

# Microbioma y Epigenética en Perinatología: 1000 días que pueden cambiar destinos

*Prof. Titular Dr. Roberto  
Isidro Keklikian\**



*Bioquímica Dra. Alicia  
Virginia Coronel\*\**



\* Presidente del Tribunal Superior de  
ASAPER. Profesor Titular UBA,  
Jefe de Enseñanza Obstetricia UDH  
Rivadavia. Jefe del Comité de Docencia e  
Investigación del Hospital Durand

\*\* Prosecretaria de ASAPER. Bioquímica  
del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez y  
del Sanatorio Finochietto (Buenos Aires).  
Coordinadora de la Comisión de Bioquímica  
de ASAPER.

**Objetivos y contexto**  
**Esquema de contenidos**  
**Desarrollo del capítulo**  
**Es importante recordar que...**  
**Ejercicios de aplicación**



## *Microbioma, Epigenética y Perinatología. 1000 días que pueden cambiar destinos.*

*Al finalizar este capítulo el lector será capaz de:*

 *Comprender la importancia del llamado "período de los mil días" en cuanto a oportunidades y amenazas del desarrollo feto neonatal.*

 *Definir conceptos actuales de epigenética, microbioma y nutrición materno feto neonatal comprendiendo sus interacciones e impacto sobre el desarrollo*

 *Definir la interrelación entre ambiente, nutrición, genética, epigenética, microbiota y desarrollo feto neonatal.*

 *Debatir las acciones a desarrollar a partir de estos conceptos para optimizar la salud y prevenir las enfermedades crónicas no transmisibles del adulto en forma precoz.*

### *Contexto:*

*La plasticidad del desarrollo feto neonatal es variable. El período de vida durante el cual el "imprinting" del ADN epigenético es más activo va desde la concepción hasta los 2 años de edad, por lo que ha sido llamado "el período de los primeros 1000 días".*

*La nutrición temprana a través de cambios epigenéticos, puede desempeñar un papel clave en la programación del desarrollo feto neonatal. De igual modo cobran relevancia acciones que favorecen el desarrollo de la microbiota , el control de toxas físicas, químicas y biológicas, y la psicoperinatología en dicho período de los primeros 1000 días que es asistido por los Profesionales del Equipo de Salud Perinatal.*

## *Esquema de contenidos:*

### **DESARROLLO FETONEONATAL**

-  **Período de los primeros 1000 días**
-  **Epigenética**
-  **Microbioma**
-  **Nutrición materno feto neonatal**

### **MICROBIOMA E INMUNIDAD INNATA**

-  **Inmuunidad innata**
-  **Componentes**
-  **Microbiota humana**
-  **Importancia en el desarrollo fetoneonatal**

### **BASES DE EPIGENÉTICA**

-  **El Proyecto Genoma Humano**
-  **30.000 genes**
-  **Modificaciones ajenas a la secuencia de ADN**
-  **Componentes del epigenoma**
-  **Estudio Överkalix**

### **LOS PRIMEROS 1000 DÍAS**

-  **Control prenatal y neonatal**
-  **El Equipo de Salud Perinatal**

## DESARROLLO FETO NEONATAL

### El período de los primeros 1000 días

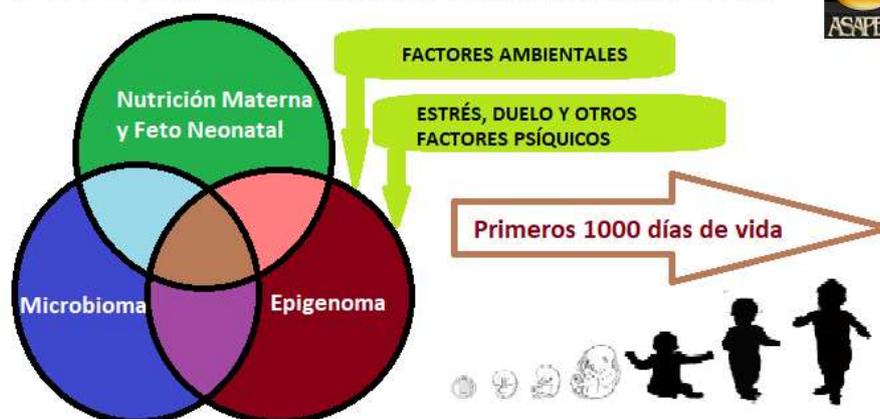
Desde la hipótesis sobre los "Orígenes del Desarrollo" en 1986 basada en la **plasticidad del desarrollo inicial feto neonatal**, ha progresado constantemente la comprensión de la **influencia ambiental** sobre salud y enfermedad. <sup>1</sup>

Dos avances de significativa importancia en este período fueron:

☞ la valoración de la **epigenética**: luego de la finalización del Proyecto Genoma Humano se supo que las secuencias de nucleótidos no explicaban *per se* todas las manifestaciones genéticas humanas. Esto ya fue tratado en esta obra en 2015 y se repasa al final del presente capítulo.

☞ el descubrimiento de un "segundo genoma": el **microbioma humano**, expresión génica colectiva de microorganismos que interactúan a través de sus metabolitos en y sobre el organismo humano, y en particular con el genoma derivado del espermatozoides y el óvulo, lo que resulta en modificaciones epigenéticas en éstos <sup>2,3</sup>

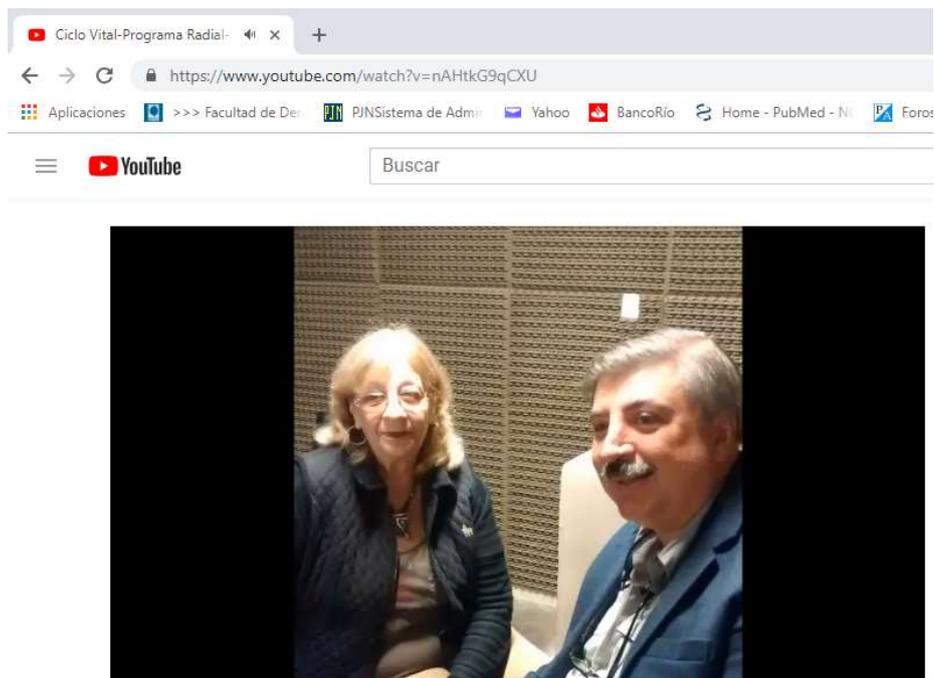
#### 1000 DÍAS QUE PUEDEN CAMBIAR DESTINOS EN PERINATOLOGÍA



Reproducción permitida citando: Keklikian RI, Coronel AV. Microbioma y epigenética en Perinatología. 1000 días que pueden cambiar destinos. Clínicas Perinatológicas Argentinas 2018, pag. 143. Ed. ASAPER

El período de vida durante el cual las modificaciones epigenéticas del ADN son más intensas va desde la concepción hasta los 2 años de edad. Por ello sido llamado "**el período de 1.000 días**" <sup>4</sup>. La **nutrición temprana**, **factores psíquicos** y el **medio ambiente** a través de **cambios epigenéticos** pueden desempeñar un papel clave en la **programación del desarrollo feto neonatal**.

Esto posiblemente influya en la susceptibilidad individual al desarrollo posterior de enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes y otras enfermedades crónicas no transmisibles. En YouTube pueden verse una entrevista junto nuestra recordada amiga la lic. en psicología y profesora universitaria Susana N. Vignolo en <https://www.youtube.com/watch?v=nAHtkG9qCXU>



Ciclo Vital-Programa Radial- "Epigenética y factores ambientales durante el embarazo."

