

Conference Paper

Epigenetics in the Transgenerational Transmission of Chronic Diseases in the Context of Poverty with a Perinatal Approach

La Epigenómica en la Transmisión Transgeneracional de las Enfermedades Crónicas en el Contexto de la Pobreza con Enfoque Perinatal

Iván Enrique Naranjo Logroño^{1,2}, Leslie Grisel Cuzco Macías^{1,3}, Carla Victoria Sandoval Flores¹, and Anthony Alfonso Naranjo Coronel²

XVIII International Seminar
on Health, Food and Human
Nutrition

Corresponding Author:
Leslie Grisel Cuzco Macías
lesliecuzco@gmail.com

Published: 9 September 2021

Production and Hosting by
Knowledge E

© Iván Enrique Naranjo
Logroño et al. This article is
distributed under the terms of
the [Creative Commons
Attribution License](#), which
permits unrestricted use and
redistribution provided that
the original author and
source are credited.

¹Departamento de Ginecología. Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador
²COLPOMED Centro- Hospital del día. Riobamba, Chimborazo, Ecuador
³Hospital Provincial General Docente de Riobamba, Riobamba, Ecuador

Abstract

Introduction: Epigenetics is relevant in obstetrics for its action during pregnancy, in embryo-fetal life and even for the events that exist at birth. **Objective:** To investigate and analyze information about the role that epigenetics plays in the transgenerational transmission of chronic diseases in the context of poverty with a perinatal approach. **Methods:** Through a non-systematic bibliographic review through the search engines: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS and PUBMED. **Results:** 32 bibliographic publications were found, of which 30 articles containing information related to the topic were included. **Discussion:** The genome has been compared to the hardware of a computer, while the epigenetic information is compared to the software that controls the operation of the hardware. Furthermore, the factors affecting epigenetic information can be analog as parameters to operate the software. **Conclusion:** The epigenetics studies the process by which the expression of certain genes occurs, in order to reduce the probability of the appearance of chronic diseases, having a potential effect during pregnancy and neonatal period.

Keywords: epigenomics, transcription, genetic, poverty, chronic disease.

Resumen

Introducción: La epigenética tiene relevancia en la obstetricia por su acción durante el embarazo, en la vida embrio-fetal e inclusive, por los sucesos que existen al nacimiento. **Objetivo:** Investigar y analizar de información acerca del rol que juega la epigenómica en la transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas en el contexto de la pobreza con enfoque perinatal. **Métodos:** Por medio de una revisión bibliográfica no sistemática a través de los buscadores: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS y PUBMED. **Resultados:** Se encontraron 32 publicaciones bibliográficas, de las cuales se incluyeron 30 artículos que contenían la información relacionada al tema. **Discusión:** El genoma se lo ha comparado con el hardware de una computadora, mientras que la información epigenética se lo compara con el software que controla el funcionamiento del hardware. Además, los factores que afectan la información epigenética pueden ser analógicos como

 OPEN ACCESS



parámetros para operar el software. **Conclusiones:** La epigenómica estudia proceso por el cual se da la expresión de determinados genes, con la finalidad de disminuir la probabilidad de la aparición de enfermedades crónicas, teniendo un efecto potencial durante el embarazo y periodo neonatal.

Palabras Clave: epigenómica, transcripción genética, pobreza, enfermedad crónica.

1. Introducción

La epigenética tiene relevancia en la obstetricia por su acción durante el embarazo, en la vida embrio-fetal e inclusive, por los sucesos que existen al nacimiento [1–3].

La epigenética hace referencia al control de la expresión génica a través de mecanismos indirectamente relacionados con la secuencia de codificación del ADN. Por ende, todas las células en un organismo tienen fenotipos muy diferentes a pesar de tener el mismo genoma, logrando modular y regular la expresión genética a través de varias marcas epigenómicas. Estas marcas, cambian la conformación espacial de la cromatina, ya sea compactándola, evitando así la unión de los factores de transcripción al ADN; o abriéndola, permitiendo la unión del factor de transcripción [4]. Dicho en otras palabras, estos cambios no cambian la secuencia de un gen per se, pero sí, alteran la forma en que el gen es expresado, y son el único mecanismo conocido que permite conservar a las células en un estado particular durante excepcionalmente prolongados períodos de tiempo [5, 6].

