y estos efectos podrían ser reversibles.	https://cedie.conicet.gov.ar/programacion-fetal/

Z Hochberg y colaboradores - 2010 [23]	ISRAEL	Revisiòn bibliográfica	La plasticidad en el desarrollo, especialmente en las primeras etapas de vida, permite que los organismos se adapten a su entorno. Los cambios ambientales pueden interferir en nuestros genes (cambios epigenéticos) influyendo en nuestra salud futura.	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3365792/

Paola Casanello y colaboradores - 2015 [24]	CHILE	Artículo de revista	La programación fetal es un proceso por el cual las experiencias durante el embarazo pueden influir en la salud futura de un individuo. Factores como la nutrición materna y el estrés pueden provocar cambios permanentes en los genes, aumentando el riesgo de enfermedades como diabetes y obesidad. Estos cambios, conocidos como epigenéticos, no alteran la secuencia del ADN, sino que influyen en cómo se expresan los genes.	https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062015000300001

Lingjun Shi y Ji Wu – 2009 [25]	CHINA	Revisión bibliográfica	El desarrollo embrionario preimplantacional consta de cuatro etapas: fertilización, división celular, mórula y blastocisto. En este proceso, los factores epigenéticos maternos y cigóticos son esenciales para el cambio en la expresión génica, la modificación de la cromatina y la alteración de las histonas. Cada etapa tiene un perfil epigenético único que es crucial para el desarrollo. Las modificaciones de las histonas, como metilación y acetilación, regulan la transcripción génica. Los problemas epigenéticos pueden causar anomalías en el desarrollo, lo que hace que el perfil epigenético embrionario sea clave, especialmente desde una perspectiva clínica.	https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-7-59

			Este estudio habla sobre el perfil epigenético y la interacción entre la regulación epigenética y genética en las primeras etapas del desarrollo.	
Oleg Denisenko y colaboradores - 2016. [26]	EE.UU	Artículo de revista	La falta de nutrientes durante el embarazo puede causar cambios permanentes en la producción de ARN. a través de mecanismos epigenéticos que afectan la metilación del ADN y la actividad de factores de transcripción como Rrn3. Estos cambios pueden tener consecuencias a largo plazo para el crecimiento y desarrollo del individuo.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187493991630061X?via%3Dihub

Bastiaan T Heijmans y colaboradores - 2008. [27]	PAISES BAJOS	Artículo de revista	Este estudio de la hambruna holandesa demuestra que la nutrición y el estrés durante el embarazo pueden tener consecuencias a largo plazo para la salud, y que estos efectos pueden ser mediados por cambios epigenéticos en el ADN. Este hallazgo hace hincapié en cómo las experiencias tempranas moldean nuestra salud y cómo podemos prevenir enfermedades relacionadas con factores ambientales.	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2579375/
L.H. Lumey y colaboradores - 2007. [28]	PAISES BAJOS	Articulo de revista	El Invierno del Hambre fue una crisis alimentaria severa en los Países Bajos durante la Segunda Guerra Mundial, causada por el bloqueo alemán a los suministros tras una huelga de ferrocarriles. La escasez de alimentos	https://academic.oup.com/ije/article-abstract/36/6/1196/814573?redirectedFrom=fulltext

			fue extrema, causando miles de muertes y dejando secuelas duraderas en la salud de la población.	
Céline Jousse y colaboradores - 2011. [29]	FRANCIA	Artículo de revista	La desnutrición materna temprana puede causar cambios permanentes en el ADN de la descendencia, afectando especialmente el gen de la leptina. Esto altera el metabolismo y aumenta el riesgo de enfermedades como la obesidad en la edad adulta.	https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.11-181792
Ho Sun Lee - 2017. [30]	COREA DEL SUR	Artículo de revista	El consumo de alimentos en edades tempranas puede tener un impacto duradero en nuestra salud. La epigenética es una forma en la que el ambiente, como la alimentación, puede modificar nuestros genes y aumentar o disminuir el riesgo de	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593940/

			desarrollar ciertas enfermedades.	
Jia Yimin y colaboradores - 2012. [31]	CHINA	artículo de d revista	La desnutrición materna durante la gestación puede tener efectos a largo plazo en la regulación de la glucosa en los bebés por nacer, especialmente en los hombres. Los cambios epigenéticos en el gen G6PC pueden ser un mecanismo importante en este proceso, y podrían contribuir al desarrollo de trastornos metabólicos en la edad adulta.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622026864?via%3Dihub
Khiet Y. Trinh y colaboradores - 1998. [32]	EE.UU	Artículo de revista	Este estudio demuestra que cuando se expresa por demás la enzima glucosa-6-fosfatasa en el hígado puede causar trastornos metabólicos similares a la diabetes, destacando la importancia de esta enzima en la	https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)59196-7/fulltext#

			regulación de la glucosa y el desarrollo de enfermedades metabólicas.	
Mark A. Burton y Karen A. Lillycrop- 2018. [33]	INGLATERRA	Revisión bibliográfica	El consumo de alimentos de la persona gestante y de los niños durante las primeras etapas de la vida puede tener un impacto duradero en nuestra salud. Estos efectos se producen a través de cambios epigenéticos que alteran la forma en que se expresan nuestros genes.	https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/nutritional-modulation-of-the-epigenome-and-its-implication-for-future-health/70F28B7AAA4553ED62609899C8C8CBF2
Anastasios G. Pittas y colaboradores - 2004. [34]	INGLATERRA	Artículo de revista	La resistencia a la insulina ocurre cuando los órganos no responden adecuadamente a la insulina. Está asociada a la obesidad central, hipertensión y dislipidemia. El tejido adiposo, que antes se veía solo como un reservorio de energía,	https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/89/2/447/2840733?redirectedFrom=fulltext

			también actúa como un órgano endocrino, liberando sustancias como ácidos grasos y adipocitocinas que afectan la sensibilidad a la insulina. Algunas adipocitocinas, como la leptina y adiponectina, pueden mejorar la sensibilidad a la insulina, mientras que otras, como la resistina, TNF-α e IL-6, pueden reducirla.	
Bouchard. L y colaboradores - 2010. [35]	CANADÁ	Revisión bibliográfica	La diabetes gestacional puede afectar al feto, alterando la expresión de genes clave como el de la leptina. Estos cambios epigenéticos, específicamente la desmetilación del ADN, podrían explicar por qué los bebés nacidos de madres con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad y diabetes tipo 2 en la edad adulta.	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2963508/

Natalia Elissondo y colaboradores - 2008. [36]	ARGENTINA	Revisión bibliográfica	La adiponectina, una hormona producida por el tejido adiposo, ha demostrado tener un papel crucial en la regulación del metabolismo, especialmente en la sensibilidad a la insulina. Sus propiedades beneficiosas la convierten en una molécula de gran interés para el tratamiento de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, obesidad y enfermedades cardiovasculares.	https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572008000100004
Nogues P y colaboradores. 2019. [37]	FRANCIA	Artículo de revista	Cuando una madre tiene obesidad, se producen cambios sobre todo en la leptina y la adiponectina, que normalmente ayudan al desarrollo saludable de la placenta, se ven afectados negativamente. Estos cambios se relacionan	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6367801/

			con alteraciones a nivel molecular en la placenta, lo que sugiere que la obesidad materna puede "programar" a la placenta para funcionar de manera diferente.	
Rina Su y colaboradores. 2016. [38]	CHINA	Artículo de revista	Cuando las mujeres en el embarazo presentan niveles altos de azúcar en la sangre (diabetes gestacional) se pueden generar alteraciones en el ADN de sus bebés. Estos cambios impactan en genes esenciales para el crecimiento, como el IGF2/H19, aumentando la probabilidad de que los bebés nacidos de madres con diabetes gestacional sean más grandes de lo habitual (macrosomìa).	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4739655/

3. Modulación del Microbioma y Cambios Epigenéticos: Factores Clave

3.1. Microbioma Intestinal y Nutrición en los primeros 1000 Días

El ser humano vive en un ecosistema del cual participan la microbiota, el conjunto de microorganismos (como bacterias, virus, hongos y otros microbios) que habitan en un ambiente específico, como el cuerpo humano, en comunidades complejas que interactúan entre sí y con su huésped y el microbioma que hace referencia tanto a los microorganismos como a su material genético. El individuo humano vive gracias a las funciones de los casi 30.000 genes humanos que dirigen la actividad de las células, sin embargo, también debe considerarse a los 600.000 genes no humanos, de los microorganismos que viven en asociación con el cuerpo humano, fundamentalmente en el tracto digestivo.