En su programa radial Ciclo Vital en 2015, con Susana debatimos el impacto epigenético de distintos factores en perinatología durante el embarazo y en edades tempranas de la vida equivalentes a los primeros 1000 días de la vida con conclusiones cuya validez se reforzó a la luz de los avances científicos en estos últimos 3 años.

De igual modo, partes de una conferencia filmada en FASGO Rosario 2015 son retomados para un video educativo para alumnos de pregrado y postgrado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires incluyendo un concepto publicado en 2016: la incidencia de la lactancia materna exclusiva durante las primeras 4 a 6 semanas sobre la longitud de los telómeros de nuestros genes y el impacto que esto tiene sobre la longevidad y la vida saludable de todo ser humano.

Genética, telómeros y epigenética 2017 Prof. Dr. Roberto Keklikian ...

<https://www.youtube.com/watch?v=rK7LK3LDnGU>



10 sept. 2017 - Subido por Cursada de Obstetricia del Hospital Rivadavia  
 Acciones simples y efectivas en el control del embarazo pueden hacer que el niño por nacer viva más años, más ...  
 Visitaste esta página el 06/11/18.

Lactancia materna exclusiva (acción "durante los primeros 1000 días") y planificar un embarazo sin sobrepeso (acción "previa al día 1") parecen incidir en longevidad y salud futura del niño por nacer, al igual que cambios epigenéticos resultantes de noxas que actúan durante los primeros 1000 días desde la concepción de todo ser humano, tal como podemos ver en nuestro material publicado en 2017 en YouTube en <https://www.youtube.com/watch?v=rK7LK3LDnGU>.

Genética, telómeros y epige: x +

https://www.youtube.com/watch?v=rK7LK3LDnGU

Aplicaciones >>> Facultad de Der PINSistema de Admi Yahoo BancoRío Home - PubMed - NI Foros del Portal de AI f

YouTube Buscar

**Cuatro a seis semanas de lactancia materna exclusiva para vivir más años, más sanos y más jóvenes**

Síntesis y Opinión: Prof. Dr. Roberto Keklikian. Médico obstetra, Presidente del Tribunal Científico de ASAPER. Profesional acreditado en Perinatología.

La lactancia materna exclusiva hasta las 4 a 6 semanas de vida se asocia con telómeros más largos a los 4 y 5 años de edad.

Referencia bibliográfica de esta publicación:  
 Wojcicki JM, Heyman MB, Elwan D, Lin J, Blackburn E, Epel E. Early exclusive breastfeeding is associated with longer telomeres in Latino preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jul 20; pii: ajcn113428.

Recomendación de la Asociación Argentina de Perinatología  
<http://www.asaper.org.ar> - [asaperweb@gmail.com](mailto:asaperweb@gmail.com)

Genética, telómeros y epigenética 2017 Prof. Dr. Roberto Keklikian  
 500 visualizaciones

Cursada de Obstetricia del Hospital Rivadavia

La evidencia reciente ha demostrado que algunos de los cambios epigenéticos resultantes de la nutrición temprana y el microbioma pueden heredarse transgeneracionalmente, lo que tiene un impacto significativo en la evolución<sup>5</sup> Los datos actualmente disponibles sobre el papel de la epigenética en la determinación de la salud y la enfermedad a largo plazo parecen prometedores.

## MICROBIOMA E INMUNIDAD INNATA

### Inmunidad innata

La inmunidad "innata" se refiere a las respuestas inmunitarias que

 están presentes desde el nacimiento

 que no se aprenden, adaptan ni aumentan permanentemente como resultado de la exposición a microorganismos

en contraste con las respuestas de los linfocitos T y B en el sistema inmunitario adaptativo.

### Componentes de la inmunidad innata

Los componentes del sistema inmunitario innato incluyen:

 componentes del hospedero

 microbios residentes

### Componentes de hospedero

 **Barreras físicas:** uniones estrechas en la piel, las superficies de las membranas mucosas y epiteliales, el propio moco y las células endoteliales vasculares que evitan la penetración de patógenos en los intestinos<sup>6,7</sup>.

 **Enzimas en células epiteliales y fagocíticas** (p. Ej., Lisozima).

 **Proteínas de suero relacionadas con la inflamación** (p. Ej., Componentes del complemento, proteína C reactiva [CRP], lectinas [proteínas de unión a carbohidratos] y ficolinas).

 **Péptidos antimicrobianos (AMP)** (defensinas, catelicidinas y muchos más) en la superficie de las células y dentro de los gránulos de fagocitos.

 **Receptores celulares que detectan los microorganismos y señalan una respuesta defensiva** (por ejemplo, receptores tipo toll [TLR]).

 **Células que liberan citoquinas y otros mediadores inflamatorios** (p. Ej., Macrófagos, mastocitos, células asesinas naturales [NK], células linfoides innatas [ILC]).

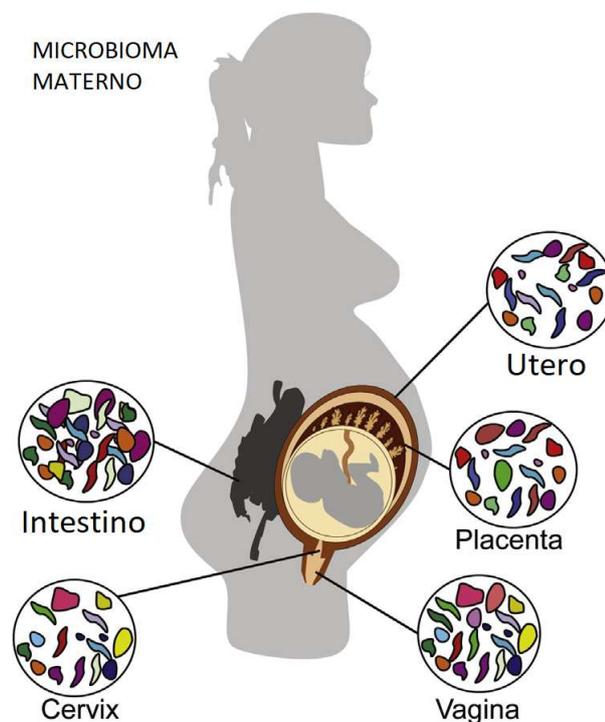
 **Fagocitos** (neutrófilos, monocitos, macrófagos)

### Microbiota humana

**Es la colección de bacterias, hongos y virus que viven en y sobre el cuerpo humano**

Todos los animales coexisten en relaciones con la flora microbiana. En Perinatología no podemos ignorar que el binomio madre hijo no es la excepción.

Es así como se forma un ecosistema en que el hospedero "binomio - materno fetal" se encuentra en relación ecológica con su flora microbiana (**microbiota**) y su expresión génica colectiva (**microbioma**). **Este ecosistema normalmente es simbiótico** (de beneficio mutuo para sus integrantes) y **sus alteraciones pueden ser causa de anomalías y enfermedades**.



**La colonización microbiana comienza mucho antes del nacimiento;** en particular, la **flora microbiana de:**

 líquido amniótico,

 placenta

 intestino materno

puede contribuir al **desarrollo de la microbiota prenatal.**

**Esta microbiota prenatal probablemente influya en el desarrollo del embrión y el feto.** <sup>8-10</sup>

Existen alteraciones de la microbiota postnatales tempranas resultantes de:

 contacto de entre madre y recién nacido

 forma del parto

 lactancia u otra alimentación neonatal

que desempeñan un papel en la susceptibilidad a varias enfermedades de inicio tardío como:

 obesidad,

 diabetes,

 alergias,

 asma,

 autoinmunidad

**mediante la modulación del desarrollo inmune a través de modificaciones epigenéticas** <sup>11</sup>. Mecanismos similares podrían subyacer en el aumento de riesgo de **enterocolitis necrotizante** asociada con el uso de antibióticos o bloqueadores del receptor H-2 en la población neonatal<sup>12,13</sup>.

Podremos entonces considerar a la microbiota humana y su expresión génica colectiva (microbioma) como "**un órgano más**" de todo ser humano, un componente del sistema inmunitario innato, vistas las funciones beneficiosas que cumple y las consecuencias patológicas de su disfunción.<sup>14-16</sup>

**Distintos tipos de epitelios, temperaturas y otras condiciones ambientales se asocian con diferentes microbiotas en diversos sitios corporales e importantes variaciones en la biología celular y la fisiología humana normal y anormal.**



La diversidad normal de la microbiota en el **habitat oral** es alta.