En consecuencia, se ha vuelto imperativo la búsqueda y análisis de información acerca del rol que juega la epigenómica en la transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas en el contexto de la pobreza con enfoque perinatal.

2. Métodos

Por medio de una revisión bibliográfica no sistemática a través de los buscadores: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS y PUBMED, a más de ello, utilizando los términos de búsqueda como: Epigenómica, transcripción genética, pobreza, enfermedad crónica.

Es así que, a través del método analítico deductivo, se realizó la recolección y comprensión de la información presentada. Por otra parte, como gestor bibliográfico se utilizó Mendeley.

3. Resultados

Se ha realizado una revisión bibliográfica acerca del papel que tiene la epigenética en la transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas en el contexto de la pobreza con enfoque perinatal, encontrándose 32 publicaciones bibliográficas, de



las cuales se incluyeron 30 artículos que contenían la información relacionada al tema y que fueron publicados en los últimos 5 años y se excluyeron 2 debido a que no cumplieron con el criterio de actualidad para la presente investigación.

4. Discusión

El genoma se lo ha comparado con el hardware de una computadora, mientras que la información epigenética se lo compara con el software que controla el funcionamiento del hardware. Además, los factores que afectan la información epigenética pueden ser analógicos como parámetros para operar el software [7]. Cuando los genes y el entorno interactúan, producen cambios epigenéticos, esto significa que, en lugar de nacer con un genoma fijo, nacemos con un genoma en desarrollo, que cambia en respuesta al contexto ambiental [8]. Esta es la base de la programación fetal de las enfermedades en el adulto [5].

Por otro lado, se utiliza con frecuencia el término de herencia transgeneracional para describir la transmisión de los caracteres adquiridos, y epigenética para describir los eventos moleculares que la sustentan [8, 9].

La programación epigenética puede ser un mecanismo subyacente en los orígenes de la enfermedad crónica a través de la regulación de la expresión génica a través de la metilación del ADN, modificaciones de histonas, remodelación de la cromatina y/o retroalimentación reguladora a través de micro ARN. Los mecanismos epigenéticos son importantes debido al efecto que pueden tener sobre los aproximadamente 25.000 genes que comprenden el ADN humano [10].

Los estudios realizados en las últimas décadas han demostrado que la pobreza tiende a reproducirse de generación en generación. Se han propuesto varias teorías a lo largo del tiempo para explicar la transmisión intergeneracional de las desventajas socioeconómicas. Hacer frente a la transmisión intergeneracional requiere un mayor conocimiento de los mecanismos, incluyendo biológicos, conductuales y psicológicos, en el contexto de factores socioeconómicos y acceso a recursos, para saber cuándo y cómo intervenir de manera más efectiva [11].

Actualmente, se invoca la participación de las modificaciones epigenéticas en un importante número de procesos como por ejemplo la respuesta inmunitaria, las bases neurobiológicas de la memoria, el aprendizaje, etc. Estas modificaciones están asociadas con las enfermedades que se desarrollan durante el ciclo de la vida; a pesar de ello, la sensibilidad del estado epigenético durante los primeros estadios, ha permitido plantear la hipótesis de la relación entre los eventos adversos durante el embarazo con una predisposición a las enfermedades. Los estudios epidemiológicos demuestran la fuerte asociación de la nutrición materna con el crecimiento intrauterino y el desarrollo de enfermedades crónicas en la adultez, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la hipertensión arterial. Se han descubierto varias modificaciones epigenéticas como la el proceso de metilación del material genético y los cambios de las histonas asociadas a estos eventos, en consecuencia se piensa que estos mecanismos pueden constituir las bases moleculares para la aparición de estas patologías [12, 13].



La pobreza, la inseguridad alimentaria y la mala nutrición y salud se encuentran entre los problemas más perniciosos

que erosionan la calidad de vida y limitan la productividad económica [14–17].

Las enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes tipo 2 (T2D) y las enfermedades cardiovasculares son las principales causas mundiales de morbilidad y mortalidad. Estas condiciones patológicas implican interacciones entre factores ambientales, genéticos y epigenéticos [18–20].