La microbiota intestinal constituye un complejo ecosistema integrado por más de 1000 especies bacterianas. Ésta comienza a adquirirse después del nacimiento, y tanto la velocidad de colonización como el tipo de microorganismos tienen gran repercusión en el desarrollo del sistema inmune, la regulación de la permeabilidad y el mantenimiento del equilibrio intestinal.

La colonización intestinal posnatal, a su vez determinada por la flora materna, el modo de parto, el contacto temprano piel con piel de la madre y la dieta neonatal, conduce a cambios epigenéticos específicos que pueden afectar las propiedades de barrera de la mucosa intestinal y su papel protector contra agresiones posteriores, lo que potencialmente predispone al desarrollo de enfermedades inflamatorias de aparición tardía.

La microbiota intestinal está compuesta por diferentes especies de bacterias clasificadas taxonómicamente por género, familia, orden y fila.

Estas especies bacterianas pertenecen a varios grupos y géneros, entre los cuales se encuentran algunas de las bacterias más comunes, como, por ejemplo, Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria. Entre las especies más representativas y abundantes están Bacteroides, Firmicutes, Lactobacillus, Bifidobacterium, Fusobacterium, y Prevotella, entre otra

Aproximadamente, 4 × 1011 bacterias están densamente colonizadas en el intestino, que incluyen principalmente Firmicutes y Bacteroidetes, así como Proteobacteria , Actinobacterium , Verrucomicrobia . Firmicutes y Bacteroidetes son los grupos dominantes entre la microbiota intestinal. Firmicutes es el filo

bacteriano más grande y diverso, que podría representar aproximadamente el 70% de la diversidad filogenética bacteriana en la microbiota intestinal. Sin embargo, Bacteroidetes, representado por algunos géneros principales (Bacteroides , Alistipes , Parabacteroides y Prevotella), puede producir una mayor cantidad de enzimas que Firmicutes

3.1.1. Desarrollo del Microbioma Según el Tipo de Parto

Los humanos pueden adquirir la microbiota desde el útero, durante toda la gestación e incluso al momento de nacer y su composición dependerá del tipo de alimentación que realice la madre y de la vía de nacimiento (vaginal o cesárea). Ya desde entonces se hace una distinción entre el tipo de bacterias que predomina en el neonato, que pueden ser similares a los que se encuentran en intestino y vagina de la madre o como las que se encuentran en la piel.

La microbiota intestinal de los niños que nacen por cesárea tiene mayor proporción de especies y cepas como Bacteroides sp, Escherichia-Shigella y Clostridium difficile. El parto vaginal implica la adquisición de niveles más altos de bifidobacterias y lactobacilos. No obstante, los recién nacidos por cesárea que son amamantados retienen un alto nivel de bifidobacterias, lo que destaca la importancia de la lactancia materna para seleccionar una microbiota intestinal protectora en el neonato.[38]

Parto vaginal

Durante el parto vaginal, el recién nacido entra en contacto directo con la microbiota materna, que es rica en bacterias beneficiosas. Algunas de las bacterias más comunes que se encuentran en la microbiota de bebés nacidos por parto vaginal incluyen:

- Lactobacillus spp.: Estas bacterias son conocidas por su capacidad para producir ácido láctico, que ayuda a mantener un pH ácido en el intestino, lo que dificulta el crecimiento de bacterias dañinas.
- Bifidobacterium spp.: Estas bacterias son importantes para la fermentación de carbohidratos y la producción de vitaminas. También se ha demostrado que tienen propiedades inmunomoduladoras.

- Bacteroides spp.: Aunque algunas especies de Bacteroides pueden ser patógenas, en general, estas bacterias son importantes para la digestión de polisacáridos y la modulación del sistema inmunitario.
- Escherichia coli: Aunque algunas cepas de E. coli pueden ser patógenas, otras son comensales y pueden desempeñar un papel en la maduración del sistema inmunitario.

Cesárea

Los bebés nacidos por cesárea no tienen contacto con la microbiota materna durante el parto, lo que puede resultar en una colonización inicial por bacterias presentes en el ambiente hospitalario. Algunas de las bacterias más comunes que se encuentran en la microbiota de bebés nacidos por cesárea incluyen:

- Staphylococcus spp.: Estas bacterias son comunes en la piel y pueden colonizar la microbiota de bebés nacidos por cesárea. Si bien algunas especies de Staphylococcus son inofensivas, otras pueden ser patógenas.
- Streptococcus spp.: Al igual que Staphylococcus, estas bacterias son comunes en la piel y pueden colonizar la microbiota de bebés nacidos por cesárea. Algunas especies de Streptococcus pueden ser patógenas.
- Clostridium spp.: Estas bacterias son anaerobias y pueden estar presentes en el ambiente hospitalario. Algunas especies de Clostridium pueden ser patógenas y causar infecciones.
- Enterobacteriaceae spp.: Esta familia de bacterias incluye varias especies que pueden ser patógenas, como Escherichia coli (algunas cepas), Klebsiella spp. y Enterobacter spp..

Implicaciones para la salud

La diferencia en la composición de la microbiota entre bebés nacidos por parto vaginal y cesárea puede tener implicaciones importantes para la salud. Los bebés nacidos por cesárea tienen un mayor riesgo de desarrollar alergias, asma y enfermedades autoinmunes, lo que puede estar relacionado con la falta de exposición a la microbiota materna durante el parto. Además, algunos estudios sugieren que la microbiota alterada en bebés nacidos por cesárea podría influir en el metabolismo y aumentar el riesgo de obesidad y diabetes en el futuro.[39]

3.1.2.Influencia de la Lactancia Materna y la Alimentación Complementaria

La microbiota intestinal de los lactantes amamantados se ha caracterizado por tener una colonización menos diversa y mayores proporciones de especies de Bifidobacterium y Lactobacillus en comparación con los lactantes no amamantados. Un estudio reciente ha identificado Bifidobacteriaceae (61%), Enterobacteriaceae (8%) y Coriobacteriaceae (6%) como las familias bacterianas más abundantes detectadas en las heces de bebés amamantados. Por el contrario, la composición de la microbiota intestinal de los bebés alimentados con fórmula es similar a la de los niños mayores, con mayores proporciones de Bacteroides , Clostridium y enterobacterias.[40]

La leche materna humana es un fluido fisiológico complejo, específico, universalmente conocido como la fuente óptima de nutrición posnatal para los lactantes. Consiste no solo en nutrientes esenciales (lípidos, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales), células, hormonas, factores inmunológicos e inmunomoduladores (citocinas, inmunoglobulina A, microARN), también de biomoléculas no nutritivas (glicoconjugados, oligosacáridos) y una amplia gama de microorganismos (bacterias, arqueas, virus, protozoos y hongos anaeróbicos) conocida como microbiota de la leche humana.[41]

El calostro contiene concentraciones especialmente altas de oligosacáridos (OLH), que no son digeribles por las enzimas humanas, pero promueven el crecimiento de microorganismos intestinales como Bifidobacterium longum subespecie infantis, mientras que suprimen el crecimiento de patógenos como Escherichia coli y Clostridium perfringens. Los productos de degradación de los OLH de B. infantis, que son lactato y ácidos grasos de cadena corta del vérnix, también inhiben el crecimiento de E. coli y C. perfringens.[42]
Asimismo, la colonización intestinal experimenta cambios adicionales con la introducción de alimentos sólidos, dando como resultado una mayor diversificación y maduración de la comunidad microbiana en el intestino con una mayor abundancia de las familias bacterianas Lachnospiraceae, Ruminococcaceae y Bacteroidaceae. La leche es reemplazada gradualmente

por otros alimentos como carnes y lácteos, frutas y verduras, y pan y cereales, estos alimentos contienen proteínas, grasas y fibras dietéticas que modulan la microbiota intestinal infantil ya que proporcionan nuevos sustratos para la supervivencia y el dominio de especies bacterianas no presentes en la leche materna y/o la fórmula.[43]