La diversidad normal de la microbiota en el **hábitat vaginal** es baja.



En la **piel** hay 3 tipos de comunidades microbianas según se trate de una zona de **epitelio seco, húmedo o sebáceo**.

**En estudios sobre patología perinatal cobran relevancia las modificaciones del habitat vaginal y de su microbiota que puedan objetivarse.**

Entre los **beneficios** que nos aporta nuestra microbiota se incluyen



diferenciación de mucosas



digestión de alimentos y nutrición



regulación metabólica



procesamiento y detoxificación de químicos ambientales



desarrollo y regulación del sistema inmune

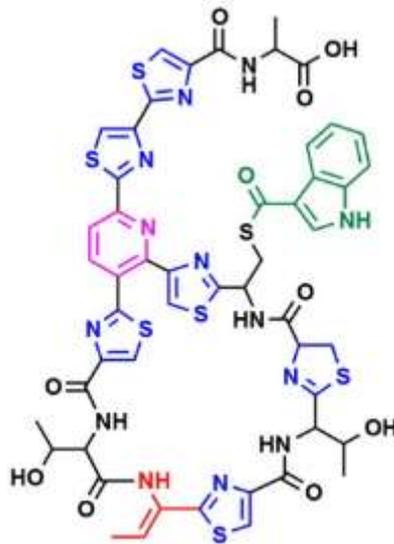


prevención de invasividad y desarrollo de gérmenes patógenos.

La **síntesis proteica** que se origina a partir del microbioma tiene relevancia en la salud humana. Por ejemplo, un tiopéptido identificado como originario del comensal vaginal *Lactobacillus gasseri*: la **lactocilina**, ha demostrado tener **potente acción contra bacterias Gram positivas**, pero al mismo tiempo es **inocua para las especies de Lactobacillus de la vagina** contribuyendo así al **equilibrio de dicho hábitat** y su menor variación de gérmenes.



**Lactobacillus gasseri y lactocilina**



La disbiosis es la alteración en la composición, diversidad o metabolitos del microbioma y se asocia con diversas enfermedades <sup>17-20</sup>.

Las alteraciones de la microbiota y el microbioma humanos se asocian con diversas enfermedades entre las cuales podemos reconocer:

-  periodontitis crónica
-  enfermedad intestinal inflamatoria
-  diarrea asociada a la administración de antibióticos

Por ejemplo, EL Estafilococo coagulasa negativo en piel produce un péptido antimicrobiano que puede inhibir el crecimiento de Staphylococcus aureus. En la dermatitis atópica estas cepas protectoras son deficientes <sup>21</sup>.

Los recientes avances en la secuenciación de ADN permitieron caracterizar el mundo microbiano a partir de muestras ambientales, y también profundizar el conocimiento de interacciones ecológicas.

**El sitio del cuerpo humano donde se ubica cada parte de la microbiota es uno de los determinantes más importantes de su variación y diversidad.**

Es así como el microbioma en dientes de un individuo sano tiene mayor similitud con el microbioma de los dientes (igual localización) de otro individuo sano, que con la microbiota en la lengua del primero (distinto sitio en el mismo individuo).

**Hoy por hoy sabemos que distintos microbiomas en distintos sitios corporales se asocian con salud o con enfermedad.**

**Preservar los ecosistemas saludables a través de acciones sencillas como la nutrición y/u otras acciones médicas es nuestro desafío para mejorar nuestra salud y nuestra calidad de vida**

### **Importancia del microbioma dentro de la inmunidad innata**

**Podemos comprender la importancia de la inmunidad innata al considerar que el tiempo de generación de la mayoría de las bacterias es de 20 a 30 minutos, mientras que el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa específica con anticuerpos y células T lleva de días a semanas.**

El sistema inmunitario innato protege al huésped durante el tiempo entre la exposición de los microbios y las respuestas adaptativas iniciales

Los **mecanismos** por los cuales funcionan los sistemas inmunes innatos y adaptativos (adquiridos) son fundamentalmente diferentes:

 El **sistema inmunitario innato** reconoce los microbios a través de los **receptores de reconocimiento de patrones (PRR)**, que son receptores específicos para componentes moleculares de microorganismos que no son producidos por el hospedero. Los componentes del sistema inmunitario innato no cambian permanentemente durante la vida de un individuo. Sin embargo, estudios filogenéticos han indicado que los genes de PRR y otros componentes **se han modificado gradualmente durante generaciones mediante selección natural**.



 Las **respuestas inmunitarias adaptativas** se refinan y ajustan continuamente durante toda la vida del huésped.

Cada linfocito T y B adquiere un receptor estructuralmente único durante el desarrollo, produciendo una **vasta variedad de receptores específicos**. Las células expuestas a microbios u otros antígenos se expanden como un **clon de células dirigidas contra su antígeno específico**.

A medida que se expande el clon, aumenta la **estrechez (afinidad)** de la unión y la **especificidad por su antígeno** particular. Por ende, los receptores más útiles se seleccionan y mejoran en el hospedero a lo largo del tiempo.

Sin embargo, **las respuestas inmunes "aprendidas" y los refinamientos hechos al sistema adaptativo no pueden ser heredados por las siguientes generaciones**.

## Importancia del sistema inmunitario innato y microbioma

 El sistema inmunitario innato incluye los **mecanismos de defensa heredados** de la línea germinal que se dirigen contra componentes moleculares que se encuentran solo en los microorganismos. **Estos mecanismos no se aprenden ni se adaptan**, aunque han sido mejorados por la selección natural a lo largo de generaciones.

 El sistema inmunitario innato proporciona una **primera línea de defensa** contra los microbios, activa e instruye las respuestas inmunitarias adaptativas, regula la inflamación y media la homeostasis inmunitaria (equilibrio entre procesos proinflamatorios y antiinflamatorios opuestos).

 Las células del sistema inmunitario innato utilizan **receptores de reconocimiento de patrones (PRR)**, que reconocen **patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)** en microorganismos, y se comunican a través de **citocinas**.

 La **activación del sistema inmunitario innato** comienza con las **células residentes en los tejidos en el sitio de la lesión** (macrófagos, células epiteliales, mastocitos, células linfoides innatas. Posteriormente, estas células reclutan otras células: neutrófilos, células asesinas naturales (NK: *natural killers*), células dendríticas, monocitos, plaquetas desde la circulación hacia los tejidos inflamados. .

 Muchas de las células y mecanismos utilizados para reconocer y atacar a los microbios e iniciar reacciones inflamatorias, también se usan para **eliminar las células dañadas y necróticas** y regular la inflamación para mantener la **homeostasis en el hospedero**.

 El sistema inmunitario innato extiende su capacidad de reaccionar rápidamente a los microorganismos invasores:

- ✓ comunicándose directamente, célula a célula, con células inmunitarias adaptativas y
- ✓ liberando mediadores que activan e instruyen al sistema inmunitario adaptativo.

**De este modo, los mecanismos inmunitarios innatos mejoran e instruyen las respuestas de los linfocitos T y B específicos del antígeno y el desarrollo de la memoria inmunológica.**

 Las células y los factores circulantes del sistema inmunitario innato representan una **potente primera línea de defensa**, pero **no pueden funcionar de manera óptima sin los anticuerpos específicos y las células T sensibilizadas que afectan la inmunidad adaptativa.**

**Por lo tanto, el sistema inmune adaptativo mejora la inmunidad innata.**

 Los componentes del sistema inmunitario innato incluyen:

✓ **En el feto y el neonato:** superficies mucosas y epiteliales, el propio moco y células endoteliales vasculares que evitan la penetración de patógenos en los intestinos, enzimas en células epiteliales y fagocíticas, **proteínas séricas inflamatorias, péptidos antimicrobianos, receptores celulares que detectan los microorganismos, citoquinas y otros mediadores inflamatorios, fagocitos** (neutrófilos, monocitos, macrófagos)

✓ **La microbiota y microbioma feto neonatal**



**El desarrollo feto neonatal y su futura salud dependen significativamente de eventos circunstanciales (por ej. estrés materno) y recomendaciones (por ej. lactancia materna) que ocurren en el período de los primeros mil días de vida.**

## EPIGENÉTICA

### Epigenética

El término **epigenética** (del griego: *epi* = por sobre) fue inicialmente propuesto por Conrad Hal Waddington, biólogo y genetista escocés, en 1942 en su obra "*The epigenotype*"<sup>22</sup>.