En 1977, Forsdahl informó que el déficit nutricional durante la infancia puede exacerbar la vulnerabilidad a la edad avanzada a la enfermedad cardíaca arteriosclerótica, cuando se expone a un estilo de vida adulto más rico y nutricionalmente abundante. Posteriormente, Baker *et al.* descubrieron que la restricción del crecimiento durante la vida fetal y la infancia puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular y reducir la tolerancia a la glucosa en la vida adulta [11].

Por ejemplo, en un barrio de chabolas brasileño en el que las familias viven en la pobreza extrema y donde las madres en promedio pierden 3,5 de 9,5 niños, los bebés que se describen como temperamentamente ‘salvajes’ y que son ‘luchadores’ tienen más probabilidades de sobrevivir que los bebés tranquilos. En esta investigación, las madres con bebés pasivos tenían más probabilidades de retirarse de la crianza de los hijos, lo que sin duda se debe en parte al impacto de la enfermedad infantil en el comportamiento infantil (es decir, en teoría, enfermedad → comportamiento infantil pasivo → abstinencia materna). Si bien la dirección específica de los efectos no está clara, este estudio desafía la noción dominante de qué características del temperamento pueden conducir a resultados de desarrollo más competentes en nuestra sociedad occidental. Dado que la mortalidad infantil es mayor desde el nacimiento hasta los seis meses de vida, puede ser que en entornos particularmente duros sea adaptativo para ser más reactivo. La alta reactividad emocional infantil (temperamento difícil, emocionalidad negativa) también es un indicador confiable de susceptibilidad diferencial a las influencias de los padres, para bien o para mal [21, 22].

Si bien la literatura epigenética conductual es pequeña, hay algunos indicios de que los niños pequeños expuestos a ambientes pre y postnatales de bajo estrés tienden a tener niveles de metilación del ADN que sugieren una menor reactividad al estrés. Por ejemplo, encontraron que los bebés expuestos a bajos niveles de síntomas depresivos maternos antes y después del parto tenían los niveles más bajos de metilación del ADN de *NR3c1* en relación con los bebés expuestos a niveles más altos de sistemas depresivos maternos prenatal y posnatalmente. Este estudio brinda cierto respaldo inicial a la hipótesis de que la exposición constante a bajo estrés está relacionada con la metilación del ADN asociada con una baja reactividad al estrés. No obstante, durante los primeros 7–24 meses de vida, los niños con madres típicamente sensibles que experimentan niveles crecientes de sensibilidad materna tienden a experimentar aumentos en el cortisol basal. Por lo tanto, la calibración hacia una mayor activación de los sistemas de estrés puede ocurrir postnatalmente [21, 23, 24].

En el trabajo de Weaver *et al.*, demuestra que el estrés materno y los comportamientos de crianza posteriores alteran el epigenotipo en la descendencia de roedores, lo que afecta su expresión y comportamiento del receptor de glucocorticoides, los



cuales se pudieron revertir en la edad adulta administrando inhibidor de metionina o histona desacetilasa. Por ende, estos efectos epigenéticos no se heredan de la línea germinal, sino que se transmiten directamente a la descendencia de la madre a través de su comportamiento durante la primera semana de vida postnatal. En otro estudio relacionado, los recién nacidos de madres que tenían síntomas de depresión durante el embarazo habían aumentado la metilación del gen del receptor de glucocorticoides en las células sanguíneas del cordón umbilical y los bebés tenían concentraciones elevadas de cortisol salival a los tres meses de edad [23, 24].

En otra investigación, con una muestra de niños pequeños criados en la pobreza, Conradt y sus colegas encontraron evidencia de un factor de susceptibilidad fisiológica, arritmia sinusal respiratoria basal alta, que se asoció con los niveles más bajos de comportamiento problemático en niños pequeños, pero solo si los niños pequeños fueron criados por cuidadores positivos y de apoyo. Por lo tanto, la alta exposición prenatal al estrés, como la exposición a la pobreza, puede conducir a cambios fisiológicos en los sistemas de respuesta al estrés que predisponen a los niños a aprovechar un entorno postnatal particularmente deseable caracterizado por una baja exposición al estrés. Esta hipótesis también es apoyada por la literatura de amortiguación de estrés. Los cuidadores sensibles pueden amortiguar al niño a los efectos del estrés, lo que resulta en resultados de desarrollo más adaptativos. Por ejemplo, los niños que están unidos de manera segura pero que deben separarse de la madre mientras están en la guardería exhiben niveles más bajos de la hormona del estrés cortisol en comparación con los niños que están unidos de manera insegura que asisten a la guardería [14, 21].

