

Papel de la epigenética en el crecimiento del niño pequeño para la edad gestacional

The role of epigenetics in the growth of the small for gestational age child

Judit Bassols¹, Gemma Carreras Badosa², Anna Prats Puig³, Silvia Xargay Torrent², Abel López Bermejo⁴

¹ Grupo de Investigación Metabólica Materno-Fetal. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Girona (España)

² Grupo de Investigación de Obesidad y Riesgo Cardiovascular en Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Girona (España)

³ Departamento de Fisioterapia, EUSES-Universidad de Girona. Salt. Grupo de Investigación de Obesidad y Riesgo Cardiovascular en Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Girona (España)

⁴ Departamento de Pediatría. Hospital Dr. Josep Trueta. Grupo de Investigación de Obesidad y Riesgo Cardiovascular en Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Girona (España)

Resumen

La epigenética estudia los cambios moleculares que regulan la expresión génica sin variar la secuencia del ADN. Los cambios epigenéticos controlan la transcripción génica a tres escalas: ADN (metilación del ADN), proteína (modificaciones de histonas) y ARN (ARN no codificantes). De ellas, la metilación del ADN es la más estudiada. Aproximadamente el 1% del genoma está constituido por genes de impronta genética, que se caracterizan por la expresión monoalélica secundaria a cambios epigenéticos en la copia materna o paterna.

En los últimos años se han descrito alteraciones epigenéticas (tanto en genes de impronta como genes de expresión bialélica) que se asocian con el crecimiento pre- y posnatal y pueden causar distintos síndromes clínicos con talla baja (síndromes de Silver-Russell y de Temple). Este trabajo recopila los

principales cambios epigenéticos relacionados con el crecimiento pre- y posnatal en niños de la población general y específicamente en niños pequeños para la edad gestacional (PEG), a la vez que propone una aproximación para un diagnóstico epigenético en estos pacientes.

Palabras clave: Epigenética, Impronta, Metilación del ADN, Crecimiento pre- y posnatal, Niño pequeño para la edad gestacional (PEG)

Abstract

Epigenetics studies the molecular changes that regulate gene expression without modifying the DNA sequence. Epigenetic changes control gene transcription at three levels: DNA (DNA methylation), protein (histone modifications) and RNA (non-coding RNA), with DNA methylation being the most widely studied. Approximately 1% of the genome contains imprinted genes that are characterised by the monoallelic expression secondary to epigenetic changes in either the maternal or the paternal copy.

In recent years, different epigenetic alterations have been described (both in imprinted genes and in

Correspondencia:

Judit Bassols y Abel López-Bermejo
Endocrinología Pediátrica
Hospital Dr. Josep Trueta de Girona (IDIBGI),
Girona, España
E-mail: jrbassols@idibgi.org y alopezbermejo@idibgi.org

genes with biallelic expression) that are associated with pre- and postnatal growth and can cause clinical syndromes with short stature (Silver-Russell and Temple syndromes). This work reviews the main epigenetic alterations related to pre- and postnatal growth in children from the general population and specifically in small for gestational age (SGA) children. It also proposes an approach for an epigenetic diagnosis in these patients.

Key Words: *Epigenetics, Imprinting, DNA methylation, Pre and postnatal growth, Small for gestational age (SGA) children*

Epigenética

Aunque las células del cuerpo humano contienen la misma secuencia de ADN, su función y fenotipo difieren de unas a otras ⁽¹⁾. Esto implica que, aparte de la regulación genética, el fenotipo celular está

modulado por un fenómeno adicional conocido como epigenética. La epigenética engloba el estudio de las modificaciones en la expresión génica, y por ende en el fenotipo, causadas por mecanismos distintos a los cambios en la secuencia de ADN.

Las marcas epigenéticas establecidas durante el desarrollo fetal mantienen una plasticidad a lo largo de la vida en respuesta a estímulos intrínsecos y ambientales. En consecuencia, modificaciones epigenéticas en la vida posnatal pueden conducir a nuevos fenotipos y enfermedades como el cáncer. La regulación epigenética controla la transcripción en tres escalas: ADN (metilación del ADN), proteína (modificaciones de histonas) y ARN (ARN no codificantes) (Figura 1) ⁽²⁾.

Metilación del ADN. La metilación del ADN es la modificación epigenética mejor caracterizada. Las enzimas llamadas ADN metiltransferasas catalizan la adición de un grupo metilo al anillo de citosina