Waddington desarrolló su carrera en la Universidad de Cambridge y es uno de los fundadores de la biología de sistemas.

Definió epigenética como:



**"El complejo proceso de desarrollo que media entre genotipo y fenotipo".**

Los conceptos de Waddington fueron olvidados hasta el momento en que se comprendió el error por el cual nuestro genoma no podía expresar por sí solo lo que sucedía con nuestros fenotipos. El proyecto genoma humano había fracasado como "explicación única" y se comprendía que:

 la secuencia de bases citosina guanina adenina timina no era el "único" sistema que determinaba la síntesis proteica

 la morfología de las proteínas que "sostenían" esas bases también incidía en que un determinado gen "se leyera" o "no se leyera"; "se encendiera" o "se apagara", al igual que otros procesos (metilación, acetilación etc.) alrededor de los genes: la epigenética

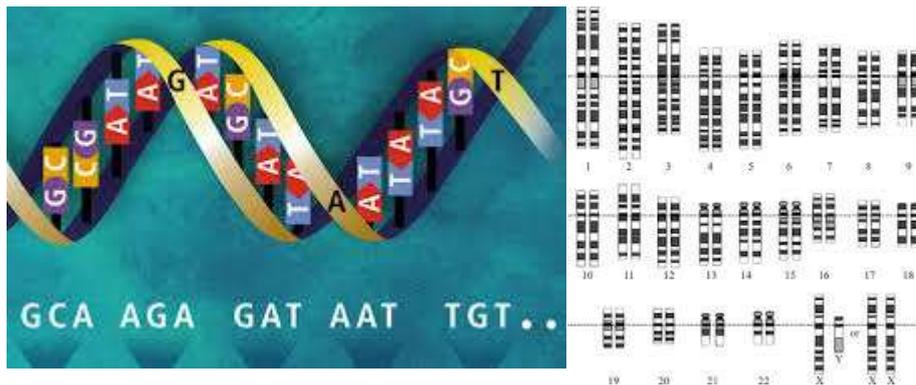
 vivimos en simbiosis con nuestra microbiota y microbioma, los que constituyen un segundo sistema génico

El concepto de "determinismo genético" queda entonces superado por otro: somos la resultante de una compleja serie de interacciones y la Medicina tiene mucho que estudiar al respecto. En especial, la Medicina Perinatal, focalizada en el período donde se concentran las mayores **oportunidades y amenazas: los primeros 1000 días de vida.**

## El proyecto genoma humano

En 1990, en colaboración entre el Departamento de Energía y los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos fue fundado el **Proyecto Genoma Humano**.<sup>23</sup> Su objetivo era determinar la secuencia de pares de bases químicas que componen el ADN e identificar y relevar la totalidad de los genes que componen el genoma humano tanto en su estructura como en su funcionalidad.

Fue previsto un plazo de realización de 15 años, pero ya en el año 2000 gracias a los avances de la genómica y la informática, a los que se sumó una fuerte colaboración internacional, se logró un **borrador inicial** del genoma humano. Este fue anunciado conjuntamente por el presidente norteamericano Bill Clinton y el primer ministro británico Tony Blair el 26 de junio de 2000.



El genoma completo fue presentado en abril del 2003, dos años antes de lo planeado.



**Sin embargo, contra lo que se creía, el ser humano no posee 100.000 genes sino alrededor de 30.000, una cantidad inferior a la de otros seres vivos “menos complejos” que el hombre.**



Se supo entonces que **la herencia no se explicaba únicamente por secuencias de ADN** y reapareció el concepto de Waddington.

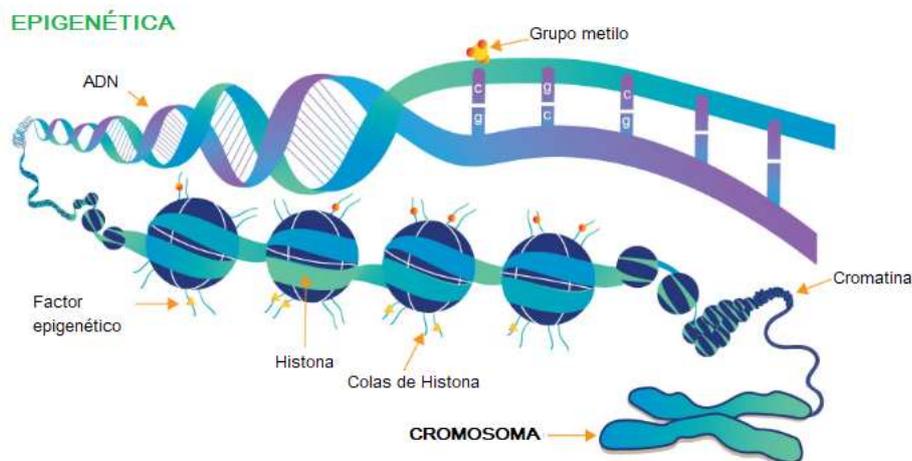
## EPIGENOMA

### Modificaciones en la expresión de genes que no obedecen a una alteración de la secuencia del ADN



Se observó que modificaciones del ADN que no cambian la secuencia de ADN pueden afectar a la actividad de los genes ya sea "encendiéndolos" o "apagándolos".

Estas modificaciones se producen a partir de compuestos ("interruptores") que se añaden a los genes y pueden regular su actividad. A estas modificaciones<sup>3</sup> (en la figura podemos ver metilación, colas de histonas, etc. que no son los nucleótidos sino las estructuras que los sostienen y rodean) se las conocen como **cambios epigenéticos**.



### Definición de epigenoma: el consenso del Cold Spring Harbor Meeting 2008

En diciembre de 2008 se logró la siguiente definición de consenso<sup>25</sup> que fue publicada en 2009 por Berger S et al. titulándola "*An operational definition of epigenetics*".

## Definición de consenso de epigenética



Genes Dev. 2009 Apr 1; 23(7): 781–783.  
doi: [10.1101/gad.1787609](https://doi.org/10.1101/gad.1787609)

PMCID: PMC3959995

### An operational definition of epigenetics

Shelley L. Berger,<sup>1,5</sup> Tony Kouzarides,<sup>2,5</sup> Ramin Shiekhattar,<sup>3,5</sup> and Ali Shilatifard<sup>4,5</sup>



**La epigenética es el estudio de modificaciones en la expresión de genes que no obedecen a una alteración de la secuencia del ADN y que son heredables<sup>25</sup>**

## Componentes del epigenoma

El epigenoma comprende **los compuestos químicos que se han añadido al ADN** de un ser humano (genoma) que **alteran la actividad (expresión)** de dichos genes en el genoma y que son **heredables**. Estos compuestos químicos añadidos **no forman parte de la secuencia de ADN**.

Las modificaciones epigenómicas permanecen en las células que se dividen. En algunos casos pueden ser **heredadas** de generación en generación y en otros pueden **revertir**.



**Las influencias ambientales pueden afectar el epigenoma.**

El **factor ambiental** puede afectar a uno o varios genes de diversos modos. La regulación epigenética, cuyo mecanismo bioquímico veremos en el próximo capítulo de esta obra, es en cierto modo una adaptación al medio ambiente que es posible gracias a la **plasticidad del genoma**. Distintos **fenotipos** se manifestarán según el medio ambiente al que sea expuesto cada ser humano.

## Epigenética y programación celular

Los patrones de modificación del epigenoma **varían entre los individuos**. También varían **entre los diferentes tejidos** de un mismo individuo, e incluso **entre sus diferentes células**. Por ejemplo, las proteínas que promueven el crecimiento del hueso no se producen en las células musculares. Asimismo se postulan en la actualidad **modelos no jerárquicos de programación y reprogramación** desde células pluripotenciales en los que interviene la epigenética durante el desarrollo humano <sup>27-29</sup>



**Errores en el proceso epigenético, tales como modificar el gen equivocado o no añadir un compuesto a un gen, pueden conducir a una actividad anormal o a la inactividad de un gen.**

Las modificaciones epigenéticas presentan un **alto grado de estabilidad**. Son **heredables**, por lo que se puedan mantener en un linaje celular por muchas generaciones.

Si encienden o apagan genes vinculados con enfermedades <sup>26</sup>, estas enfermedades pueden permanecer en una familia por muchas generaciones (**transmisión transgeneracional** sin alterarse la secuencia de ADN, debida a la alteración del epigenoma).