Diversidad de bacterias que colonizan el intestino del bebé de acuerdo al tipo de nacimiento y al tipo de alimentación
que recibe. Fuente de imagen:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912017000100049

Nacidos por cesárea	Nacidos por vìa vaginal	Alimentados con fòrmula	Alimentados al seno	Edad del destete
Menor cantidad de bacterias. El tiempo que tarda en colonizarse es una ventana de riesgo y factor para colonización de clostridium. Menor diversidad.	Más bifidobacterias y lactobacilos que tiene origen en el área genital materna. Las poblaciones de bifidobacterias son de instalación más precoz y más abundantes Firmicutes y bifidobacterias.	Mayor colonización por bacteroides, bifidobacterias, enterobacterias y streptococcus.	Predominan casi de forma exclusiva, bifidobacterias, lactobacilos, B. longum y otras especies.	Las bifidobacterias constituyen solo el 5-15% del total de la microbiota, superadas por bacteroidetes, eubacterias y peptococcacea. Al segundo año de vida ya es el esbozo de lo que serà en la edad adulta

El microbioma intestinal, un ecosistema dinámico y esencial para la salud, se establece en los primeros años de vida y es fuertemente influenciado por factores como el modo de parto, la alimentación (lactancia materna vs. fórmula) y la introducción de alimentos sólidos.

La composición de este microbioma es crucial para el desarrollo del sistema inmunológico, la regulación de la inflamación y la protección contra enfermedades. La lactancia materna, por ejemplo, promueve el crecimiento de bacterias beneficiosas como Bifidobacterium y Lactobacillus, mientras que la alimentación con fórmula puede llevar a una microbiota menos diversa y más similar a la de los adultos.

Los primeros 1000 días de vida representan una ventana de oportunidad crítica para moldear la microbiota intestinal y sentar las bases para una salud óptima a largo plazo. Alteraciones tempranas en este ecosistema pueden aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en la edad adulta.

La nutrición y el entorno en los primeros años de vida juegan un papel fundamental en la configuración de la microbiota intestinal, un factor clave para la salud y el bienestar a lo largo de toda la vida.

Autor / Año	País	N	Principales hallazgos	Disponible en:
Christine Ann Edwards - 2017 - [39]	INGLATERRA	Artículo de revisión	Los factores que influyen en la colonización bacteriana inicial del intestino del bebé son el tipo de parto, el uso de antibióticos y la alimentación. La transición a alimentos sólidos y el fin de la lactancia materna son momentos cruciales en este proceso, y que el microbiota materna	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315860/

			(presente en la placenta, líquido amniótico, leche materna y tracto genital) juega un papel fundamental a largo plazo y en la salud del lactante.	
Luciana Princisval y colaboradores – 2022. [40]	INGLATERRA	Artículo de revista	Este artículo evaluó cómo el modo de parto (cesárea vs. vaginal) y la lactancia materna influyen en la microbiota intestinal de los bebés hasta los 6 meses. Se analizaron 31 estudios observacionales que compararon la microbiota de bebés nacidos por cesárea y vaginal. Los resultados mostraron que los bebés nacidos por cesárea tenían menor abundancia de Bifidobacterium y Bacteroides hasta los 6 meses. Sin embargo, los bebés nacidos por	https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-abstract/80/1/113/6219403?redirectedFrom=fulltext

			cesárea y amamantados exclusivamente tenían una microbiota más similar a la de los bebés nacidos por parto vaginal.	
Daniel A Medina y colaboradores – 2017 - [41]	CHILE	Artìculo de Revista	Los diferentes tipos de prebióticos pueden tener un impacto importante en la composición y función del microbioma intestinal infantil, al influir en las interacciones entre las diferentes bacterias. Estos hallazgos podrían tener implicaciones importantes para el desarrollo de nuevas estrategias para modular el microbioma intestinal con fines terapéuticos.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28976925/
Amanda L. Thompson y colaboradores - 2015 -	EE.UU	Estudio comparativo	Los diferentes patrones de alimentación en la primera infancia	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25705611/

[42]			influyen en la composición y función del microbioma intestinal. La lactancia materna exclusiva promueve un microbioma más estable y rico en bacterias beneficiosas como Bifidobacterium, mientras que la introducción temprana de alimentos sólidos y la asistencia a guarderías aceleran la maduración del microbioma y aumentan su diversidad. Estos cambios en la composición bacteriana están asociados con diferencias en la función metabólica del microbioma, lo que sugiere que la alimentación en la infancia temprana juega un papel muy importante en la	

			configuración de la salud a largo plazo.	
Laura E. Carr Y colaboradores - 2021 - [43]	EE.UU	Artículo de revisión	La leche materna es más que un alimento, ya que este fluido biológico complejo que contiene una gran variedad de factores bioactivos que desempeñan un papel crucial en el desarrollo del sistema inmunológico del bebé.	https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.604080/full
Martín Frederik Laursen - 2021 - [44]	DINAMARCA	Artículo de revisión	La composición de la microbiota intestinal en la primera infancia está influenciada por diversos factores, siendo la alimentación uno de los más importantes. La lactancia materna, rica en oligosacáridos de la leche humana (HMO), promueve el crecimiento de bacterias beneficiosas como Bifidobacterium, las	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34461613/

			cuales a su vez contribuyen a un desarrollo inmunológico. Por el contrario, la alimentación con fórmula y la introducción temprana de alimentos sólidos alteran la composición de la microbiota, favoreciendo el crecimiento de otros tipos de bacterias. Esta temprana colonización bacteriana tiene un impacto duradero en la salud, ya que la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la regulación del sistema inmunológico, el metabolismo y otras funciones fisiológicas. El desarrollo de la microbiota intestinal en los primeros años de	

			vida es fundamental para prevenir enfermedades y promover la salud a largo plazo.	

3.2.Interacciones entre Microbiota y Epigenética: Implicaciones para la Salud

3.2.1. Metabolismo, Nutrición y Protección

El microbioma intestinal regula colectivamente el metabolismo del huésped y la homeostasis de la inmunidad a través de sus metabolitos, secreciones y componentes celulares. Dado que las diferentes especies bacterianas tienen una capacidad única para producir las enzimas necesarias para la degradación de los alimentos que llegan al intestino grueso (fibra dietética y carbohidratos complejos), los alimentos pueden influir en la composición de la microbiota intestinal.[44]

Alguna de sus funciones multifacéticas en la salud humana incluye la protección contra patógenos, la promoción, el desarrollo y la homeostasis del sistema inmunológico, funciones digestivas por la generación de enzimas para la correcta digestión de los alimentos, reducción la inflamación intestinal, estabilización del pH intestinal, control de la proliferación y diferenciación de las células epiteliales de las células intestinales. Como funciones nutricionales actúa en la síntesis de vitaminas, aumenta la absorción de minerales (calcio, magnesio, hierro) ; sintetiza aminoácidos a partir de amoniaco y urea; produce ácidos grasos de cadena corta, aumenta la biodisponibilidad de flavonoides. Actúa en el metabolismo de xenobióticos, e incluso la regulación de la compleja comunicación intestino-cerebro.[45]

La fuente directa de energía para la microbiota proviene de los polisacáridos no digeribles de la dieta. Entre los principales géneros de Bacteroidetes, los Bacteroides son los degradadores eficaces de estos polisacáridos. Al ser degradados proporcionan nutrientes adecuados para otras bacterias y contribuye a una relación simbiótica de las comunidades intestinales.[46]

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la digestión de los alimentos y la recuperación de energía, mientras que también puede actuar como un importante proveedor de vitaminas. En humanos se ha demostrado que los miembros de la microbiota intestinal son capaces de sintetizar vitamina K, así como la mayoría de las vitaminas B solubles en agua, como biotina, cobalamina, folatos, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, riboflavina y tiamina. A diferencia de las vitaminas de la dieta, que se absorben en el tracto proximal del intestino delgado, la absorción predominante de vitaminas producidas por la microbiota se produce en el colon.[47]