Los cambios epigenéticos son procesos genómicos plásticos que están influenciados por factores endógenos y exógenos, y estas modificaciones podrían propagarse potencialmente de una generación a la siguiente. Por lo tanto, podría ser posible reprogramar modificaciones epigenéticas que están asociadas con un mayor riesgo de enfermedad a través de cambios nutricionales o de estilo de vida [18, 25–27].

El período de vida durante el cual la actividad de impresión de ADN epigenético es la más activa dura desde la concepción hasta el segundo aniversario, por lo que se conoce como 'el período de 1,000 días'. Durante este intervalo de tiempo, a través de cambios epigenéticos, la nutrición temprana puede desempeñar una función esencial en la programación del desarrollo, lo que a su vez influiría en la susceptibilidad individual al desarrollo ulterior de enfermedades como: Cardiovasculares, obesidad, diabetes y otras afecciones crónicas no transmisibles degenerativas [27].

Por consiguiente, existe una creciente conciencia de la importancia de la epigenética desde la perspectiva de la salud y la política. Esto se debe en gran parte a la demostración de que el epigenoma es altamente sensible y responde a las influencias ambientales, incluidas las exposiciones tóxicas, los factores dietéticos y los impactos conductuales y socioeconómicos [4, 12]. Lo cual pone en evidencia que el repertorio de posibles acciones de los sistemas de salud no debe limitarse a intervenciones cuando ya el riesgo está fuera de control, o cuando la enfermedad se ha instalado de modo irreversible, sino que, en estrecha colaboración con otros sectores, puede ejecutar acciones de mayor impacto y alcance temporal [13, 28–30].



5. Conclusiones

La epigenómica se está convirtiendo en una gran herramienta para lograr cambios favorables mediante la expresión de determinados genes, y evitar la expresión de otros, con la finalidad de disminuir la probabilidad de la aparición de enfermedades crónicas, teniendo un efecto potencial durante el embarazo y periodo neonatal.

Por ello, es necesario continuar con este estudio, que promete grandes avances en la medicina del siglo XXI.

Agradecimiento

Un especial agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, nuestro centro de formación y a la Escuela de Medicina de la Facultad de Salud Pública por las herramientas académicas brindadas para el desarrollo de nuestra carrera y a su vez a nuestros familiares quienes han sido nuestro apoyo en cada instante de nuestras vidas.

Conflictos de Interés

El grupo de autores declaran, no tener conflicto alguno de interés.

Limitaciones de Responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de Apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

References

- [1] Briozzo L, Coppola F, Gesuele JP, Tomasso G. Restricción de crecimiento fetal, epigenética y transmisión trans generacional de las enfermedades crónicas y la pobreza . 2013.
- [2] Tajuddin SM, Hernandez DG, Chen BH, et al. Novel age-associated DNA methylation changes and epigenetic age acceleration in middle-aged African Americans and whites. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2020 Jan 4];11(1):119. Available from: <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-019-0722-1>
- [3] Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Vol. 138, *Revista Medica de Chile*. 2010. p. 366–72.
- [4] Tiffon C. The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
- [5] Salamanca A, Nicolás B, Ladrón De Guevara M. *Ginecología evolucionista La salud de la mujer a la luz de Darwin*.
- [6] Epigenetics: Early adversity and developmental risk | Encyclopedia on Early Childhood Development [Internet]. [cited 2020 Jan 4]. Available from: <http://www.child-encyclopedia.com/epigenetics/>