Retomaremos más adelante la importancia de las noxas a evitar en Perinatología como por ejemplo la malnutrición y el tabaco .

## Epigenoma y enfermedades no transmisibles



Las **enfermedades transmisibles** tienen una etiopatogenia clara:

- ✓ Un agente etiológico infeccioso

Estos agentes actúan a través de tres vías posibles de patogenia:

- ✓ invasividad
- ✓ toxicidad
- ✓ hipersensibilidad

 Por el contrario, las **enfermedades "no transmisibles"** tales como cánceres, trastornos metabólicos y trastornos degenerativos tradicionalmente se creían vinculadas a:

- ✓ Alteraciones de la secuencia del ADN (genética)
- ✓ Influencia del ambiente

 Pero actualmente se admite que influyen en ellas:

- ✓ Alteraciones de la secuencia del ADN (genética)
- ✓ Influencia del ambiente
- ✓ **Alteraciones que no cambian la secuencia del ADN (epigenética)**

Descifrar la relación entre el genoma y los compuestos químicos que determinan el epigenoma fue el desafío científico luego de concluido el Proyecto Genoma Humano.<sup>27</sup> Y sucesivamente se valorizó el rol del ambiente y se comenzó a comprender la microbiota y el microbioma humano.

## Mecanismos epigenéticos

En forma general podemos decir que se puede dar por cambios en la conformación de la **cromatina** según su interacción con las **histonas**. Según el estado en el que se encuentre la cromatina determina la forma en que un gen puede ser expresado o no.

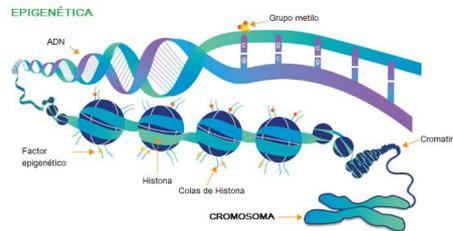


Si la cromatina se encuentra en alto grado de condensación, la transcripción no puede realizarse a partir de esa región del ADN. El gen (aunque la secuencia de ADN existe) no se transcribe: está "apagado".

Por el contrario, si la cromatina no se encuentra condensada, los activadores de transcripción se pueden unir y ocurre la transcripción del gen.<sup>6</sup>

Existen diversos procesos epigenéticos de regulación entre los que podemos mencionar:

- ✓ **metilación del ADN**
- ✓ **modificación de las histonas**
- ✓ **efecto de los ARN pequeños no codificantes**



El **código epigenético** está constituido por un sistema de moléculas unidas al ADN o a las histonas que determinan el "encendido" o "apagado" ya mencionados aquí.

### Epigenómica

La epigenética se puede definir como fenómenos heredables y reversibles que afectan a la expresión de genes sin alterar la secuencia de pares de base subyacente. La **epigenómica** es el estudio de las modificaciones epigenéticas en todo el genoma.

## LA MEMORIA DE LA PROCEDENCIA DE LOS GENES

### El cromosoma 15 y los síndromes de Angelman y de Prader-Willi

Pembrey y otros autores<sup>9,10,11</sup> abordaron la problemática de los síndromes:

- ✓ de Angelman y
- ✓ de Prader-Willi

uno mucho menos grave que el otro pero **ambos originados por el mismo defecto genético** en un fragmento del cromosoma 15.

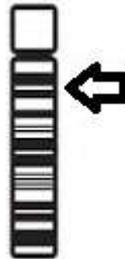
Si el fragmento del cromosoma 15 había sido heredado **del padre**, el niño padecía el síndrome de **Prader-Willi**.

Si el fragmento del cromosoma 15 había sido heredado **de la madre**, el niño padecía el síndrome de **Angelman**.

### Defecto en el cromosoma 15, síndromes de Prader Willi y Angelman

#### PRADER WILLI

(transmitido por el padre)



GEN 15 15q11-q13

#### ANGELMAN

(transmitido por la madre)



✓ Retraso mental

✓ Retraso mental severo

✓ Hipotonía

El **mismo fragmento de ADN** en el gen 15 causaba una enfermedad cuando provenía de la madre y otra completamente distinta cuando provenía del padre. Los genes "sabían" de qué progenitor provenían por tener dicha información "etiquetada".

### Imprinting

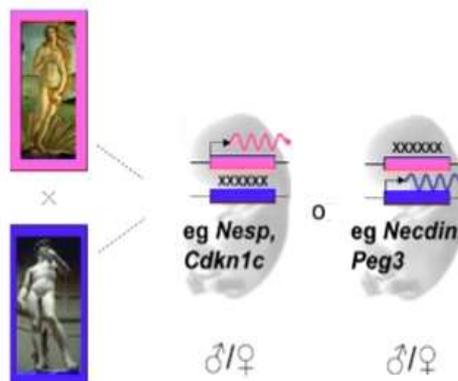
El imprinting significa que **los genes "conservan la memoria de donde proceden"**<sup>33-36</sup> (**padre o madre**) ya que algo más, distinto de la secuencia del ADN, es transmitido a través de generaciones.

Se trata de una capa epigenética que es capaz de controlar el funcionamiento de nuestros genes como si fuera un interruptor de luz determinando:

si el gen "se apaga" o

"se enciende";

si se expresa o no.



## EL ESTUDIO ÖVERKALIX

### Un pequeño municipio aislado en el noreste de Suecia

El estudio Överkalix fue realizado por Olov Larsen Bygren, de la Universidad Umea (Suecia), utilizando registros históricos que incluían las cosechas y de los alimentos en Överkalix, un pequeño municipio en el noreste de Suecia que resultó ideal por su grado de aislamiento geográfico y en el tiempo.<sup>37-39</sup> Despertó el interés del genetista británico Marcus Pembrey quien viajó a Överkalix para trabajar en conjunto con Bygren.

EL ESTUDIO ÖVERKALIX

ASAPER

Pembrey

Bygren

- **Períodos sensibles del desarrollo**
  - Abuelas: intraútero
  - Abuelos: pubertad

El estudio incluyó 164 hombres y 139 mujeres, nacidos en 1890, 1905, o 1920, y sus 1.818 hijos y nietos. En 1995, cuando el seguimiento de la mortalidad se detuvo en esta población, 44 seguían con vida .

En el cementerio de Överkalix pudieron estudiar generaciones de suecos que vivieron casi 100 años apartados de la modernidad en Suecia.. A partir de sus hallazgos refirieron que la vida (y las exposiciones ambientales) de **padres, abuelos, e incluso bisabuelos** puede afectar directamente la salud de **sus descendientes, a pesar que esta última no hubiese experimentado jamás en su vida las noxas ambientales que habían padecido sus ancestros.**

Aparte de la pobreza del suelo, la mayoría de los agricultores de la zona de estudio tuvo que lidiar con los fracasos de los cultivos del siglo XIX. Durante ese siglo, la parroquia experimentó 20 años de buena disponibilidad de alimentos, 21 años de escasa disponibilidad y 59 años de moderada disponibilidad de alimentos.

Las cosechas de 1800, 1812, 1821 y 1829 se clasificaron como fracasos totales de los cultivos. Este también fue el caso de 1809 debido a la guerra sueco-ruso cuando los ejércitos tomaron la mayor parte de las poblaciones locales. En el período 1829-1837, todos los años fueron de malas cosechas. En las notas del clérigo de la parroquia en el registro de la iglesia dice en 1836 "nada excepcional es la observación, pero que este año fue el séptimo año del fracaso de los cultivos y la más grave y urgente de todos ellos". En 1837, señala "nada excepcional para la observación, pero que el octavo año de malas cosechas se produjo, más grave que la anterior». En 1851 y 1856, hubo más malas cosechas totales y las cosechas de 1867, 1877, 1881, 1888 y 1889 fueron pobres.

Un exceso de comida estaba disponible después de la cosecha en 1799, 1801, 1813-1815, 1822, 1825-1826, 1828, 1841, 1844, 1846, 1853, 1860-1861, 1863, 1870, 1876, 1879 y 1880.

### Períodos sensibles de desarrollo

El estudio Överkalix consideró si la hambruna podía haber afectado a los descendientes de quienes la padecieron casi 100 años después, aun cuando estos últimos jamás hubiesen pasado hambre<sup>30</sup>.

