

CRECIMIENTO Y PUBERTAD

Papel de la epigenética en el crecimiento del niño PEG

Role of epigenetics in the growth of the SGA children

Abel López Bermejo

Endocrinología Infantil. Hospital de Girona Dr. Josep Trueta. Girona, Girona (España)

La epigenética estudia los mecanismos que regulan la expresión génica sin causar modificación en la secuencia del ADN. Los principales mecanismos epigenéticos son la modificación de histonas, la metilación del DNA y los ARN de interferencia (un tipo de ARN no codificante). Puesto que algunos de estos mecanismos responden a factores ambientales, se ha señalado la epigenética como la mediadora entre el ambiente y la expresión génica⁽¹⁾.

En pediatría, destaca el papel de la epigenética en la ontogenia del individuo, específicamente, en el crecimiento pre y postnatal, el desarrollo del sistema nervioso central y el metabolismo. Aproximadamente unos 200 genes (1% del total de genes codificantes) presentan una regulación epigenética especial, de tal manera que se expresan exclusivamente bien por el alelo materno, bien por el paterno. Son conocidos como genes de impronta genética. Dicha impronta genética obedece a cambios complejos en la metilación del DNA y a la regulación por ARNs no codificantes⁽²⁾.

Los niños con bajo peso al nacimiento (PEG) presentan frecuentemente alteraciones epigenéticas. En los últimos 20 años se han podido caracterizar gran parte de las bases epigenéticas del síndrome de Silver-Russell y de otros síndromes de impronta genética que cursan con hipocrecimiento pre y postnatal³. Nuestro grupo y otros han descrito como la regulación epigenética y, particularmente, la impronta genética pueden afectar también al crecimiento pre y postnatal en niños sanos de la población general^(4,5).

Se describe el papel de la epigenética en el crecimiento pre y postnatal así como las alteraciones epigenéticas más importantes descritas en niños PEG. La presentación se centra en la metilación del DNA y en la impronta genética (otros mecanismos de regulación epigenética están fuera del alcance de este trabajo).

La importancia de la epigenética en el crecimiento prenatal queda reflejada por el hecho de que el grado de metilación de tan solo 23 genes en placenta y sangre de cordón pueda explicar el 70-85% de la varianza del peso al nacimiento, mientras que los estudios de variación genética sólo han podido explicar un 10-15%. Entre estos genes, destaca *GRB10*, que inhibe la señal intracelular de los receptores de IGF-I y de insulina (esenciales para el crecimiento prenatal) y cuya duplicación por disomía uniparental materna es una causa conocida del S. de Silver-Russell⁽⁶⁾.

Se han descrito también alteraciones de la metilación del propio gen *IGF1* (no improntado) y de la región de impronta genética del *IGF2* en relación con el crecimiento prenatal en la población general. Alteraciones en esta región improntada (que conllevan a una disminución de la expresión de *IGF2* por el alelo paterno) se han descrito adicionalmente en niños PEG no síndromicos y en pacientes con S. de Silver-Russell^(4,7,8). De hecho, es conocido que la hipometilación de la región de control de la impronta genética del *IGF2* es la principal causa de S. de Silver-Russell⁽⁹⁾.

El *DLK1* es un gen improntado involucrado en el desarrollo y función del tejido adiposo. La ausencia de expresión por pérdida del alelo paterno en caso de disomía uniparental materna causa el S. de Temple, cuya expresión clínica se solapa con la del S. de Silver-Russell y el S. de Prader-Willi⁽¹⁰⁾. Nuestro grupo ha descrito además cómo variaciones en los valores normales de expresión y metilación del locus de impronta genética del *DLK1* se asocian al crecimiento pre y postnatal en la población general⁽⁵⁾.

En conjunto, estos resultados indican que los genes improntados paternos promueven el crecimiento prenatal (mientras que los maternos lo limitan). Estos estudios indican también que los diferentes síndromes de impronta genética comparten similitudes en los

mecanismos de regulación y en sus manifestaciones clínicas⁽¹¹⁾. Finalmente, las modificaciones epigenéticas descritas en niños PEG se asocian también al crecimiento pre y postnatal en niños sanos.

Ampliando los estudios de la regulación epigenética del crecimiento pre y postnatal, hemos descrito cómo el grado de metilación de la región de impronta genética *C19MC* (implicado en la diferenciación celular; aun sin correlato con patología humana) explica, al menos en parte, la relación entre el tamaño materno y el de la descendencia⁽¹²⁾. Estos resultados indican que la relación entre madres más altas e hijos más altos no se debe exclusivamente a la herencia genética, sino que es también consecuencia de modificaciones epigenéticas que afectan a la diferenciación celular.

Finalmente, se resume la indicación de estudios epigenéticos en niños PEG con talla baja, dentro del contexto de la aproximación diagnóstica al hipocrecimiento que caracteriza a estos niños⁽¹³⁾.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Nelissen EC, van Montfoort AP, Dumoulin JC, Evers JL. Epigenetics and the placenta. *Hum Reprod Update*. 2011 May-Jun;17(3):397-417.
- What is Genomic Imprinting? (2021, 10 de mayo). Geneimprint. <https://www.geneimprint.com>
- Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, Mackay DJ, Grønsvov K, Riccio A, Linglart A, Netchine I. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular change affecting imprinted loci. *Clin Epigenetics*. 2015 Nov 14;7:123.
- St-Pierre J, Hivert MF, Perron P, Poirier P, Guay SP, Brisson D, Bouchard L. IGF2 DNA methylation is a modulator of newborn's fetal growth and development. *Epigenetics*. 2012 Oct;7(10):1125-32.
- Prats-Puig A, Carreras-Badosa G, Bassols J, Cavelier P, Magret A, Sabench C, de Zegher F, Ibáñez L, Feil R, López-Bermejo A. The placental imprinted *DLK1-DIO3* domain: a new link to prenatal and postnatal growth in humans. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Sep;217(3):350.e1-350.e13.
- Turan N, Ghalwash MF, Katari S, Coutifaris C, Obradovic Z, Sapienza C. DNA methylation differences at growth related genes correlate with birth weight: a molecular signature linked to developmental origins of adult disease? *BMC Med Genomics*. 2012 Apr 12;5:10.
- Le Stunff C, Castell AL, Todd N, Mille C, Belot MP, Frament N, Brailly-Tabard S, Benachi A, Fradin D, Bougnères P. Fetal growth is associated with CpG methylation in the P2 promoter of the *IGF1* gene. *Clin Epigenetics*. 2018 Apr 19;10:57.
- Bouwland-Both MI, van Mil NH, Stolk L, Eilers PH, Verbiest MM, Heijmans BT, Tiemeier H, Hofman A, Steegers EA, Jaddoe VW, Steegers-Theunissen RP. DNA methylation of *IGF2DMR* and *H19* is associated with fetal and infant growth: the generation R study. *PLoS One*. 2013 Dec 12;8(12):e81731.
- Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønsvov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Feb;13(2):105-124.
- Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJ, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J Med Genet*. 2014 Aug;51(8):495-501.
- Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara KI, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Role of Imprinting Disorders in Short Children Born SGA and Silver-Russell Syndrome Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8;106(3):802-813
- Prats-Puig A, Xargay-Torrent S, Carreras-Badosa G, Mas-Parés B, Bassols J, Petry CJ, Girardot M, D E Zegher F, Ibáñez L, Dunger DB, Feil R, López-Bermejo A. Methylation of the *C19MC* microRNA locus in the placenta: association with maternal and childhood body size. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Jan;44(1):13-22.
- Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev*. 2018 Dec 1;39(6):851-894.