Además, ayuda a culminar procesos metabólicos biliares y de carbohidratos, pues pueden separar cualquier ácido biliar conjugado que se escape de la reabsorción activa en el íleon terminal para luego ser nuevamente captado de manera pasiva a través de la mucosa intestinal. Las enzimas bacterianas, como las peptidasas, descarboxilasas y desaminasas conservan nutrimentos que no fueron degradados por las enzimas intestinales, así como la fermentación por las bacterias va a degradar cualquier carbohidrato que se escape de la digestión y absorción en el intestino delgado, como la lactosa en individuos que no la toleran.[48]

La microbiota intestinal degrada y fermenta los polisacáridos no digeribles generando metabolitos, éstos son: ácidos grasos de cadena corta, como el ácido propiónico, acético y butírico, CO2, H2, N2, ácido láctico, entre otros. La microbiota actúa, junto con el hígado, como detoxificante y excretor de xenobióticos y químicos dañinos presentes en el ambiente. Por ello, los microorganismos comensales complementan las funciones enzimáticas descriptas en el genoma humano, permitiendo un mejor aprovechamiento de los alimentos consumidos.[49]

3.2.2. Colonización Intestinal y Desarrollo Inmunológico

La respuesta inmunitaria frente a antígenos extraños es un proceso complejo y altamente regulado que involucra la interacción de múltiples células y señales moleculares. El objetivo principal de este sistema es la eliminación rápida y eficiente de microorganismos patógenos con un mínimo de daño a los tejidos propios. En este contexto, la microbiota intestinal desempeña un papel clave no

solo en la defensa frente a infecciones, sino también en la modulación y mantenimiento de la homeostasis inmunitaria.

3.2.2.1 Linfocitos T: Reguladores y Colaboradores en la Respuesta Inmunitaria

Los linfocitos T (LT) son fundamentales en la regulación y ejecución de las respuestas inmunes. Los linfocitos T colaboradores o helper (TH) se diferencian a diferentes subpoblaciones que coordinan respuestas inmunes específicas:

- TH1: es responsable de la respuesta contra patógenos intracelulares, como virus y algunas bacterias.
- TH2: dirige la respuesta principalmente contra parásitos helmintos.
- TH17: es responsable de la respuesta frente a bacterias extracelulares y hongos.
- TfH: su función principal es asistir a los linfocitos B en la generación de una respuesta humoral efectiva.
- Treg: responsables del control de la respuestas inmunitaria

En este proceso, las células dendríticas intestinales presentan antígenos a los LT para activar estas respuestas específicas. La microbiota intestinal influye directamente en la diferenciación de los LT hacia estos subtipos mediante la producción de metabolitos bacterianos (como los ácidos grasos de cadena corta) y la modulación de la expresión de citocinas inflamatorias o antiinflamatorias.

Además, los LTreg son esenciales para mantener la tolerancia inmunológica, asegurando que el sistema inmune no ataque a los tejidos propios ni a los microorganismos comensales que forman parte de la microbiota. Estos linfocitos suprimen activamente las respuestas inmunes patológicas mediante la producción de IL-10 y TGF-β, citocinas antiinflamatorias que inhiben la proliferación y activación de otras células inmunitarias, modulación del microambiente y receptores de superficie.

La microbiota puede activar células dendríticas tolerogénicas en el intestino y, a través de esta interacción, impulsar la diferenciación a subpoblaciones de LTreg. Además, la microbiota es importante para favorecer la diferenciación a perfiles de LTH1, lo que corrige el sesgo inmunológico LTH2 que se cree que ocurre en el nacimiento. Si no se establece una tolerancia inmune adecuada en los

primeros años de vida y no se mantiene durante toda la vida, esto representa un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades inflamatorias, autoinmunes y alérgicas.[50]

La colonización microbiana inicial del intestino del bebé comienza incluso antes del nacimiento, con evidencia que los metabolitos derivados de las bacterias maternas pueden llegar al feto a través de la placenta. Además, durante la lactancia, la leche materna proporciona una fuente continua de microorganismos y metabolitos que contribuyen al desarrollo de la microbiota intestinal del lactante. En este contexto, un estudio de ratones se rastrearon los metabolitos derivados de las bacterias mediante la exposición de las madres preñadas a E. coli HA107 marcada con 13C, detectando radiactividad tanto en la placenta como en la leche materna, lo que indica que los metabolitos derivados de las bacterias pueden llegar a la descendencia tanto durante el desarrollo fetal a través de la placenta como durante la lactancia como componentes de la leche materna.

Estos metabolitos eran miembros de una amplia gama de diferentes clases de compuestos. Los estudiados fueron los ligandos potenciales para el receptor de hidrocarburos arílicos (AhR), factor de transcripción activado por ligando citoplasmático involucrado en el metabolismo de hidrocarburos aromáticos y, por lo tanto, en la desintoxicación de xenobióticos, también necesarios para el desarrollo y la homeostasis de las células inmunitarias implicadas en el mutualismo entre la microbiota y el huésped, como los LT gamma delta intraepiteliales, los LT reg, los LTh17 y las células linfoides innatas (ILC3). Se identificaron varios ligandos AhR marcados parcial o totalmente con 13C que aumentaron significativamente en la leche de las madres colonizadas durante la gestación en comparación con la leche de las madres de control. Se confirmó el efecto funcional del ligando AhR al demostrar que la absorción de un ligando AhR purificado, indol-3-carbinol, por parte de las madres libres de gérmenes durante el embarazo fue suficiente para recapitular el fenotipo inmunitario observado en la descendencia después de la colonización gestacional. Los resultados sugieren que los ligandos AhR derivados de bacterias podrían ser responsables de algunos de los efectos de la microbiota materna en la educación inmunitaria intestinal de la descendencia. Este hallazgo contribuye a una mejor comprensión de cómo la microbiota materna influye en el desarrollo del sistema inmunológico de la descendencia y en la prevención de enfermedades

relacionadas con el sistema inmunológico, como alergias o enfermedades inflamatorias intestinales. También abre la puerta al desarrollo de terapias basadas en la modulación del receptor AhR para promover la salud inmunológica.[51]

3.2.2.2 Butirato: acciones metabólicas, epigenéticas e inmunitarias

Uno de los mecanismos por los cuales la microbiota intestinal promueve a la salud colónica es a través de la producción de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) acetato, propionato y butirato por fermentación de la fibra dietetica.52
Dentro de estos, el butirato desempeña un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y en la regulación de diversas funciones celulares y del sistema siendo un mediador clave de efectos antiinflamatorios y antitumorales.53
En el lumen colónico, el butirato es generado por la microbiota intestinal en altas concentraciones (10–20 mM).
El butirato modula el sistema inmunológico a través de distintos mecanismos que incluyen la diferenciación de LTreg y la producción de IL-10, una citocina con propiedades inmunosupresoras esenciales para prevenir la inflamación intestinal crónica; la reducción en la expresión de IL-6, una interleucina proinflamatoria que juega un papel clave en el desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales. La deficiencia de IL-10 se ha relacionado con el desarrollo espontáneo de colitis, lo que resalta la importancia del butirato en la regulación inmunitaria intestinal. [54]
he han identificado receptores en la superficie de las células para el butirato; estos receptores, GPR43 y GPR109A (también conocido como receptor de ácido hidroxicarboxílico 2 o HCA2), están acoplados a la proteína G y se expresan en el epitelio colónico, el tejido adiposo y células del sistema inmune. [55]
GPR43 es activado por los tres AGCC mientras que GPR109A, solo es activado por butirato. [56]
En un estudio en un modelo experimental, ratones libres de gérmenes y tratados con antibióticos fueron más susceptibles a la inflamación colónica inducida por sulfato de dextrano sódico (DSS) que los ratones sanos con su respectiva microbiota intestinal. Las especies de Bacteroides fragilis y Clostridium protegen contra la colitis inducida por ácido trinitrobencenosulfónico o DSS. [57]
Se observó que ratones deficientes en GPR43 experimentan una inflamación colónica grave y colitis en el modelo de colitis inducida por DSS y el acetato,

agonista de GPR43, protege a los ratones libres de gérmenes de la colitis inducida por DSS.