Estudiaron el suministro de alimentos de los abuelos durante cada año, desde el momento en que fueron concebidos hasta que cumplieron 20 años. Encontraron que solo hay **ciertos períodos en el desarrollo de los ancestros donde se pueden disparar esas respuestas generacionales** (períodos sensibles del desarrollo).

Respecto de la hambruna, sus efectos eran diferentes para la abuela que para el abuelo.

- ✓ La **abuela** era susceptible mientras aún estaba **intraútero**
- ✓ El **abuelo** era susceptible inmediatamente **antes de su pubertad**.

Y estos dos períodos se relacionan con **la formación de los óvulos y del esperma**. Así la información medio ambiental quedaba impresa en el óvulo y el espermatozoide en el momento de su formación.

El diagrama final del estudio mostró **un vínculo significativo entre las dos generaciones de la dieta de los ancestros con la esperanza de vida de sus descendientes**. El impacto de la hambruna había sido captado en los óvulos y el esperma, y afectó a las siguientes generaciones.

Sabemos entonces que lo que nuestros abuelos comieron puede afectar a nuestra salud. Sabemos que nuestra propia exposición medio ambiental afectará a nuestros nietos. En el estudio Överkalix se planteó:

- ✓ **Suministro de alimentos del abuelo paterno** sólo estaba relacionado con el RR de mortalidad de los **nietos** y nietas no.
- ✓ **Suministro de alimentos de la abuela paterna** sólo se asoció con una relación de riesgo de mortalidad de las **nietas**.
- ✓ **Tabaquismo**: un mayor índice de masa corporal (IMC) se registró a los 9 años en los **hijos**, pero no hijas de padres que comenzaron a fumar temprano.<sup>20,21</sup>
- ✓ **Período de crecimiento lento**: Para los ancestros en este estudio, se estableció entre las edades de 9 a 12 para los niños y 10,8 años para las niñas. Un buen suministro de alimentos de la madre se asoció con un menor riesgo de muerte cardiovascular.

## EPIGENÉTICA EN PERINATOLOGÍA

En base a lo que consideramos al referirnos a "períodos sensibles del desarrollo" la epigenética tiene especial importancia para el Equipo de Salud Perinatal que debe estar capacitado para conocer y controlar las noxas que pueden afectar al embarazo e incluso "aprovechar" factores ambientales favorables.

Poco es lo que se sabe con certeza sobre estas noxas y factores en la actualidad respecto de la epigenética pero debemos tener en cuenta que:

- ✓ las noxas hasta el momento postuladas para determinar cambios epigenéticos (por ejemplo las drogas) coinciden con noxas ya conocidas que actuaban por otras vías
- ✓ los factores ambientales favorables (por ejemplo una buena alimentación) también resultan coincidentes.
- ✓ la lactancia materna actúa sobre el desarrollo de la microbiota y microbioma neonatal y tiene efectos epigenéticos favorables.

**Es por ello que un buen control prenatal desarrollado por profesionales idóneos tiene impacto no sólo sobre el binomio madre hijo, originariamente considerado por la perinatología, sino que también beneficiará a generaciones futuras.**

Los profesionales deben estar especialmente capacitados para **identificar e intentar remover las noxas** que pueden tener por consecuencia cambios epigenéticos, en la microbiota y enfermedades futuras.

Briozzo y col <sup>33</sup> consideran que los mecanismos epigenéticos pueden activarse durante el embarazo por un ambiente intrauterino desfavorable por factores como:

- ✓ la **vulnerabilidad** en los determinantes sociales de la salud,
- ✓ la **disalimentación**,
- ✓ el **estrés materno**,
- ✓ la **violencia**,

- ✓ el uso de drogas,
- ✓ la exposición a los **disruptores endócrinos**.

Y también incluyen otros factores como la **hipoxia** y las **patologías maternas**.

La acción de los cambios epigenéticos incluye 4 grandes etapas:

- ✓ la **fertilización** y desarrollo del blastocisto,
- ✓ la **gastrulación**,
- ✓ la **organogénesis fetal**
- ✓ el **nacimiento** y las intervenciones durante el mismo

**Acción epigenética en distintas etapas del desarrollo embriofetal, causas y posibles consecuencias.**

**ACCIÓN EPIGENÉTICA EN LAS DIFERENTES ETAPAS DEL DESARROLLO EMBRIOFETAL**

FERTILIZACIÓN	GASTRULACIÓN	ORGANOGENESIS	NACIMIENTO
Alteración de la impresión genómica	Alteración de la impresión y programación	Alteración de la programación	Alteración de la programación
<b>Causa:</b> Reproducción asistida Mutaciones genéticas Exposición ambiental	<b>Causa:</b> Déficit Ac. fólico Smes específicos	<b>Causa:</b> Dieta insuficiente Alteración ambiente Estrés Drogas	<b>Causa:</b> Ces. programada Uso ocitocina Uso prostaglandinas Uso antibióticos
<b>Provoca:</b> Síndromes específicos Beckwith - Wiedemann Angelman Prader Willi	<b>Provoca:</b> Alt. tubo neural Aborto espontáneo	<b>Provoca:</b> RCIU Alt. conducta	<b>Provoca:</b> Alt. conducta E Cron No Transm Enf Cron No Transm

Cuadro tomado de “Restricción de crecimiento fetal, epigenética y transmisión trans generacional de las enfermedades crónicas y la pobreza” de Briozzo L, Coppola F, Gesuele JP y Tomasso G. Horiz Med 2013; 13 (4): 45-53<sup>43</sup>, basada en Dahlen <sup>44</sup>.

## LOS PRIMEROS MIL DIAS DE VIDA

### Control prenatal y neonatal

Nos hemos referido a significativos avances en epigenética, microbioma, alimentación, nutrigenómica, psicoperinatología y otras disciplinas que participan de complejas interacciones sobre las que cada día sabemos más. No necesitamos aguardar pasivamente el progreso: hoy por hoy queda claro que sencillas acciones (por ejemplo promover lactancia materna, controlar el bienestar psíquico de la madre, el apego, etc.) son claramente beneficiosas y nuevos fundamentos científicos avalan **lo imperativo de su recomendación a nuestras pacientes y sus familias**.

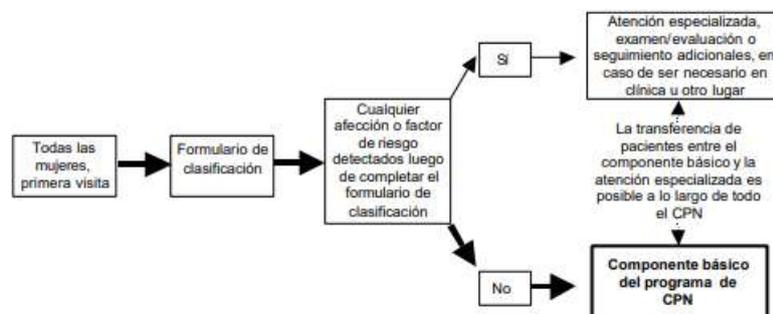
Es importante que tengamos presentes los **principios que respaldan el modelo de control prenatal** de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 2003 dentro de los cuales destacamos:

Fuente: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_RHR\\_01.30\\_spa.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_RHR_01.30_spa.pdf?ua=1)

#### Principios que respaldan el modelo de Control Prenatal (CPN) de la Organización Mundial de la Salud

1. *Un modelo de control prenatal debe incluir un formulario simple que pueda usarse fácilmente para identificar a las mujeres con patologías especiales y/o aquellas con riesgo de desarrollar complicaciones; dichas mujeres deben ser derivadas a un nivel de atención de mayor complejidad.*

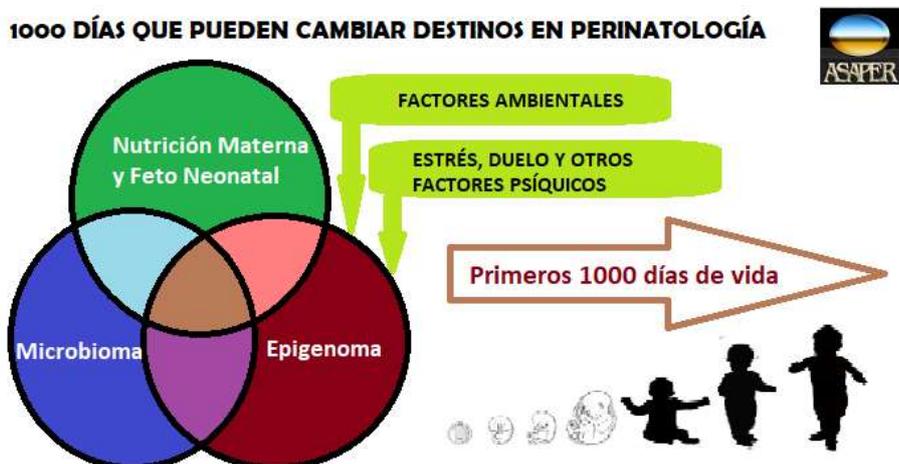
2. *La identificación de las mujeres con patologías especiales o con factores de riesgo para desarrollar complicaciones debe ser minuciosa. Dichas mujeres deberían ser derivadas a niveles superiores de atención sólo cuando se tiene certeza de que los niveles más complejos de atención tienen la experiencia suficiente para tratar esas necesidades de salud específicas.*