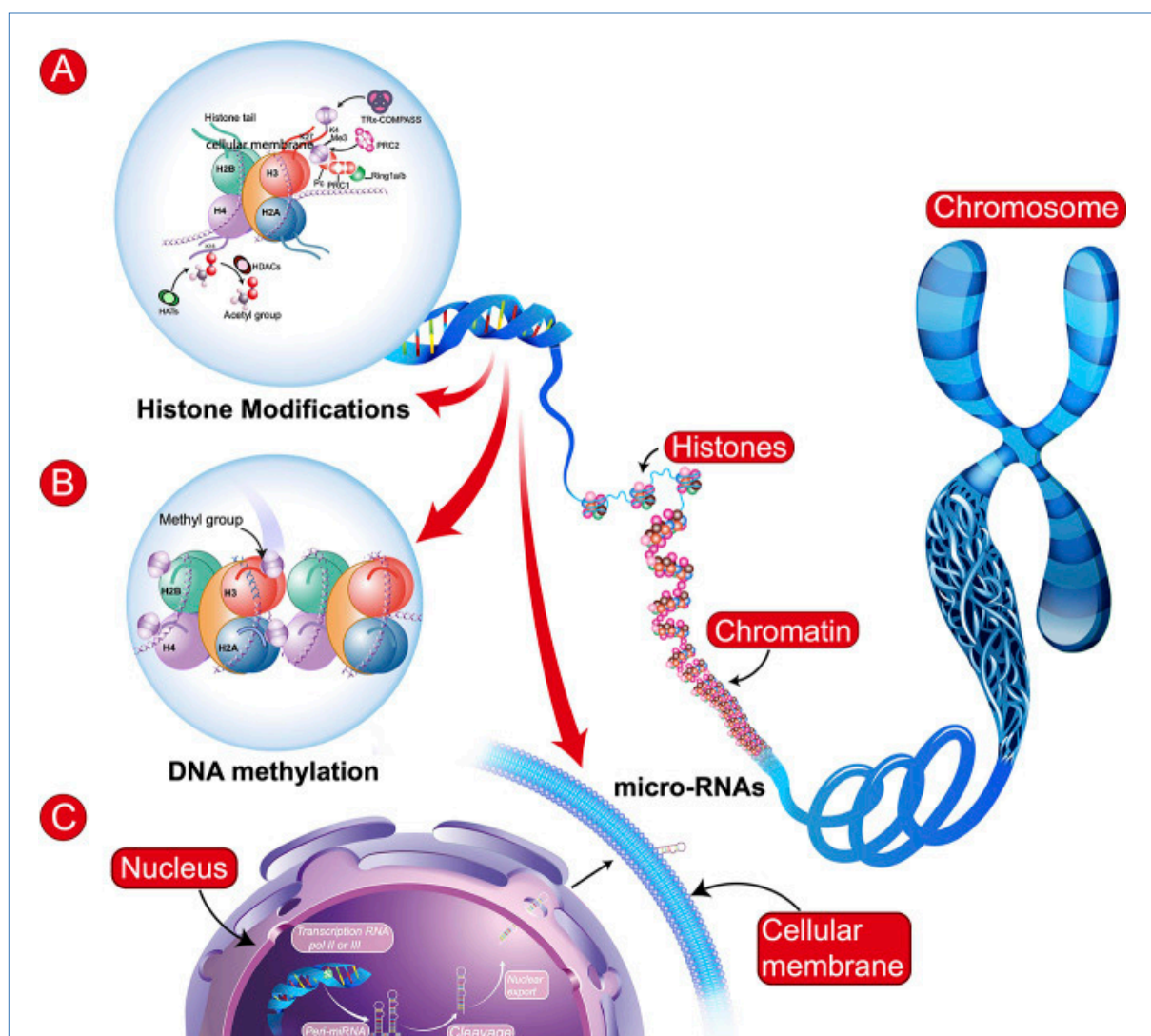


Figura 1. Representación esquemática de los principales mecanismos epigenéticos ⁽²⁾.

para formar metil-citosina, utilizando S-adenosilmetionina como donante de metilo ⁽³⁾. En humanos y otros mamíferos, la modificación del ADN posreplicativa ocurre predominantemente en citosinas que preceden a una guanosina en la secuencia de ADN (dinucleótido CpG). Estos dinucleótidos se pueden agrupar en pequeños tramos de ADN denominados islas CpG, que a menudo se asocian con regiones promotoras. La mayoría de los sitios CpG fuera de las islas CpG están metilados, lo cual sugiere un papel en el mantenimiento global del genoma, mientras que la mayoría de las islas CpG en los promotores de genes no están metiladas, lo que permite la transcripción activa de genes ⁽⁴⁾. Sin embargo, hay algunas excepciones, como, por ejemplo, las islas CpG completamente metiladas asociadas con alelos silenciados de algunos genes de impronta o en la inactivación del cromosoma X ⁽⁵⁾.

Modificación de histonas. El nucleosoma es, junto con el ADN genómico, un componente importante de la cromatina. El nucleosoma es un complejo de proteínas, que consta de dos copias de cada una de las cuatro histonas centrales (H2A, H2B, H3 y H4), alrededor de las cuales se envuelve el ADN. La cola N-terminal de la histona sobresale de la cromatina. Las modificaciones epigenéticas en la cola N-terminal de las histonas nucleosomales implican metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación de aminoácidos seleccionados, que pueden imponer estructuras de cromatina transcripcionalmente represivas o transcripcionalmente permisivas ⁽⁶⁾. Las modificaciones de histonas represivas parecen conferir un silenciamiento flexible a corto plazo que es importante para la plasticidad del desarrollo, mientras que se cree que la metilación del ADN es un mecanismo de silenciamiento más estable a largo plazo ^(1,7).

ARN no codificantes. En los últimos años, se ha descrito que la mayor parte del genoma de los mamíferos se transcribe y que estas transcripciones consisten principalmente en ARN no codificantes (ncRNA) ⁽⁸⁾. Los ncRNA se pueden clasificar según su función o longitud de nucleótidos (nt). Cuando los ncRNA actúan en cis, pueden regular la expresión de uno o más genes en el mismo cromosoma. Por otro lado, cuando los ncRNA actúan en trans, pueden regular la expresión de uno o más genes en diferentes cromosomas o regular los ARN maduros en el citoplasma ⁽⁹⁾. Las funciones que actúan en cis se han asociado con los ncRNA largos (lncRNA) (100-100.000 nt) y las funciones en trans con los ncRNA cortos. Ejemplos de ncRNA cortos son los ARN de interferencia (21 nt), los micro-ARN (~22 nt), los ARN que interactúan con piwi (26-31 nt) y los ARN nucleolares cortos (60-300 nt) ⁽⁹⁾. Los lncRNA de mamíferos mejor estudiados están involucrados en la inactivación del cromosoma X.

Impronta genética

Los genes de impronta genética se definen por la no equivalencia funcional de la copia materna y paterna, lo que conlleva a una expresión monoalélica del gen en cuestión. Durante el proceso de impresión, la línea germinal masculina y la femenina confieren una marca (impronta) específica del sexo en ciertas regiones cromosómicas ⁽¹⁰⁾. Solo un alelo de los genes impresos, el materno o el paterno, puede estar activo y expresarse (Figura 2) ⁽¹¹⁾. Estas huellas suelen asociarse con inactividad transcripcional, y por tanto, inhiben la expresión genética ⁽¹²⁾. Habitualmente, tanto el alelo activo como el inactivo están marcados epigenéticamente por modificaciones de histonas, metilación del ADN o ncRNA ⁽¹⁰⁾.

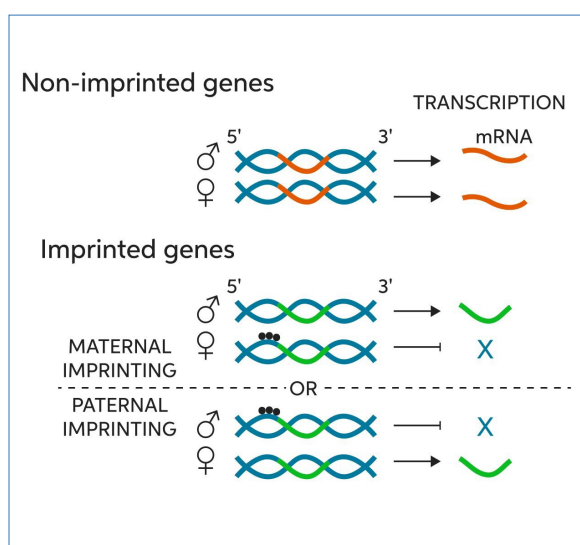


Figura 2. Representación esquemática de un gen de expresión bialélica y de genes de impronta genética, bien materna o paterna ⁽¹¹⁾.