La expresión de Gpr109A en el colon es inducida por la microbiota intestinal y está reprimida en el cáncer de colon. La Gpr109A en las células del sistema inmune desempeña una función en la supresión de la inflamación y la aterosclerosis mediada por niacina.[58]

La disminución de la microbiota intestinal o de la fibra dietética aumentó el riesgo de colitis y cáncer, que se suprime eficazmente con la niacina de una manera dependiente de la Gpr109. [59]

Conclusión: El butirato es un metabolito clave en la interacción entre la microbiota intestinal, la regulación epigenética y la respuesta inmunitaria. Su capacidad para servir como fuente de energía para los colonocitos, modular la expresión génica a través de la inhibición de HDAC, inducir citocinas antiinflamatorias y activar receptores acoplados a proteína G como GPR43 y GPR109A lo posicionan como un elemento crucial en la salud intestinal y la prevención de enfermedades inflamatorias y tumorales del colon. Mantener una dieta rica en fibra favorece su producción y, con ello, el equilibrio de la microbiota intestinal y la homeostasis inmune.

Autor / Año	País	N	Principales hallazgos	Disponible en:
Feng Zhang y colaboradores – 2022 – [45]	CHINA	Artículo de revisión	La disminución de la fibra dietética está relacionada con el aumento de enfermedades inflamatorias. La fibra favorece la salud intestinal al mejorar la diversidad microbiota y la producción de ácidos grasos beneficiosos,	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S25900978220002009?via%3Dihub

			aunque los tratamientos con fibra siguen siendo controvertidos en los estudios clínicos.	
María Carmen Collado y colaboradores – 2012 - [46]	ESPAÑA	Artículo de revista	La microbiota intestinal juega un papel clave en el desarrollo del sistema inmunológico y la fisiología intestinal. Las alteraciones en su colonización aumentan el riesgo de enfermedades. La microbiota materna es la primera fuente de microbios para el neonato, y factores como el parto y la alimentación influyen en su establecimiento. La exposición temprana a microbios adecuados es crucial para la salud, y las intervenciones probióticas durante el embarazo pueden reducir el riesgo de enfermedades inmunomediadas.	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/gmic.21215
Zhang Tiehua y Colaboradoers – 2018. [47]	CHINA	Artículo de revista	La disminucion del consumo de fibra en la alimentacion actual se relaciona con un aumento de enfermedades crónicas. La fibra alimenta a las bacterias	https://www.mdpi.com/2072-6643/10/8/1055

			beneficiosas en el intestino, en las cuales producen sustancias que reducen la inflamación y mejoran la salud. Por lo tanto, aumentar el consumo de fibra es fundamental para prevenir enfermedades como la diabetes y las enfermedades cardíacas.	
JG. Le Blanc y colaboradores – 2013 . [48]	ARGENTINA	Revisión bibliográfica	Las bacterias lácticas, como las que se encuentran en los yogurts y otros alimentos fermentados, son capaces de producir vitaminas esenciales para el cuerpo humano. Estas bacterias, junto con otras que habitan en el intestino, como las bifidobacterias, pueden sintetizar vitaminas del grupo B, como la vitamina B12 y el folato. Esto es fundamental ya que nuestro cuerpo no puede producir estas vitaminas por si solo.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095816691200119X?via%3Dihub
Zamudio-Vázquez y colaboradores - 2017.	MEXICO	Artículo de revisión	La microbiota intestinal, influye en la digestión, el sistema inmunológico y hasta en el estado de ánimo de las personas.	https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1323

[49]			Alteraciones en la microbiota se han relacionado con diversas enfermedades, como la de Crohn o colitis ulcerosa y así también con problemas digestivos y hasta trastornos autoinmunes. La microbiota intestinal y la salud humana son esenciales para desarrollar estrategias de prevención en el tratamiento de estas enfermedades.	
Oliero, M. - 2023. [50]	BÉLGICA	Artículo de revista	Las bacterias intestinales se alimentan de la fibra dietética, produciendo ácidos grasos de cadena corta como el butirato. Estos compuestos no solo sirven como fuente de energía para las células del colon, sino que también fortalecen la barrera intestinal, reducen la inflamación y modulan el sistema inmunológico. Además la microbiota intestinal, influenciada por la alimentación, produce una variedad de metabolitos que pueden afectar nuestra salud de	https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/por-que-son-importantes-los-acidos-grasos-de-cadena-corta-para-un-intestino-sano/

			diversas maneras, desde la producción de vitaminas hasta la regulación del estado de ánimo. Por lo tanto, una dieta rica en fibra es fundamental para mantener la microbiota intestinal saludable y prevenir enfermedades relacionadas con la inflamación crónica.	
Lawrence E. K. Gray y colaboradores – 2017 . [51]	AUSTRALIA	Artículo de revisión	La exposición temprana a las bacterias, especialmente a través de la dieta materna y el ambiente, juega un papel crucial en el desarrollo del sistema inumne del bebé y puede influir en su susceptibilidad a enfermedades como el asma. La composición de la microbiota intestinal de la madre, influenciada por su alimentación y estilo de vida, puede transmitirse al bebe durante el embarazo y la lactancia, modelando su sistema inmune. Los componentes de la dieta materna, como los carbohidratos accesibles a la microbiota, pueden favorecer el crecimiento	https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2017.00365/full

			de bacterias beneficiosas que producen ácidos grasos de cadena corta, los cuales tienen propiedades antiinflamatorias y pueden proteger al bebé del desarrollo de alergias.	
Vonarburg, S. C. Y colaboradores - 2017. [52]	SUIZA	Artículo de revista	La composición de la microbiota intestinal materna puede influir en el desarrollo del sistema inmunológico del bebé incluso antes de nacer. A través de anticuerpos maternos, los componentes de la microbiota intestinal materna pueden atravesar la placenta y llegar al feto, preparándolo para la vida fuera del útero. Esta comunicación tempranaenttre la madre y el bebe mediada por la microbiota, influye en la maduración del sistema inmunológico del recién nacido y puede influir en su susceptibilidad a desarrollar ciertas enfermedades a futuro.	www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2017.1299847?scroll=top&needAccess=true#abstract

Hamer,D y colaboradores – 2007. [53]	PAISES BAJOS	Artículo de revisión	El butirato, un ácido graso de cadena corta producido por la fermentación de la fibra dietética en el intestino, es muy importante para la salud colónica, ya que sirve como fuente de energía para las células intestinales y ayuda a mantener la homeostasis colónica. Este compuesto tiene efectos antiinflamatorios, anticancerígenos, refuerza la barrera intestinal, reduce el estrés oxidativo y puede promover la saciedad. Los mecanismos clave de acción incluyen la inhibición de la activación del factor nuclear kappa B y la desacetilación de histonas.	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x
Wang. T y colaboradores - 2012 . [54]	INGLATERRA	Artículo de revisión.	En este estudio se analizó a la microbiota intestinal en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) y voluntarios sanos. Se encontró que los pacientes con CCR tenían más bacterias relacionadas con	https://academic.oup.com/ismej/article/6/2/320/7587697

			infecciones, como Enterococcus y Escherichia, mientras que las bacterias productoras de butirato, que protegen el colon, como Roseburia, estaban reducidas. La disminución de estas bacterias protectoras y el aumento de patógenos podrían contribuir al desarrollo del CCR, lo que indica un desequilibrio importante en la microbiota intestinal.	
Huber, S. y colaboradores - 2011. [55]	EE.UU	Artículo de revista	En Este estudio se investigó sobre cómo se regulan las células T colaboradoras 17 (Th17), que son clave para defender al cuerpo de microorganismos, pero también están involucradas en enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los investigadores descubrieron que las células T CD4+ productoras de IL-17A tienen un receptor para la interleucina-10 (IL-	https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(11)00129-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761311001294%3Fshowall%3Dtrue

			10Rα) y que bloquear la señalización de IL-10 en estas células aumentaba su número durante la inflamación intestinal. Además, se observó que las células T reguladoras, como las células Tr1 y Treg, controlan a las Th17 de manera dependiente de IL-10.	
Vadivel, G. y colaboradores - 2013. [56]	EE.UU	Revisión bibliográfica	Las bacterias intestinales no solo se benefician del huésped, sino que también lo protegen y lo ayudan en diversas funciones, como la digestión, la absorción de nutrientes, la producción de vitaminas, la modulación del sistema inmunológico y el mantenimiento de la energía. Las bacterias colónicas se benefician de la fibra dietética, especialmente de la fibra soluble que es fermentada en la cadena del colon, produciendo ácidos grasos de corta como acetato, propionato y butirato. Ciertos genes del huésped, como	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471489213001525?via%3Dihub