3. *Los prestadores de salud deben hacer que todas las mujeres embarazadas se sientan bienvenidas a su clínica. Los horarios de apertura de las clínicas que proveen CPN deben ser tan convenientes como sea posible para favorecer la concurrencia de las mujeres.*

## Los primeros 1000 días y el Equipo de Salud Perinatal

Viendo nuevamente la figura con la que iniciamos este capítulo, podemos reflexionar ahora sobre la importancia de las acciones de profesionales de los diferentes miembros del **Equipo Transdisciplinario de Salud Perinatal**.



Reproducción permitida citando: Keklikian RI, Coronel AV. Microbioma y epigenética en Perinatología. 1000 días que pueden cambiar destinos. Clínicas Perinatológicas Argentinas 2018, pag. 143. Ed. ASAPER

**El embarazo y los dos primeros años de vida. 1000 días que pueden cambiar destinos para mejor o para peor.** Nosotros, los profesionales no podemos controlar "el todo": como ya vimos al hablar de Perinatología Proactiva Personalizada nos encontraremos con **lo preexistente** y con **circunstancias** ajenas a nosotros e incluso no controlables para la paciente y su familia. Pero tendremos también un espacio para actuar con creatividad y eficiencia.

**Nuestro desafío es aprovechar las oportunidades para impulsar un desarrollo saludable y enfrentar las amenazas que detectemos.** En la Perinatología y en nosotros mismos está la herramienta para que esos 1000 días resulten lo más favorables posibles para **la calidad futura de las vidas de aquellos a quienes nos toca asistir.** Esperamos poder lograrlo.

## ACTIVIDAD DE CAPACITACIÓN DE ASAPER 2019

Dada la importancia del tema ASAPER realizará a partir de marzo de 2019 un curso a Distancia que abordará en profundidad distintos aspectos transdisciplinarios del mismo.



**ASOCIACIÓN ARGENTINA DE PERINATOLOGÍA**  
**COMISIÓN DE EDUCACION CONTINUA**

**CURSO A DISTANCIA 2019:**  
**MICROBIOTA Y EPIGENÉTICA EN PERINATOLOGÍA. 1000 DÍAS QUE PUEDEN CAMBIAR DESTINOS**

**DIRECTORES:**  
**Prof. Dr. Roberto KEKLIKIAN**  
Profesor Titular de Obstetricia  
Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires



**Bioq. Dra. Alicia Virginia CORONEL**

**6 SEMANAS. 4 MODULOS. 16 VIDEOS.**  
*Destinado a Profesionales Universitarios del Equipo de Salud Perinatal Médicos, Obstétricos, Psicólogos, Bioquímicos, Enfermeros, y otros.*  
**152 horas con Evaluación Final.**  
Informes: [asaperweb@gmail.com](mailto:asaperweb@gmail.com) [www.asaper.org.ar](http://www.asaper.org.ar)  
**ASAPER en Facebook e Instagram**  
**ASAPER WhattsApp + 54 9 11 26360489**

Coordinadora: Dra. María José Mattioli



**BENEFICIOS PARA SOCIOS**  
Asociación Argentina de Perinatología [www.asaper.org.ar](http://www.asaper.org.ar)  
[www.facebook.com/asaperperinatologia](https://www.facebook.com/asaperperinatologia)

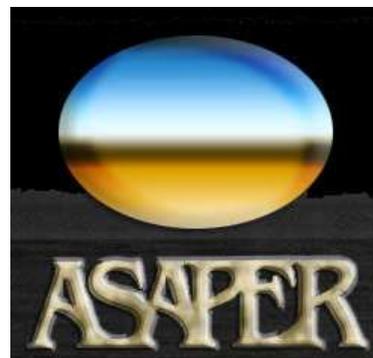
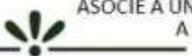


**+54 9 11 2636-0489** [asaperweb@gmail.com](mailto:asaperweb@gmail.com)

**2 cursos anuales a distancia gratuitos**  
- Clínicas Perinatológicas 512 hs  
- Actualización Grupo SOCIOS 256 hs

**PUBLICACIONES EN SITIO DE ASAPER**  
**ACREDITACION EN PERINATOLOGÍA (gratuita)**  
50% descuento en Cursos Duelo Perinatal, Epigenética y Otros

ASOCIE A UN AMIGO A ASAPER



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1:1077–81.
2. Indrio F, Martini S, Francavilla R et al. Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. *Front Pediatr* 2017; 5:178.
3. Celluzzi A, Masotti A. How our other genome controls our epi-genome. *Trends Microbiol* 2016; 24:777–87.
4. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 2013; 382:452–77.
5. Miller WB. The eukaryotic microbiome: origins and implications for fetal and neonatal life. *Front Pediatr* 2016; 4:96.
6. Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science* 2015; 350:830.
7. Bouziat R, Jabri B. Immunology. Breaching the gut-vascular barrier. *Science* 2015; 350:742.
8. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 2016; 6:23129.
9. Neu J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21:373–9.
10. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012; 150:470–80.
11. Mueller NT, Mao G, Bennet WL, Hourigan SK, Dominguez-Bello MG, Appel LJ, et al. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity? Findings from the Boston Birth Cohort. *Int J Obes* 2017; 41:497–501.
12. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2013; 8:e83304.

13. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr* 2014; 165:23–9
14. Surana NK, Kasper DL. Deciphering the tête-à-tête between the microbiota and the immune system. *J Clin Invest* 2014; 124:4197.
15. Torow N, Hornef MW. The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *J Immunol* 2017; 198:557.
16. Gray LE, O'Hely M, Ranganathan S, et al. The Maternal Diet, Gut Bacteria, and Bacterial Metabolites during Pregnancy Influence Offspring Asthma. *Front Immunol* 2017; 8:365.
17. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest* 2014; 124:4212.
18. Seekatz AM, Young VB. *Clostridium difficile* and the microbiota. *J Clin Invest* 2014; 124:4182.
19. Dalal SR, Chang EB. The microbial basis of inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest* 2014; 124:4190.
20. Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2014; 124:4204.
21. Grigg JB, Sonnenberg GF. Host-Microbiota Interactions Shape Local and Systemic Inflammatory Diseases. *J Immunol* 2017; 198:564.
21. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017; 9.
22. Waddington CH. "The epigenotype". *Endeavour* 1942; 1: 18–20.
23. Wilson BJ, Nicholls SG. The Human Genome Project, and recent advances in personalized genomics. *Risk Manag Healthc Policy*. 2015; 16;8:9-20.
24. Bradbury J. Human epigenome project--up and running. *PLoS Biol*. 2003 Dec;1(3):E82.
25. Berger S, Kouzarides T, Shiekhatter R, Shilatifard A (2009). "An operational definition of epigenetics". *Genes Dev*. 23 (7): 781–3. doi:10.1101/gad.1787609. PMC 3959995. PMID 19339683.