Los genes impresos no se distribuyen aleatoriamente en el genoma, sino que tienden a concentrarse en grupos conocidos como *loci* génicos (Figura 3) ⁽¹³⁾. Cada *locus* está controlado por una región de control de impronta, que generalmente contiene una o más regiones diferencialmente metiladas (DMR) ⁽¹⁴⁾. La existencia de estas regiones de control de impronta sugiere que la regulación principal de la impronta no se realiza a escala de un solo gen, sino a escala cromosómica. Además, la impronta es específica del tejido, depende de la especie y está regulada por el desarrollo ⁽¹⁵⁾.

Después de la fertilización, se lleva a cabo en el embrión una desmetilación seguida de remetilación del ADN de todo el genoma. Sin embargo, los genes improntados escapan a esta reprogramación epigenética ⁽¹⁶⁾. Están protegidos de la desmetila-

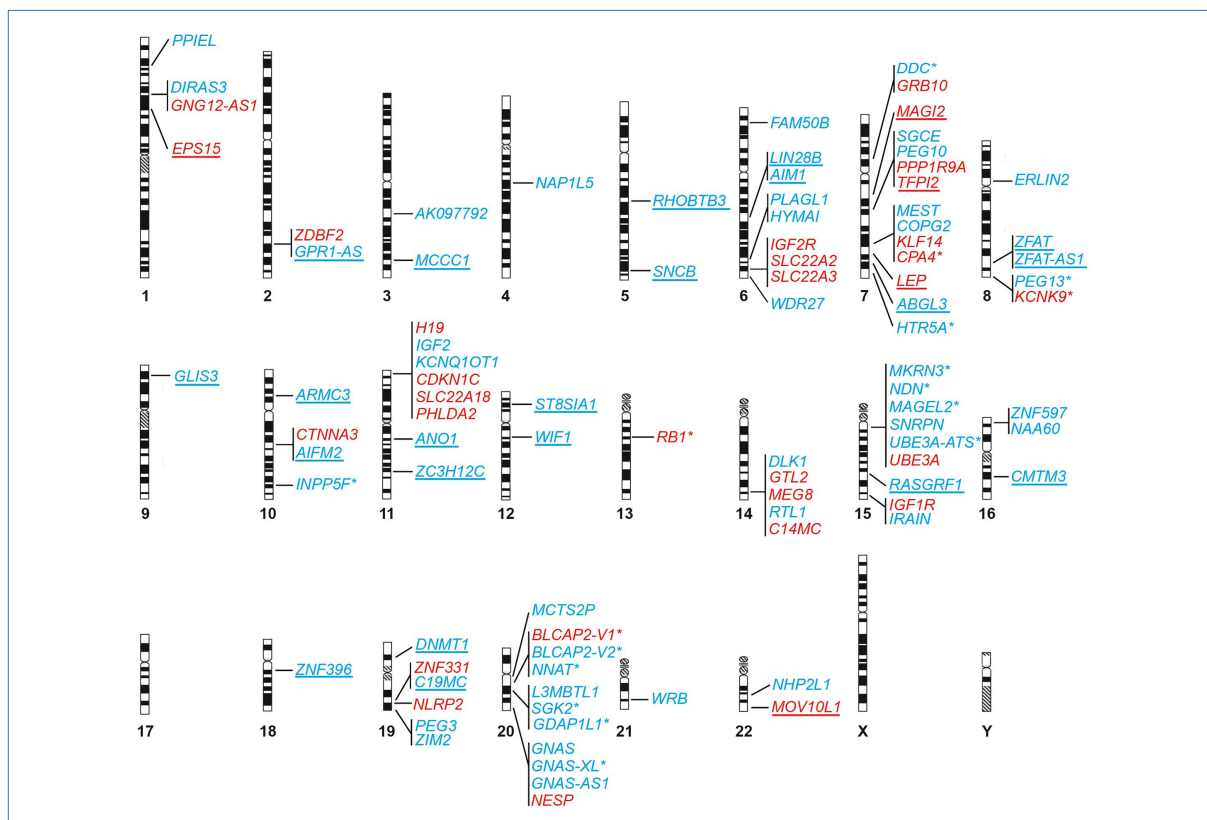


Figura 3. Mapa de los cromosomas humanos con los principales genes de impronta genética. Los genes en azul se expresan a partir del alelo paterno, mientras que los genes en rojo se expresan a partir del alelo materno. Los genes subrayados son específicos de la placenta y los marcados con un asterisco no se expresan en la placenta (13).

ción porque es importante que las huellas de los padres se conserven en el embrión en desarrollo. En células germinales, no obstante, si se borran las huellas genómicas para poder adquirir la nueva impronta en función del sexo del feto, de tal manera que durante las últimas etapas de la gametogonia se reestablecen las nuevas huellas genómicas (huellas paternas en los espermatozoides y huellas maternas en los ovocitos) y se mantienen durante el desarrollo poscigótico (17). Los genes improntados juegan un papel relevante en el crecimiento placentario, fetal, en el desarrollo del sistema nervioso central y en el metabolismo energético (18).

Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 200 genes improntados en humanos (~1% de los genes codificantes), los cuales se pueden consultar en geneimprint (<http://www.geneimprint.com>).

Alteraciones epigenéticas y crecimiento en niños de la población general

Existen muchas razones para pensar que la epigenética es un determinante clave en la variabilidad del crecimiento de la descendencia. Diversos estudios han demostrado que las marcas epigenéticas

en el nacimiento (placenta y/o cordón umbilical) se asocian con el peso en el nacimiento y que alteraciones en estas marcas epigenéticas pueden aumentar la incidencia de niños con bajo peso para la edad gestacional (PEG), los cuales tienen un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas en la infancia, la adolescencia y la edad adulta.