- according-experts/epigenetic-embedding-early-adversity-and-developmental-risk
- [7] Rothstein MA, Cai Y, Marchant GE. The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics. *Health Matrix Clevel.* 2009;19(1):1–62.
 - [8] Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). *Salud en las Américas. Resumen: panorama regional y perfiles de país.* 2017;
 - [9] Wise PH. *Child Poverty and the Promise of Human Capacity: Childhood as a Foundation for Healthy Aging.* Vol. 16, *Academic Pediatrics.* Elsevier Inc.; 2016. p. S37–45.
 - [10] Wang G, Walker SO, Hong X, Bartell TR, Wang X. Epigenetics and early life origins of chronic noncommunicable diseases. Vol. 52, *Journal of Adolescent Health.* 2013.
 - [11] Scorza P, Duarte CS, Hipwell AE, et al. Research Review: Intergenerational transmission of disadvantage: epigenetics and parents' childhoods as the first exposure on behalf of Program Collaborators for Environmental influences on Child Health Outcomes. 2018;
 - [12] Bacallao J, Alerm A, Ferrer M. *Paradigma del curso de la vida. Implicaciones en la clínica, la epidemiología y la salud pública.* Editor Ciencias Médicas. 2016;
 - [13] Cunliffe VT. The epigenetic impacts of social stress: How does social adversity become biologically embedded? Vol. 8, *Epigenomics.* Future Medicine Ltd.; 2016. p. 1653–69.
 - [14] Raver CC, Blair C, Garrett-Peters P, et al. Poverty, household chaos, and interparental aggression predict children's ability to recognize and modulate negative emotions. *Dev Psychopathol.* 2015 Aug 21;27(3):695–708.
 - [15] Stavrou P. Poverty risk factors and counter measures | Eurofound [Internet]. 2008 [cited 2020 Jan 4]. Available from: <https://www.eurofound.europa.eu/publications/article/2008/poverty-risk-factors-and-counter-measures>
 - [16] *Nutrition and Poverty.* Nutrition and Poverty. Oxford University Press; 2011.
 - [17] Bacallao J, Peña M, Díaz YA. Reducción de la desnutrición crónica en las bases biosociales para la promoción de la salud y el desarrollo. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2012 Aug;32(2):145–50.
 - [18] González-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barrón-Cabrera E, et al. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: A systematic review. Vol. 18, *Lipids in Health and Disease.* BioMed Central Ltd.; 2019.
 - [19] Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics* [Internet]. 2019 Mar 4 [cited 2020 Jan 4];14(3):215–35. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15592294.2019.1582277>
 - [20] Franzago M, Fraticelli F, Nicolucci A, et al. Molecular Analysis of a Genetic Variants Panel Related to Nutrients and Metabolism: Association with Susceptibility to Gestational Diabetes and Cardiometabolic Risk in Affected Women. *J Diabetes Res.* 2017;2017.
 - [21] Conradt E, Adkins DE, Crowell SE, Raby KL, Diamond LM, Ellis B. Incorporating epigenetic mechanisms to advance fetal programming theories. *Dev Psychopathol.* 2018 Aug 1;30(3):807–24.
 - [22] Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, et al. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. *Cell Metab.* 2016 Feb 9;23(2):369–78.
 - [23] Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. Vol. 31, *Reproductive Toxicology.* 2011. p. 363–73.
 - [24] Kundakovic M, Jaric I. The epigenetic link between prenatal adverse environments and neurodevelopmental disorders. Vol. 8, *Genes.* MDPI AG; 2017.
 - [25] Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. Vol. 359, *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society; 2008. p. 61.
 - [26] Vaiserman A, Lushchak O. Prenatal malnutrition-induced epigenetic dysregulation as a risk factor for type 2 diabetes. Vol. 2019, *International Journal of Genomics.* Hindawi Limited; 2019.
 - [27] Indrio F, Martini S, Francavilla R, et al. Epigenetic matters: The link between early nutrition, microbiome, and long-term health development. Vol. 5, *Frontiers in Pediatrics.* Frontiers Media S.A.; 2017.
 - [28] Li Y, Tollefsbol TO, Li S, Chen M. Prenatal epigenetics diets play protective roles against environmental pollution. Vol. 11, *Clinical Epigenetics.* BioMed Central Ltd.; 2019.
 - [29] Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. Vol. 8, *Nature Reviews Genetics.* 2007. p. 253–62.
 - [30] Walton-umkashif LM. Effects of Toxic Stressors (wars , violence , poverty) on the Neurobiology , Epigenetics , Health Outcomes and Neurologi 2018;(February).