			SLC5A8, GPR109A y GPR43, son determinantes cruciales en la comunicación entre las bacterias intestinales y el organismo.	
Elinav. E y colaboradores – 2011. [57]	EE.UU	Artículo de revisión.	La deficiencia de NLRP6 en células epiteliales del colon de ratón provoca niveles reducidos de IL-18 y altera la microbiota intestinal, con una expansión de las bacterias Bacteroidetes y TM7. Los ratones sin NLRP6 mostraron hiperplasia intestinal, inflamación y mayor severidad de la colitis química inducida por DSS. Además, la microbiota alterada de estos ratones fue capaz de transferir la colitis a ratones sanos, lo que sugiere que ciertas bacterias, como Prevotellaceae, contribuyen a la exacerbación de la inflamación. Estos resultados sugieren que alteraciones en la vía del inflamasoma, incluidos NLRP6, ASC, caspasa-1 e IL-18, podrían ser un	https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00480-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411004806%3Fshowall%3Dtrue

			factor clave en el desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales en humanos.	
Singh, N y colaboradores - 2014. [58]	EE.UU	Artìculo de revisiòn	La microflora intestinal y la fibra dietética protegen contra la inflamación y el cáncer de colon, y el butirato, un producto de la fermentación de la fibra, juega un papel clave en este proceso. El receptor GPR109A, que también responde a la niacina producida por la microbiota intestinal, tiene propiedades antiinflamatorias en el colon. La señalización de GPR109A promueve respuestas antiinflamatorias en macrófagos y células dendríticas, y facilita la diferenciación de células Treg. Los ratones sin GPR109A son más propensos a la inflamación colónica y el cáncer de colon, y la niacina puede suprimir estos procesos de forma	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412617/

			dependiente de GPR109A.	
Nagendra S. y colaboradores – 2014- [59]	EE.UU	Artículo de revisión	La microflora intestinal y la fibra dietética protegen contra la inflamación colónica y el cáncer de colon, en parte a través del butirato, un producto de la fermentación bacteriana. GPR109A, un receptor para el butirato y la niacina, es clave en este proceso. Este estudio muestra que la señalización de GPR109A promueve efectos antiinflamatorios en macrófagos y células dendríticas, favoreciendo la diferenciación de células T reguladoras (Treg) y la producción de IL-10. Además, GPR109A es importante para la inducción de IL-18 mediada por butirato en el epitelio colónico. Los ratones deficientes en Gpr109a (Niacr1 −/−) son más susceptibles a la inflamación y el cáncer de colon, pero la niacina, un agonista de GPR109A, puede suprimir estos problemas	https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007

			de manera dependiente de este receptor. Esto resalta el papel esencial de GPR109A en los efectos beneficiosos de la microbiota intestinal y la fibra dietética en el colon.	

Discusión

La epigenética es un mecanismo clave en la regulación de la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN, lo que permite la adaptación del organismo a su entorno. Durante el desarrollo fetal, estos mecanismos establecen patrones de activación y silenciamiento génico que pueden tener efectos a largo plazo en la salud.

Los principales mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la regulación mediada por microARNs, todos procesos que pueden influir en la activación o silenciamiento de genes clave para el metabolismo, el desarrollo y la respuesta inmunológica.

La plasticidad epigenética es mayor en etapas tempranas del desarrollo, lo que hace que el embrión y el feto sean especialmente sensibles a factores ambientales como la nutrición materna, el estrés o la exposición a tóxicos.

La comprensión de estos procesos abre oportunidades para intervenciones tempranas que podrían modificar el riesgo de enfermedades crónicas, destacando el potencial de la epigenética en la prevención y la medicina personalizada.

La evidencia científica confirma que la nutrición materna durante el embarazo tiene un impacto directo en la programación epigenética fetal. Tanto la subnutrición como la sobrenutrición pueden inducir modificaciones en la metilación del ADN y otras marcas epigenéticas, afectando la expresión de

genes relacionados con el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo del sistema inmunológico.

La hipótesis de Barker y el concepto de "programación fetal" destacan que las condiciones nutricionales intrauterinas pueden predisponer a enfermedades crónicas en la vida adulta, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

Los estudios sobre el "fenotipo ahorrador" han demostrado que una nutrición deficiente durante la gestación puede generar adaptaciones metabólicas que, si se combinan con un ambiente postnatal de abundancia calórica, aumentan el riesgo de enfermedades metabólicas.

Se ha identificado que ciertos micronutrientes, como el folato, la colina y la vitamina B12, desempeñan un papel crucial en los procesos de metilación del ADN, lo que sugiere la necesidad de guías nutricionales adecuadas para mujeres embarazadas.

Los efectos de la nutrición materna pueden incluso transmitirse a generaciones futuras a través de la herencia epigenética transgeneracional, lo que resalta la importancia de políticas públicas en salud materno-infantil.

La microbiota intestinal es un factor determinante en la regulación del metabolismo y el sistema inmunológico, estableciéndose en los primeros 1000 días de vida a través de la interacción con factores como el tipo de parto, la lactancia materna y la alimentación complementaria. Su impacto en la epigenética puede influir en la predisposición a enfermedades metabólicas, inflamatorias y autoinmunes.

La composición del microbioma infantil varía según el tipo de parto: los nacidos por vía vaginal adquieren una microbiota más rica en bifidobacterias y lactobacilos, mientras que los nacidos por cesárea presentan una mayor colonización de bacterias como Clostridium difficile y Escherichia coli, lo que puede afectar la maduración del sistema inmunológico.

La lactancia materna promueve la proliferación de bacterias beneficiosas, como Bifidobacterium y Lactobacillus, que contribuyen a una microbiota protectora y a la regulación de la inflamación intestinal, mientras que la alimentación con fórmula puede generar una microbiota menos diversa y más similar a la de los adultos.

Los metabolitos bacterianos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), pueden modular la expresión génica a través de modificaciones epigenéticas, lo que sugiere un vínculo directo entre la microbiota y la regulación de la respuesta inmune.

La alimentación complementaria y la introducción de fibra dietética son esenciales para la diversificación de la microbiota, lo que influye en la maduración del sistema inmunológico y la prevención de enfermedades metabólicas en la adultez.

Conclusión global

La epigenética revela una conexión profunda y dinámica entre la nutrición durante los primeros 1000 días de vida, la composición y función de la microbiota intestinal y la salud a largo plazo. Los patrones dietéticos de la madre, el modo de parto y la alimentación del lactante establecen una microbiota intestinal variada y marcas epigenéticas duraderas que influyen en la expresión génica y modulan la susceptibilidad a enfermedades crónicas, como la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y trastornos neurodegenerativos.

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la salud humana, modulando el sistema inmunológico, el metabolismo y el eje intestino-cerebro. A través de la producción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, la microbiota influye en la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, alterando así la expresión de genes clave implicados en la inflamación, la respuesta inmune y el metabolismo energético. Un metabolito clave en esta interacción es el butirato, un ácido graso de cadena corta producido por la microbiota intestinal. El butirato no solo sirve como fuente de energía para las células del colon, sino que también es un elemento crucial para la salud intestinal y la prevención de enfermedades inflamatorias y tumorales del colon. Su producción, favorecida por una dieta rica en fibra, contribuye al equilibrio de la microbiota y la homeostasis inmune.

La relación entre epigenética y microbiota es bidireccional: la composición de la microbiota intestinal puede influir en los patrones epigenéticos, y a su vez, los

cambios epigenéticos pueden modificar la composición y función de la microbiota. Esta compleja interacción subyace en el desarrollo de enfermedades crónicas e inflamación, alergias, cáncer, entre otras y ofrece nuevas oportunidades para el desarrollo de intervenciones terapéuticas personalizadas.