Genes no improntados

Un estudio de metilación global (metiloma) en placenta humana y sangre de cordón umbilical describió que el grado de metilación de 23 genes puede explicar el 70-87% de la varianza del peso en el nacimiento, lo cual es sustancialmente mayor que la fracción de varianza explicada por la genética clásica (10-15%). De entre estos 23 genes, los autores destacaron seis (*ANGPT4*, *APOE*, *CDK2*, *GRB10*, *OSBPL5* y *REG1B*) que están relacionados con el crecimiento placentario o fetal. Se conoce que la metilación de *GRB10* se correlaciona con genes implicados en la señalización de especies reactivas de oxígeno, la señalización de estrés y la detección de oxígeno (19). Datos recientes indican que *GRB10* inhibe la señal intracelular del receptor del factor de crecimiento pseudoinsulínico (IGF-I) y de la insulina,

y de esta manera puede regular el crecimiento prenatal ⁽²⁰⁾. Alteraciones de *GRB10* se han relacionado también con el síndrome de Silver-Russell, que se discutirá más adelante ⁽²¹⁾.

Los factores de crecimiento (IGF-I e IGF-II) han demostrado tener un papel clave en la regulación del crecimiento prenatal. El *IGF1* es un gen no improntado mientras que el *IGF2* obedece a una regulación de impronta genética. El IGF-II se expresa más abundantemente en el suero y los tejidos fetales que el IGF-I, pero el IGF-I está más estrechamente asociado con el crecimiento fetal en la mayoría de las especies ⁽²²⁾. Un estudio de metilación específica del gen *IGF1* en cordón umbilical muestra que una mayor metilación de la CpG-137 (la cual regula la expresión génica gracias a su localización en el promotor número 2 de *IGF1*) se asocia a menor longitud en el nacimiento en neonatos sanos. Concretamente, por cada incremento del 10% en su metilación disminuyó la longitud en el nacimiento en 0,23 desviaciones estándar ⁽²³⁾.

Genes improntados

El *IGF2* es un gen improntado, de expresión paterna, que se encuentra en el locus *H19-IGF2* (cromosoma 11) y está regulado por dos regiones de metilación diferencial: la *H19*-DMR y la *IGF2*-DMR, que regulan, respectivamente, la transcripción de *H19*

(precursor de micro-ARN) y del factor de crecimiento IGF-II (Figura 4). La expresión del alelo materno se silencia durante la vida fetal, por lo que existirá una restricción del crecimiento fetal si el alelo paterno, el único que es funcional, no se puede expresar. Se sabe que la hipometilación de la región *H19*-DMR de este locus constituyen la principal causa del síndrome de Silver-Russell ⁽²⁴⁾, mientras que la hipometilación de la región *IGF2*-DMR se asocia a menor peso en el nacimiento en niños de la población general ⁽²⁵⁾.

Entre los genes de impronta genética cabe destacar también el locus *DLK1-DIO3* (cromosoma 14). Este locus está regulado por dos regiones de metilación diferencial, una región llamada intragénica (IG-DMR), que está paternalmente metilada, y una región somática en el promotor de *MEG3* (*MEG3*-DMR). El dominio contiene tres genes expresados paternalmente (*DLK1*, *RTL1* y *DIO3*), que juegan un papel importante en el desarrollo y la función del feto y la placenta ⁽²⁶⁾ (Figura 5). Concretamente, *DLK1* (*PREF1*) es necesario para la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, *RTL1* (*PEG11*) es esencial para el mantenimiento de capilares fetales y *DIO3* es una desyodasa de hormonas tiroideas ⁽²⁷⁾. Alteraciones en este locus causan el síndrome de Temple ⁽²⁸⁾ y, en niños de la población general, la expresión y metilación de los genes *RTL1* y *DIO3* se asocia con menor peso y talla en el nacimiento ⁽²⁹⁾.

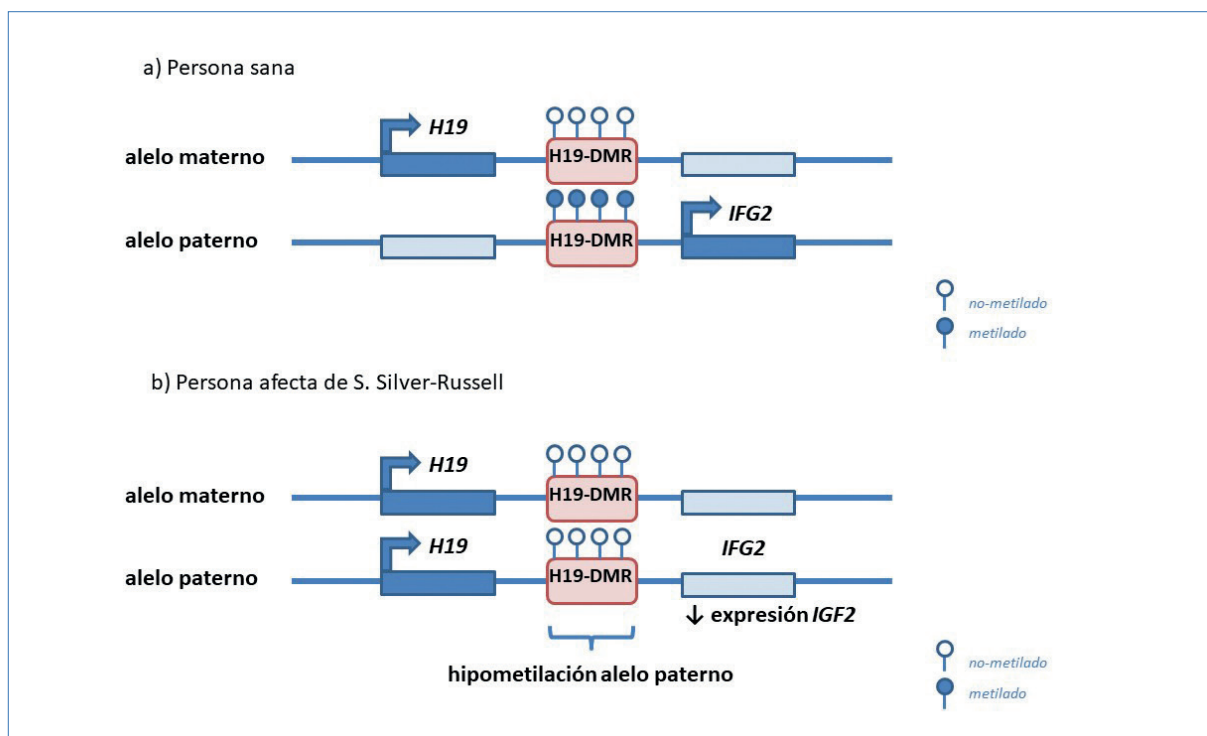


Figura 4. Mapa esquemático del locus *H19-IGF2* que muestra la regulación epigenética en una persona sana (a) y en una persona afectada de síndrome de Silver-Russell (b).