26. O'Neill RJ, Vrana PB, Rosenfeld CS. Maternal methyl supplemented diets and effects on offspring health. *Front Genet.* 2014 Aug 26;5:289.
27. Pembrey M, Saffery R, Bygren LO; Network in Epigenetic Epidemiology; Network in Epigenetic Epidemiology. Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research. *J Med Genet.* 2014 Sep;51(9):563-72.
28. Ladewig J1, Koch P, Brüstle O. Leveling Waddington: the emergence of direct programming and the loss of cell fate hierarchies.
29. Colaneri A, Wang T, Pagadala V, Kittur J, Staffa NG Jr, Peddada SD, Isganaitis E, Patti ME, Birnbaumer L. A minimal set of tissue-specific hypomethylated CpGs constitute epigenetic signatures of developmental programming. *PLoS One.* 2013 Sep 12;8(9):e72670.
30. Clayton-Smith J1, Driscoll DJ, Waters MF, Webb T, Andrews T, Malcolm S, Pembrey ME, Nicholls RD. Difference in methylation patterns within the D15S9 region of chromosome 15q11-13 in first cousins with Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1993 Oct 1;47(5):683-6.
31. Driscoll DJ1, Waters MF, Williams CA, Zori RT, Glenn CC, Avidano KM, Nicholls RD. A DNA methylation imprint, determined by the sex of the parent, distinguishes the Angelman and Prader-Willi syndromes. *Genomics.* 1992 Aug;13(4):917-24.
32. Glenn CC1, Driscoll DJ, Yang TP, Nicholls RD. Genomic imprinting: potential function and mechanisms revealed by the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Mol Hum Reprod.* 1997 Apr;3(4):321-32.
33. Pembrey ME. Time to take epigenetic inheritance seriously. *Eur J Hum Genet.* 2002 Nov;10(11):669-71.
34. Beaudet AL, Jiang Y. A rheostat model for a rapid and reversible form of imprinting-dependent evolution. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1389-1397.
35. Pembrey M. Imprinting and transgenerational modulation of gene expression; human growth as a model. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1996; 45: 111-125.
36. Judson H, Hayward BE, Sheridan E et al. A global disorder of imprinting in the human female germ line. *Nature* 2002; 416: 539-542.
37. Kaati G, Bygren LD, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 682-688.

38. Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S. Longevity determinur J Hum Genet. 2007 Jul;15(7):784-90. Epub 2007 Apr 25.
39. Kaati G1, Bygren LO, Pembrey M, Sjöström M. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity.. Acta Biotheoretica 2001; 49: 53-59.
40. Tinghög P, Carstensen J, Kaati G, Edvinsson S, Sjöström M, Bygren LO.. Migration and mortality trajectories: a study of individuals born in the rural community of Överkalix, Sweden. Soc Sci Med. 2011 Sep;73(5):744-51.
41. Pembrey M, Northstone K, Gregory S, Miller LL, Golding J. Is the growth of the child of a smoking mother influenced by the father's prenatal exposure to tobacco? A hypothesis generating longitudinal study. BMJ Open. 2014 Jul 11;4(7):e005030.PMID: 25015471.
42. Golding J, Northstone K, Gregory S, Miller LL, Pembrey M. The anthropometry of children and adolescents may be influenced by the prenatal smoking habits of their grandmothers: a longitudinal cohort study. Am J Hum Biol. 2014 Nov-Dec;26(6):731-9.
43. Briozzo L, Coppola F, Gesuele JP y Tomasso G. Restricción de crecimiento fetal, epigenética y transmisión trans generacional de las enfermedades crónicas y la pobreza". Horiz Med 2013; 13 (4): 45-53
44. Dahlen H.G; Kennedy H.P.; Anderson C.M.; Bell A.F.; Clark A.; Foureur M.; Ohm J.E.; Shearman A.M.; Taylor J; M.L. Wright; et alt. Epigenome and consequent health outcomes Med Hypotheses 2013; 80(5): 656–662.
45. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? Am J Hum Genet. 1962 Dec;14:353-62.
46. Grissom NM, Reyes TM. Gestational overgrowth and undergrowth affect neurodevelopment: similarities and differences from behavior to epigenetics. Int J Dev Neurosci. 2013 Oct;31(6):406-14.
47. Bolton J, Bilbo B. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. Dialogues Clin Neurosci. 2014 September; 16(3): 307–320.
48. Paquette A, Lester B, Koestler D, Lesseur C, Armstrong C, Marsit C. Placental FKBP5 Genetic and Epigenetic Variation Is Associated with Infant Neurobehavioral Outcomes in the RICHS Cohort. PLoS One. 2014; 9(8): e104913.
49. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. Int J Obes 2015; 39:665–70.

50. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16:295–303.
51. Korpela K, Zijlmans MAC, Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E, Salonen A, et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome* 2017; 5:26.
52. Lemas DJ, Yee S, Cacho N, Miller D, Cardel M, Gurka M, et al. Exploring the contribution of maternal antibiotics and breastfeeding to development of the infant microbiome and pediatric obesity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21:406–9.
53. Paun A, Danska JS. Modulation of type 1 and type 2 diabetes risk by the intestinal microbiome. *Pediatr Diabetes* 2016; 17:469–77
54. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36:305–12
55. Collins S, Reid G. Distant site effects of ingested prebiotics. *Nutrients* 2016; 8:523.



## *Es importante recordar que:*

 El período de vida durante el cual las modificaciones epigenéticas del ADN son más intensas va desde la concepción hasta los 2 años de edad. Se lo llama "el período de 1.000 días.

 La nutrición temprana, factores psíquicos y el medio ambiente a través de cambios epigenéticos pueden desempeñar un papel clave en la programación del desarrollo feto neonatal.

 La microbiota prenatal probablemente influya en el desarrollo del embrión y el feto

 Preservar la microbiota normal y ecosistemas saludables a través de acciones sencillas como la nutrición u otras es nuestro desafío para mejorar nuestra salud y nuestra calidad de vida

 Podemos comprender la importancia de la inmunidad innata al considerar que el tiempo de generación de la mayoría de las bacterias es de 20 a 30 minutos, mientras que el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa específica con anticuerpos y células T lleva de días a semanas.

 Un tiopéptido identificado como originario del comensal vaginal *Lactobacillus gasseri*: la lactocilina, ha demostrado tener potente acción contra bacterias Gram positivas, pero al mismo tiempo es inocua para las especies de *Lactobacillus* de la vagina contribuyendo así al equilibrio de dicho hábitat.

 Si la cromatina se encuentra en alto grado de condensación, la transcripción no puede realizarse a partir de esa región del ADN. El gen (aunque la secuencia de ADN existe) no se transcribe: está "apagado".

 El embarazo y los dos primeros años de vida: 1000 días que pueden cambiar destinos en los que actúa el Equipo de Salud Perinatal-

**BENEFICIOS PARA SOCIOS**  
Asociación Argentina de Perinatología [www.asaper.org.ar](http://www.asaper.org.ar)  
[/www.facebook.com/asaperperinatologia](https://www.facebook.com/asaperperinatologia)



+54 9 11 2636-0489 [asaperweb@gmail.com](mailto:asaperweb@gmail.com)

**2 cursos anuales a distancia gratuitos**  
- Clínicas Perinatológicas 512 hs  
- Actualización Grupo SOCIOS 256 hs

PUBLICACIONES EN SITIO DE ASAPER  
ACREDITACION EN PERINATOLOGÍA (gratuita)  
50% descuento en Cursos Duelo Perinatal,  
Epigenética y Otros

ASOCIE A UN AMIGO  
A ASAPER

Estimados socios:

Iniciamos el envío a **TODOS** los socios (web y plenos) de capítulos en PDF del libro **Clínicas Perinatológicas Argentinas 2018**

Los socios web reciben sólo el libro en PDF. Los socios con antigüedad mayor a 2016 y los plenos (doble cuota) recibirán la versión impresa del libro por correo en diciembre (actualmente en prensa)

Les recordamos los beneficios para socios de ASAPER al finalizar estos PDF. La cuota social para socio web adherente mantiene su bajo costo de 8 unidades ASAPER por lo que les rogamos difundan la posibilidad de asociarse a ASAPER a quienes interese para poder seguir brindando la mayor cantidad de servicios al menor costo posible a nuestros socios como Asociación Científica sin Fines de Lucro.

Al finalizar las entregas del libro 2018 recibirán Uds también el examen final del curso **Clínicas Perinatológicas Argentinas 2018** para rendir y acreditar 512 horas docentes anuales

Asimismo en diciembre en el grupo privado de Facebook **SOCIOS DE ASAPER** se publicará el examen final referido al material difundido en este grupo durante 2018 **Curso Actualización en Perinatología 2018** para rendir y acreditar 256 horas docentes

Recuerden también que pueden postular vuestros trabajos (exclusivamente autores **SOCIOS**, texto plano, sin tablas) para ser publicados en la web de ASAPER con el consiguiente valor curricular de **Publicación electrónica** (sujeto a aprobación por parte del Tribunal Científico) y que pueden solicitar se les remita vía mail vuestra acreditación 2018 en Perinatología por formar parte de estos programas en educación continua