Los primeros 1000 días de vida representan una ventana de oportunidad crítica para moldear la microbiota intestinal y establecer una base para la salud a largo plazo, ya que alteraciones tempranas pueden aumentar el riesgo de enfermedades crónicas en la edad adulta. La nutrición y el entorno durante estos primeros años juegan un papel fundamental en la configuración de la microbiota intestinal, un factor clave para la salud y el bienestar a lo largo de la vida.

En conclusión, la ventana de los primeros 1000 días representa una oportunidad única para intervenir y modificar los patrones epigenéticos y la composición de la microbiota intestinal, promoviendo así una salud óptima a lo largo de la vida. Es fundamental implementar estrategias de prevención basadas en la evidencia, como la promoción de la lactancia materna exclusiva, la alimentación complementaria adecuada, el consumo de una dieta rica en fibra y probióticos, y la educación nutricional para madres gestantes y lactantes. A largo plazo, una mejor comprensión de los mecanismos epigenéticos y la interacción entre la nutrición, la microbiota y el genoma humano permitirá desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y prevenir enfermedades crónicas.

Bibliografia:

1. Avila Gamboa D, Karchmer S, Salazar Torres L. Epigenética y Programación Fetal. Rev. Latin. Perinatologia. [Internet] 2018 Enero [citado 2022 Marzo 28]: 21 (3): 116-123. Disponible en: http://www.revperinatologia.com/images/1_Epigenetica.pdf
    a.
2. Avila Jenunwein, T. and Allis C.D (2001). Translating the histone code. Science (New York, N.Y.) 293 (5532) , 1074 - 1080. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.1063127.

3. Moreno-Villares JM, Collado MC, Larqué E, Leis-Trabazo MR, Sáenz-de-Pipaon M, Moreno-Aznar LA. Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. Revista Nutrición Hospitalaria. [Internet]. 2019 Enero –febrero [citado 2022 Marzo 28]: 36 (1): 218-236. Disponible en: https://dx.doi.org/10.20960/nh.02453.

4. Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R, Casanello P. Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría. Revista Chilena de Pediatría. [Internet]. 2016 Enero-Febrero [citado 2022 Marzo 28]: 4-10. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.12.002

5. Toca MC, Tonietti M, Vecchiarelli C. Nutrición pre y posnatal: impacto a largo plazo en la salud. Archivos Argentinos de Pediatría. [Internet]. 2015 [citado 2022 Abril 18]: 113 (3): 248-253. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v113n3/v113n3a10.pdf

6. Kaushik P, Anderson JT. Obesity: epigenetic aspects. BioMol Concepts [Internet]. 2016 Febrero [citado 2022 Marzo 28]: 7 (3): 145-155. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/304250547_Obesity_Epigenetic_aspects

7. Ramírez López MT, Vázquez Berrios M, Arco González R, Blanco Velilla RN, Decara del Olmo J, Suárez Pérez J, et al. El papel de la dieta materna en la programación metabólica y conductual: revisión de los mecanismos biológicos implicados. Revista Nutrición Hospitalaria [Internet]. 2015 Agosto [citado 2022 Marzo 28]: 32 (6): 2433-2445. Disponible en: http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/9716.pdf

8. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. [Internet]. Argentina: Buenos Aires. [Publicado 30 Abril 2014; citado 18 abril 2022]. Disponible en: https://www.conicet.gov.ar/epigenetica-y-desarrollo-embrionario-cambios-con-consecuencias/

9. Amarasereka M, Prescott SL, Palmer DJ. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. Asian Pac J Alllergy Immunol [internet]. 2013 [citado 2022 Abril 18]: 31: 175-182. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053699/

10. Fürstenheim Milerud MR. ¿Tiene una función la microbiota intestinal en el desarrollo fetal? Tesina de grado. Madrid. Universidad Complutense. 2018 Junio. Disponible en: http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIELA%20ROCIO%20FURSTENHEIM%20MILERUD.pdf

11. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. Rev Esp Enferm Dig. 2017;110(1):51–6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009#B32

12. Tronick E, Hunter RG. Waddington, Dynamic Systems, and Epigenetics. Front Behav Neurosci. 2016 Jun 10;10:107. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00107. PMID: 27375447; PMCID: PMC4901045. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4901045/

13. "the study of mitotically and/or meiotically heritable changes in gene function that cannot be explained by changes in DNA sequence" E.A. Russo, R.A. Martienssen, A.D. Riggs. Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Woodbury, USA (1996) pp. 1–3

14. Robles, R. G., Ramírez, P. A., & Velásquez, B. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. Revista ciencias de la salud, 10(1), 59–71. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-727320120001000

15. Bird A. Perceptions of epigenetics. Nature. 2007 May 24;447(7143):396-8. doi: 10.1038/nature05913. PMID: 17522671. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17522671/

16. Dorantes, M. R., Ascencio, N. T., Cerbón, M., López, M., & Cervantes, A. (2004). Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion, 56(1), 56–71. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000100010

17. Okano, M., Bell, D. W., Haber, D. A., & Li, E. (1999). DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for DE Novo methylation and mammalian development. Cell, 99(3), 247–257. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81656-6

18. Sahu V, Lu C. Oncohistones: Hijacking the histone code. Annu Rev Cancer Biol. 2022 293-312. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-070120-

10252. PMID: 36589281. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9802661/

19. Grunstein M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription. Nature. 1997 Sep 25;389(6649):349-52. doi: 10.1038/38664. PMID: 9311776. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9311776/

20. Mai, A., & Altucci, L. (2009). Epi-drugs to fight cancer: From chemistry to cancer treatment, the road ahead. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 41(1), 199–213. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.020.

21. Wiggin, G. R., Soloaga, A., Foster, J. M., Murray-Tait, V., Cohen, P., & Arthur, J. S. (2002). MSK1 and MSK2 are required for the mitogen- and stress-induced phosphorylation of CREB and ATF1 in fibroblasts. Molecular and cellular biology, 22(8), 2871–2881. Disponible en: https://doi.org/10.1128/MCB.22.8.2871-2881.2002

22. La programación fetal y su impacto en la salud del adulto. (s/f). Gov.ar. 24 de junio de 2020 Disponible en: https://cedie.conicet.gov.ar/programacion-fetal/

23. Hochberg Z, Feil R, Constancia M, Fraga M, Junien C, Carel JC, Boileau P, Le Bouc Y, Deal CL, Lillycrop K, Scharfmann R, Sheppard A, Skinner M, Szyf M, Waterland RA, Waxman DJ, Whitelaw E, Ong K, Albertsson-Wikland K. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. Endocr Rev. 2011 Apr;32(2):159-224. doi: 10.1210/er.2009-0039. Epub 2010 Oct 22. PMID: 20971919. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3365792/

24. Paola Casanello, Bernardo Javier Krause, José Antonio Castro-Rodriguez, Ricardo Uauy. Programación fetal de enfermedades crónicas: conceptos actuales y epigenética. Junio 2015. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062015000300001

25. Shi, L., & Wu, J. (2009)- Epigenetic regulation in mammalian preimplantation embryo development. Re productive Biology and Endocrinology. Disponible en: https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-7-59

26. Denisenko, O., Lucas, E. S., Sun, C., Watkins, A. J., Mar, D., Bomsztyk, K., & Fleming, T. P. (2016). Regulation of ribosomal RNA expression across the lifespan is fine-tuned by maternal diet before implantation. Biochimica et biophysica acta, 1859(7), 906–913. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2016.04.001

27. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(44):17046–9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2579375/

28. LH Lumey, Aryeh D Stein, Henry S Kahn, Karin M van der Pal-de Bruin, GJ Blauw, Patricia A Zybert, Ezra S Susser, Perfil de cohorte: Estudio de familias holandesas sobre el hambre en invierno, Revista Internacional de Epidemiología , Volumen 36, Número 6, diciembre de 2007, páginas 1196–1204, Disponible en: https://doi.org/10.1093/ije/dym126

29. Jousse C, Parry L, Lambert-Langlais S, Maurin A-C, Averous J, Bruhat A, et al. Perinatal undernutrition affects the methylation and expression of the leptin gene in adults: implication for the understanding of metabolic syndrome. FASEB J. 2011;25(9):3271–8. Disponible en: https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.11-181792

30. Lee H-S. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. Nutrients. 2015;7(11):9492–507. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593940/