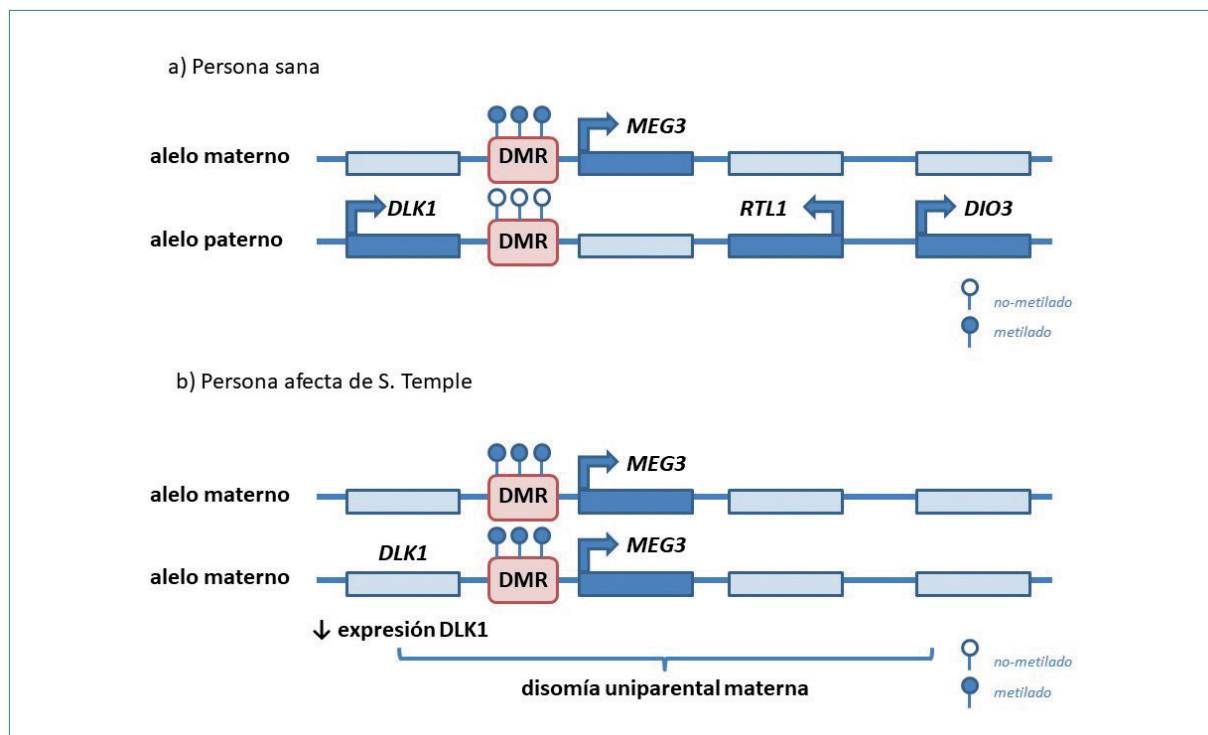


Figura 5. Mapa esquemático del locus *DLK1-DIO3* que muestra la regulación epigenética en una persona sana (a) y en una persona afectada de síndrome de Temple por disomía uniparental materna (b).

El locus *DLK1-DIO3* también se ha asociado con el crecimiento posnatal de la descendencia; concretamente, la metilación de *MEG3-DMR* se asocia con menor peso y talla durante el primer año de vida en niños de la población general ⁽²⁹⁾.

Estos resultados demuestran que la impronta genética no solo causa síndromes epigenéticos con talla baja (síndromes de Silver-Russel y Temple), sino que regula también el crecimiento en la población general. Se ha postulado también que la regulación epigenética en la población general puede estar modulada por distintos factores ambientales durante el embarazo, como los niveles de glucemia gestacional. A modo de ejemplo, 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 ⁽³⁰⁾. 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.

Finalmente, la impronta genética también puede mediar la relación entre las características de los padres y del niño. Un ejemplo sería el locus *C19MC* (cromosoma 19), que es exclusivo de primates y se expresa preferencialmente en la placenta. *C19MC* está implicado en la diferenciación y la migración

celular y hasta el momento no se ha asociado con ninguna patología humana ⁽³¹⁾. Un estudio reciente muestra que el tamaño corporal de la madre se asocia con el grado de metilación de *C19MC* en la placenta. A su vez, dicho grado de metilación se asocia con el tamaño corporal de la descendencia y la composición corporal a los 6 años de edad ⁽³²⁾. Estos resultados sugieren que la relación que existe entre las características de la madre y del niño se debe no solo a la genética clásica, sino también a factores epigenéticos, que incluyen la impronta genética.

Alteraciones epigenéticas y crecimiento en niños pequeños para la edad gestacional

Locus *H19-IGF2* y síndrome de Silver-Russell

El síndrome de Silver-Russell es un trastorno caracterizado por retraso del crecimiento pre- y posnatal. Otras características principales incluyen macrocefalia relativa al nacer, un aspecto facial típico (frente prominente, cara triangular), asimetría corporal y dificultades para la alimentación en la infancia ⁽³³⁾. La etiología molecular es variable, pero se cree que un 60% de los casos de síndrome de Silver-Russell se deben a una alteración epigenética. En la mayor parte de los casos (30-60%), se debe a una alteración de impronta genética del locus *H19-IGF2* (cro-

mosoma 11). Mientras que en una persona sana el *H19-DMR* del alelo paterno está metilado y permite la expresión del gen *IGF2*, en las personas con síndrome de Silver-Russell existe una pérdida de metilación del *H19-DMR* por un error de la maquinaria epigenética, que conlleva una disminución de la expresión de *IGF2* (Figura 4). La disminución de la expresión de *IGF2* causa el hipocrecimiento pre- y posnatal característico de este síndrome. En segundo lugar, en orden de frecuencia, hasta un 5-10% de los pacientes con síndrome de Silver-Russell presentan una disomía uniparental materna del cromosoma 7 que contiene el gen *GRB10* (descrito previamente). Se han descrito otras epimutaciones (alteraciones epigenéticas), como trastornos adicionales de impronta, variantes patógenas del número de copias y mutaciones que también pueden alterar la expresión de *IGF2* y causar síndrome de Silver-Russell ⁽³⁴⁾.

Locus *H19-IGF2* y niños pequeños para la edad gestacional

También se han descrito alteraciones epigenéticas en el locus *H19-IGF2* en niños PEG que no tienen síndrome de Silver-Russell. En un estudio reciente se compararon distintos trastornos de impronta genética en leucocitos de niños PEG con y sin síndrome de Silver-Russell y se observó que la hipometilación de *H19-DMR* también era prevalente en niños PEG sin síndrome de Silver-Russell ⁽³⁵⁾. En otro trabajo se estudió la metilación del *IGF2-DMR* en el cordón umbilical de niños PEG (sin síndrome de Silver-Russell) y en niños control, y se observó que la hipometilación de *IGF2-DMR* se asocia con mayor frecuencia a PEG ⁽³⁶⁾.

Locus *DLK1-DIO3* y síndrome de Temple

El síndrome de Temple se produce por alteraciones del locus *DLK1-DIO3* (cromosoma 14). Este síndrome se caracteriza principalmente por retraso del crecimiento pre- y posnatal, hipotonía muscular, dificultades de alimentación en la primera infancia, retraso cognitivo, obesidad truncal e inicio temprano de la pubertad. Estas características clínicas se superponen con las del síndrome de Prader-Willi y las del síndrome de Silver-Russell, por lo que se debe realizar un cribado del cromosoma 14q32 en pacientes con fenotipos de síndrome de Prader-Willi y síndrome de Silver-Russell después de la exclusión de las epimutaciones específicas.

Según las series descritas, el mecanismo principal del síndrome de Temple es una disomía uniparental materna del cromosoma 14, de tal manera que existen dos copias del alelo materno y ninguna copia del alelo paterno debido a un error en la disyunción

meiótica. En una persona sana, el *DLK1* se expresa del alelo paterno, mientras que en el síndrome de Temple causado por disomía uniparental materna, la maquinaria genética detecta los dos alelos maternos y los metila, lo cual conlleva a una disminución en la expresión de *DLK1*. Otras posibles causas de síndrome de Temple son una deleción o pérdida de metilación del locus ⁽³⁷⁾ (Figura 5).

Disomías uniparentales maternas y niños pequeños para la edad gestacional

Aparte de los trastornos de impronta genética explicados anteriormente, que están bien establecidos y asociados con cambios moleculares en loci específicos de la enfermedad, existen tres disomías uniparentales (UPD) maternas adicionales en los cromosomas 6 (UPD6 mat), 16 (UPD16 mat) y 20 (UPD20 mat) que se asocian también a hipocrecimiento pre- y posnatal ⁽³⁸⁾.

Hasta el momento se han notificado 13 casos de UPD6 materna que se han asociado con retraso de crecimiento intrauterino (54%) y talla baja (33%). Se ha postulado que la restricción del crecimiento en la UPD6 materna puede deberse a un trastorno de impronta genética relacionado con alteraciones de la expresión del gen *PLAGL1* ⁽³⁹⁾.

La UPD16 materna se ha descrito en 61 pacientes y asociado con retraso marcado de crecimiento intrauterino (77%). Muchos de los casos publicados están relacionados con mosaicismo de trisomía 16 en la placenta y se sugiere que el fenotipo podría estar influenciado por insuficiencia placentaria. El papel de los genes de impronta en el cromosoma 16 que contribuyen al fenotipo no está claro por el momento, pero se cree que el gen improntado *ZNF597* podría estar implicado en esta patología ⁽⁴⁰⁾.

La UPD20 materna se ha descrito en 15 pacientes y todos ellos tenían retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, y dificultades de alimentación que requerían alimentación por sonda nasogástrica en los primeros años de vida. El locus causal más prometedor en la región 20q es *GNAS*, el cual está improntado y causa diversas enfermedades humanas ⁽⁴¹⁾.

Recapitulación: alteraciones epigenéticas en niños pequeños para la edad gestacional

Aunque las alteraciones de impronta genética son más frecuentes en niños con síndrome de Silver-Russell, también aparecen descritas en los niños PEG que no cumplen los criterios diagnósticos del síndrome de Silver-Russell (45 y 21%, respectivamente). Además, existe un solapamiento en la expresión clínica de las epimutaciones que afectan a

la impronta genética. Una misma epimutación puede causar más de un síndrome conocido de impronta genética (síndrome de Silver-Russell, Temple, síndrome de Prader-Willi, UPD maternas) o simplemente un fenotipo PEG no sindrómico⁽³⁵⁾. Estas observaciones sugieren que en niños PEG que no cumplen criterios diagnósticos de síndromes conocidos de impronta genética se debería estudiar igualmente la posibilidad de que presenten una alteración en la impronta genética.

Basándonos en estos hallazgos, proponemos también que se deberían clasificar las alteraciones de la impronta genética según la epimutación y no según el fenotipo.

La [Tabla 1](#) resume los trastornos de la impronta genética que se ha descrito en niños PEG sindrómicos y no sindrómicos.

Aproximación diagnóstica (genética y epigenética) del niño pequeño para la edad gestacional con talla baja

Basándonos en la información comentada en esta revisión, presentamos una propuesta para un posi-

ble diagnóstico etiológico (genético o epigenético) de un niño PEG con talla baja ([Figura 6](#)):

1. Se recomienda, en primer lugar, buscar pistas de trastornos del crecimiento primarios o secundarios a partir del historial médico, el examen físico, el patrón de crecimiento, una edad ósea y un cribado analítico (hemograma, sodio, potasio, creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, tiroxina libre, tiotropina, celiacía, IGF-I, IGFBP-3) y gasometría (<3 años) para excluir enfermedades crónicas y alteraciones endocrinas.
2. A continuación, en las niñas PEG con talla baja se debería descartar siempre un posible síndrome de Turner, mediante cariotipo convencional o mediante *arrays* de polimorfismos de un solo nucleótido o de hibridación genómica comparativa, ya que un tercio de las niñas con síndrome de Turner son PEG en el nacimiento.
3. Si las pruebas anteriores son negativas, se debe considerar realizar pruebas genéticas adicionales mediante exomas dirigidos a genes relacionados con entidades clínicas que cursan con talla baja (Noonan, *NF1*, *SHOX*, *NPR2*, *IHH*, *ACAN*, *IGF1R*), puesto que muta-

Tabla 1. Trastornos de la impronta genética asociados con alteraciones del crecimiento pre- y posnatal que se han descrito en niños PEG sindrómicos y no sindrómicos.