31. Jia, Y., Cong, R., Li, R., Yang, X., Sun, Q., Parvizi, N., & Zhao, R. (2012). Maternal low-protein diet induces gender-dependent changes in epigenetic regulation of the glucose-6-phosphatase gene in newborn piglet liver. The Journal of Nutrition, 142(9), 1659–1665. Disponible en: https://doi.org/10.3945/jn.112.160341

32. Trinh, K. Y., O'Doherty, R. M., Anderson, P., Lange, A. J., & Newgard, C. B. (1998). Perturbation of fuel homeostasis caused by Overexpression of the glucose-6-phosphatase catalytic subunit in liver of normal rats. The Journal of Biological Chemistry, 273(47), 31615–31620. Disponible en: https://doi.org/10.1074/jbc.273.47.31615

33. Burton MA, Lillycrop KA. Nutritional modulation of the epigenome and its implication for future health. Proc Nutr Soc. 2019;78(3):305–12. Disponible en : https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/nutritional-modulation-of-the-epigenome-and-its-implication-for-future-health/70F28B7AAA4553ED62609899C8C8CBF2

34. Anastassios G. Pittas, Nandini A. Joseph, Andrew S. Greenberg, Adipocitocinas y resistencia a la insulina, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism , volumen 89, número 2, 1 de febrero de 2004, páginas 447–452, Disponible en: https://doi.org/10.1210/jc.2003-031005

35. Bouchard L, Thibault S, Guay S-P, Santure M, Monpetit A, St-Pierre J, et al. Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism

during pregnancy. Diabetes Care. 2010;33(11):2436–41. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2963508/

36. Elissondo, N., Rosso, L., Maidana, P., & Brites, F. (2008). Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. Acta Bioquimica Clinica Latinoamericana, 42(1), 17–33. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572008000100004

37. Nogues P, Dos Santos E, Jammes H, Berveiller P, Arnould L, Vialard F, et al. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. Clin Epigenetics [Internet]. 2019 [citado el 2 de mayo de 2024];11(1). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367801/

38. Su R, Wang C, Feng H, Lin L, Liu X, Wei Y, et al. Alteration in expression and methylation of IGF2/H19 in placenta and umbilical cord blood are associated with macrosomia exposed to intrauterine hyperglycemia. PLoS One. 2016;11(2):e0148399. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739655/

39. Luciana Princisval, Fernanda Rebelo, Brent L Williams, Anna Carolina Coimbra, Louise Crovesy, Ana Lorena Ferreira, Gilberto Kac, Asociación entre el modo de parto y la composición de la microbiota intestinal del lactante hasta los 6 meses de edad: una revisión sistemática de la literatura que considera el papel de la lactancia materna, Nutrition Reviews , Volumen 80, Número 1, enero de 2022, páginas 113–127, Disponible en: https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab008

40. Edwards CA. Determinants and Duration of Impact of Early Gut Bacterial Colonization. Ann Nutr Me-tab.[Internet] 2017; [Citado Mayo 2021] 70(3):246-250. doi: 10.1159/000466711. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28315860. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315860/

41. Medina DA, Pinto F, Ovalle A, Thomson P, Garrido D. Los prebióticos median las interacciones microbianas en un consorcio del microbioma intestinal infantil. Int J Mol Sci. [Internet] 4 de octubre de 2017; [Citado Septiembre 2021] 18 (10): 2095. doi: 10.3390 / ijms18102095. PMID: 28976925; PMCID: PM- C5666777. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28976925/

42. Thompson AL, Monteagudo-Mera A, Cadenas MB, Lampl ML, Azcarate-Peril MA. Milk- and solid-fee-ding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. Front Cell Infect Microbiol. 2015 Feb Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25705611/

43. Carr, L. E., Virmani, M. D., Rosa, F., Munblit, D., Matazel, K. S., Elolimy, A. A., & Yeruva, L. (2021). Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. Frontiers in immunology, 12, 604080. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.604080

44. Laursen MF. Gut Microbiota Development: Influence of Diet from Infancy to Toddlerhood. Ann Nutr Me-tab. 2021 Aug 30:1-14. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34461613/

45. Zhang, F., Fan, D., Huang, J.-L., & Zuo, T. (2022). The gut microbiome: linking dietary fiber to inflammatory diseases. Medicine in Microecology, 14(100070), 100070. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.medmic.2022.100070

46. Collado, M. C., Cernada, M., Baüerl, C., Vento, M., & Pérez-Martínez, G. (2012). Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. Gut microbes, 3(4), 352–365. Disponible en: https://doi.org/10.4161/gmic.21215

47. Zhang, T., Yang, Y., Liang, Y., Jiao, X., & Zhao, C. (2018). Beneficial Effect of Intestinal Fermentation of Natural Polysaccharides. Nutrients, 10(8), 1055. Disponible en: https://doi.org/10.3390/nu10081055

48. 48LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. Current Opinion in Biotechnology, 24(2), 160–168. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005

49. Zamudio-Vázquez, V. P., Ramírez-Mayans, J. A., Toro-Monjaraz, E. M., Cervantes- Bustamante, R., Zárate-Mondragón, F., Montijo-Barrios, E., Cadena-León, J. F., & Cázares-Méndez, J. M. (2017). Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. Acta pediátrica de México, 1(1), 49. Disponible en: https://doi.org/10.18233/apm1no1pp49-621323

50. Oliero, M. (2023, abril 6). ¿Por qué son importantes los ácidos grasos de cadena corta para un intestino sano? Gut Microbiota for Health; European Society of Neurogastroenterology and Motility. Disponible en: https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/por-que-son-importantes-los-acidos-grasos-de-cadena-corta-para-un-intestino-sano/

51. Gray, L. E., O'Hely, M., Ranganathan, S., Sly, P. D., & Vuillermin, P. (2017). The Maternal Diet, Gut Bacteria, and Bacterial Metabolites during Pregnancy Influence Offspring Asthma. Frontiers in immunology, 8, 365. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00365

52. Ganal-Vonarburg, S. C., Fuhrer, T., & Gomez de Agüero, M. (2017). Maternal microbiota and antibodies as advocates of neonatal health. Gut microbes, 8(5), 479–485. https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1299847

53. Hamer, H. M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F. J., & Brummer, R.-J. (2008). Review article: the role of butyrate on colonic function. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 27(2), 104–119. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x

54. Wang, T., Cai, G., Qiu, Y., Fei, N., Zhang, M., Pang, X., Jia, W., Cai, S., & Zhao, L. (2012). Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. The ISME journal, 6(2), 320–329. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ismej.2011.109

55. Huber, S., Gagliani, N., Esplugues, E., O'Connor, W., Jr, Huber, F. J., Chaudhry, A., Kamanaka, M., Kobayashi, Y., Booth, C. J., Rudensky, A. Y., Roncarolo, M. G., Battaglia, M., & Flavell, R. A. (2011). Th17 cells express interleukin-10 receptor and are controlled by Foxp3^{-} and Foxp3+ regulatory CD4+ T cells in an interleukin-10-dependent manner. Immunity, 34(4), 554–565. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.01.020

56. Vadivel G. Muthusamy T., Puttur D P., Pamela M. M, Nagendra S., (2013). Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471489213001525?via%3Dihub

57. Elinav, E., Strowig, T., Kau, A. L., Henao-Mejia, J., Thaiss, C. A., Booth, C. J., Peaper, D. R., Bertin, J., Eisenbarth, S. C., Gordon, J. I., & Flavell, R. A. (2011). NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. Cell, 145(5), 745–757. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.022

58. Singh, N., Gurav, A., Sivaprakasam, S., Brady, E., Padia, R., Shi, H., Thangaraju, M., Prasad, P. D., Manicassamy, S., Munn, D. H., Lee, J. R., Offermanns, S., & Ganapathy, V. (2014). Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. Immunity, 40(1), 128–139. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007

59. Singh, N., Gurav, A., Sivaprakasam, S., Brady, E., Padia, R., Shi, H., Thangaraju, M., Prasad, P. D., Manicassamy, S., Munn, D. H., Lee, J. R., Offermanns, S., & Ganapathy, V. (2014). Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. Immunity, 40(1), 128–139. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007