Cromosoma	Alteración epigenética (epimutación)	Principal trastorno asociado	Incidencia/casos descritos	Características clínicas	Genes implicados
11 7	Hipometilación <i>H19</i> -DMR (50%) UPD7 mat (10%)	Síndrome de Silver-Russell	1/30.000-100.000	Retraso del crecimiento pre- y posnatal, macrocefalia relativa al nacer, frente prominente, asimetría corporal, problemas de alimentación	<i>IGF2</i> <i>GRB10</i>
14 14 14	UPD14 mat (78%) Hipometilación <i>DLK1-DIO3</i> (12%) Delección paterna <i>DLK1-DIO3</i> (10%)	Síndrome de Temple (ST14)	>50	Retraso del crecimiento pre- y posnatal, hipotonía, dificultades de alimentación en la infancia, retraso cognitivo, obesidad truncal, pubertad precoz	<i>DLK1</i>
6	UPD6 materna	UPD6 mat	13	Retraso del crecimiento pre- y posnatal	<i>PLAGL1?</i>
16	UPD16 materna	UPD16 mat	61	Retraso del crecimiento prenatal y alteración de la placenta	<i>ZNF597?</i>
20	UPD20 materna	UPD20 mat	15	Retraso del del crecimiento pre- y posnatal, dificultades importantes de alimentación en la infancia, clinodactilia	<i>GNAS?</i>

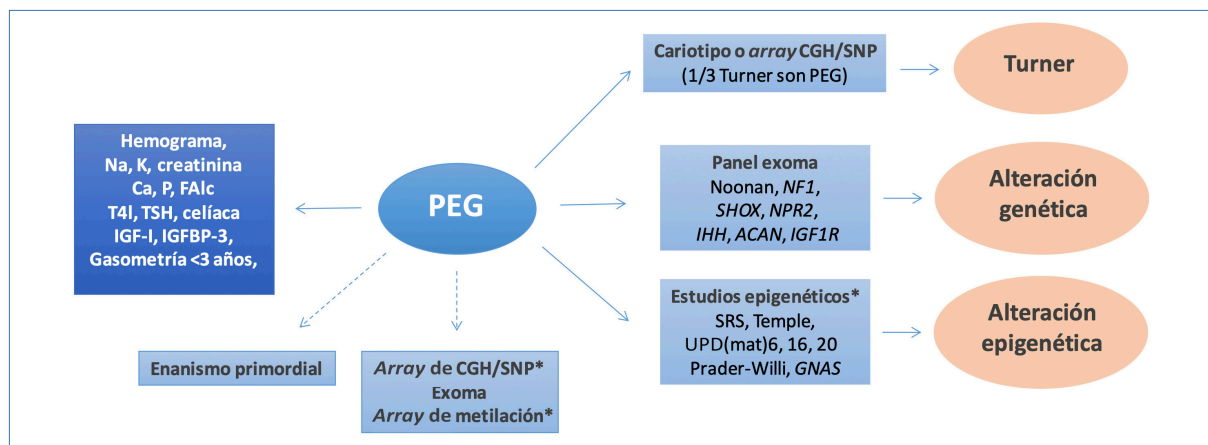


Figura 6. Diagrama propuesto para la evaluación etiológica del niño PEG con talla baja. (Adaptado de Finken MJJ, 2018). Se han marcado con asterisco los estudios orientados a detectar epimutaciones.

ciones en estos genes causan frecuentemente una restricción de crecimiento pre- y posnatal.

4. Si se descartan las alteraciones genéticas previas, se recomienda realizar estudios epigenéticos relativos a los síndromes explicados en esta revisión: síndrome de Silver-Russell, Temple, UPD6, UPD16, UPD20, síndrome de Prader-Willi y *locus GNAS*.
5. Si todos los estudios genéticos y epigenéticos son negativos, se podrían realizar estudios más amplios mediante *arrays* genéticos (preferiblemente de polimorfismos de un solo nucleótido, porque son capaces de detectar disomías uniparentales), exomas o *arrays* de metilación para detectar alteraciones genéticas o epigenéticas no detectadas en los estudios previos.
6. Finalmente, no debemos olvidar que nuestro paciente puede tener un enanismo primordial y será necesario solicitar estudios específicos.

Conceptos clave

1. Las alteraciones en la impronta genética no solo causan síndromes epigenéticos con talla baja (síndromes de Silver-Russell y de Temple, entre otros), sino que pueden condicionar también cambios en crecimiento pre y postnatal en niños de la población general.
2. Alteraciones epigenéticas en el *locus H19-IGF2* causan síndrome de Silver-Russell y se asocian con menor crecimiento prenatal en niños de la población general.
3. Alteraciones epigenéticas en el *locus DLK1-DIO3* causan síndrome de Temple y se asocian

con menor crecimiento pre- y posnatal en niños de la población general.

4. La relación que existe entre las características maternas y las del niño se deben no solo a la genética clásica, sino también a factores epigenéticos, que incluyen la impronta genética (metilación *C19MC*).
5. Existe un solapamiento en la expresión clínica de las epimutaciones que afectan a la impronta genética. Una misma epimutación puede causar más de un síndrome conocido de impronta genética (síndrome de Silver-Russell, Temple, síndrome de Prader-Willi y UPD maternas) o simplemente un fenotipo PEG no sindrómico.
6. Por tanto, en niños PEG que no cumplen criterios específicos de síndromes de impronta genética, se recomienda realizar igualmente estudios epigenéticos (síndrome de Silver-Russell, Temple, síndrome de Prader-Willi, UPD maternas y *locus GNAS*).
7. Proponemos, finalmente, que se deberían clasificar las alteraciones de la impronta genética sobre la base de la epimutación y no del fenotipo clínico.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 2007; 447: 425-432.
2. Mirkovic B, Chagraoui A, Gerardin P, Cohen D. Epigenetics and attention-deficit/hyperactivity disorder: New perspectives? *Front Psychiatry* 2020 17; 11: 579.
3. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003; 349: 2042-2054.
4. Weber M, Schubeler D. Genomic patterns of DNA methylation: targets and function of an epigenetic mark. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 273-280.
5. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6-21.
6. Kimura AP, Liebhaber SA, Cooke NE. Epigenetic modifications at the human growth hormone locus predict distinct roles for histone acetylation and methylation in placental gene activation. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 1018-1032.
7. Boyer LA, Plath K, Zeitlinger J, Brambrink T, Meideiros LA, Lee TI, et al. Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells. *Nature* 2006; 441: 349-353.
8. Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, Gough J, Frith MC, Maeda N, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science* 2005; 309: 1559-1563.
9. Koerner MV, Pauler FM, Huang R, Barlow DP. The function of non-coding RNAs in genomic imprinting. *Development* 2009; 136: 1771-1783.
10. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 21-32.
11. Godini F, Karami K, Fallahi H. Genome imprinting in stem cells: A mini-review. *Gene Expr Patterns* 2019; 34: 119063.
12. Ferguson-Smith AC, Moore T, Detmar J, Lewis A, Hemberger M, Jammes H, et al. Epigenetics and imprinting of the trophoblast—a workshop report. *Placenta* 2006; 27 (Suppl A): S122-126.
13. Monk D. Genomic imprinting in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213 (4 Suppl): S152-62.
14. Edwards CA, Ferguson-Smith AC. Mechanisms regulating imprinted genes in clusters. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 281-289.
15. Monk D, Arnaud P, Apostolidou S, Hills FA, Kelsey G, Stanier P, et al. Limited evolutionary conservation of imprinting in the human placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 6623-6628.
16. Mayer W, Niveleau A, Walter J, Fundele R, Haaf T. Demethylation of the zygotic paternal genome. *Nature* 2000; 403: 501-502.
17. Swales AK, Spears N. Genomic imprinting and reproduction. *Reproduction* 2005; 130: 389-399.
18. Nelissen EC, van Montfoort AP, Dumoulin JC, Evers JL. Epigenetics and the placenta. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 397-417.
19. 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; 5: 10.
20. Yu Y, Yoon SO, Poulogiannis G, Yang Q, Ma XM, Villén J, et al. Phosphoproteomic analysis identifies Grb10 as an mTORC1 substrate that negatively regulates insulin signaling. *Science* 2011; 332: 1322-1326.
21. Moore GE. What is the evidence for causal epigenetic influences on the Silver-Russell syndrome phenotype? *Epigenomics* 2011; 3: 529-31.
22. Fowden AL. The insulin-like growth factors and foeto-placental growth. *Placenta* 2003; 24: 803-812.
23. Le Stunff C, Castell AL, Todd N, Mille C, Belot MP, Frament N, et al. Fetal growth is associated with CpG methylation in the P2 promoter of the IGF1 gene. *Clin Epigenetics* 2018; 10: 57.
24. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, et al. Epimutation of the tel-

- omeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 1003-1007.
25. St-Pierre J, Hivert MF, Perron P, Poirier P, Guay SP, Brisson D, et al. IGF2 DNA methylation is a modulator of newborn's fetal growth and development. *Epigenetics* 2012; 7: 1125-1132.
 26. Lin SP, Coan P, da Rocha ST, Seitz H, Cavaille J, Teng PW, et al. Differential regulation of imprinting in the murine embryo and placenta by the Dlk1-Dio3 imprinting control region. *Development* 2007; 134: 417-426.
 27. da Rocha ST, Edwards CA, Ito M, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting at the mammalian Dlk1-Dio3 domain. *Trends Genet* 2008; 24: 306-316
 28. Martinez ME, Cox DF, Youth BP, Hernandez A. Genomic imprinting of DIO3, a candidate gene for the syndrome associated with human uniparental disomy of chromosome 14. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 1617-1621.
 29. Prats-Puig A, Carreras-Badosa G, Bassols J, Cavelier P, Magret A, Sabench C, et al. The placental imprinted DLK1-DIO3 domain: a new link to prenatal and postnatal growth in humans. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 350.e1-350.e13.
 30. 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: e0148399.
 31. Xie L, Mouillet JF, Chu T, Parks WT, Sadovsky E, Knöfler M, et al. C19MC microRNAs regulate the migration of human trophoblasts. *Endocrinology* 2014; 155: 4975-4985.
 32. Prats-Puig A, Xargay-Torrent S, Carreras-Badosa G, Mas-Parés B, Bassols J, Petry CJ, et al. Methylation of the C19MC microRNA locus in the placenta: association with maternal and childhood body size. *Int J Obes (Lond)* 2020; 44: 13-22.
 33. Takenouchi T, Awazu M, Eggermann T, Kosaki K. Adult phenotype of Russell-Silver syndrome: A molecular support for Barker-Brenner's theory. *Congenit Anom (Kyoto)* 2015; 55: 167-169.
 34. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliiek J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 105-124.
 35. Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara KI, Matsubara K, et al. Role of imprinting disorders in short children born SGA and Silver-Russell syndrome spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 802-813.
 36. Bouwland-Both MI, van Mil NH, Stolk L, Eilers PH, Verbiest MM, Heijmans BT, et al. DNA methylation of IGF2DMR and H19 is associated with fetal and infant growth: the generation R study. *PLoS One* 2013; 8: e81731.
 37. Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, et al. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clin Epigenetics* 2015; 7: 123.
 38. Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation, and implications. *Endocr Rev* 2018; 39: 851-894.
 39. Poke G, Doody M, Prado J, Gattas M. Segmental maternal UPD6 with prenatal growth restriction. *Mol Syndromol* 2013; 3: 270-273.
 40. Yong PJ, Marion SA, Barrett IJ, Kalousek DK, Robinson WP. Evidence for imprinting on chromosome 16: the effect of uniparental disomy on the outcome of mosaic trisomy 16 pregnancies. *Am J Med Genet* 2002; 112: 123-132.
 41. Mulchandani S, Bhoj EJ, Luo M, Powell-Hamilton N, Jenny K, Gripp KW, Elbracht M, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 20: a novel imprinting disorder of growth failure. *Genet Med* 2016; 18: 309-315.