

EPIGENETICA ȘI DETERMINISMUL BOLILOR NUTRIȚIONALE

*Dumitru MATEI^{1,2}, Nicolae CUCOS³, Adrian RESTIAN¹,
Laura CONDUR⁴, Alexandra Ana Maria STĂNESCU^{1,5},
Mihaela Adela IANCU^{1,5},*

¹Universitatea de Medicină și Farmacie
Carol Davila, București,

²Institutul Național pentru Sănătatea Mamei
și Copilului *Alessandrescu-Rusescu*, București,

³Universitatea *Bioterra*, București,

⁴Universitatea *Ovidius*, Constanța,

⁵cabinet medical individual

Prevenirea apariției bolilor, prevenția primară, se extinde – pe lângă conceptul de promovare a sănătății – și asupra perioadei prenatale, când au loc procesele de creștere și diferențiere, asociate cu o serie de posibile modificări epigenetice la nivelul fătului, cu răsunet asupra patologiei ulterioare a viitorului adult. Factorii de mediu, prin intermediul epigeneticii, pot predispuce la apariția unor boli nutriționale.

Mecanismele principale implicate sunt reprezentate de metilarea ADN, acetilarea și metilarea histonelor, remodelarea cromatinei și inactivarea ARNm. Uneori mecanismele epigenetice se întrepătrund cu cele genetice: se blochează anumite gene patogene sau determină hiperactivitatea unor gene normale, care sunt implicate astfel în apariția diferitelor boli [1].

Legătura stabilită între mamă și copil nu este numai una afectivă, comportamentul matern se reflectă și în sănătatea și dezvoltarea ulterioară a copilului, încă din perioada preconcepțională. Modificarea comportamentului alimentar prin creșterea consumului de glucide, prin alimentație hipercalorică, sedentarismul, fumatul sau expunerea la diferite noxe a viitoarei mame determină apariția obezității și a diferitelor tulburări metabolice nu doar la mamă, dar și la viitorii copii [2]. Greutatea părinților în momentul concepției, precum și existența unor boli cronice ca, de exemplu, diabetul zaharat de tip II, obezitatea, dislipidemia sau maladiile cardiovasculare în antecedentele eredocolaterale ale părinților

condiționează patologia nutrițională a viitorului copil. Dacă expunerea la diferiți factori de risc are loc în anumite perioade ale evoluției, denumite „ferestre epigenetice”, efectele asupra fenotipului se vor manifesta la viitorul copil în diferite etape ale vieții.

Influența timpurie a epigeneticii determină starea de sănătate sau de boală a individului și a urmașilor lui [3]. În primele 20 de zile are loc prima fereastră epigenetică – expresia specifică, aleatoare a genelor de la cei doi genitori – genomic imprinting, cu efect asupra dezvoltării fetale, determinând apariția tulburărilor neurologice, de dezvoltare sau metabolice. Al doilea moment important al modificărilor epigenetice este în perioada intrauterină, sub acțiunea elementelor lichidului amniotic (toxice, matala grele). Pe lângă această perioadă sensibilă, numită „perioada primelor 1000 de zile din momentul concepției”, se mai descriu ferestre epigenetice la pubertate sau menopauză.

Fiecare boală cronică are propria ei fereastră epigenetică. În timpul perioadei de adult, factorii de risc acționează pe gene sensibilizate anterior de factorii epigenetici implicați în primele ferestre epigenetice. Mecanismele epigenetice au anumite limite, nevoi și sensibilități în diferite etape ale vieții [4].

Există tot mai multe dovezi că obezitatea și bolile metabolice care apar mai târziu au ca punct de plecare o primă expunere la nutrimente inadecvate înainte de naștere sau în copilăria timpurie. În perioada intrauterină, o alimentație inadecvată predispuce la nașterea unor copii cu risc crescut de a dezvolta obezitate, ca urmare a activării genelor obezității sub acțiunea factorilor epigenetici încă din perioada de dezvoltare intrauterină [2]. Studiile pe animale au arătat transmiterea transgenerațională a acestor modificări epigenetice, determinate de expunerea inadecvată la anumite nutrimente [5].

În scopul evaluării clinice a acestor influențe, am monitorizat 78 de copii cu exces ponderal (39 fete, 39 băieți), analizând antecedentele eredocolaterale comparativ cu un lot de 78 de copii normoponderali, aflați în evidențele cabinetului de medicină de familie în perioada 2013-2015. Vârsta medie a întregului lot a fost de 11,6±04 ani (6–18 ani), în lotul copiilor cu exces ponderal vârsta medie a fost de 12,6±03 ani versus 11,6±03 ani în lotul celor normoponderali. S-a constatat ca prezența în antecedentele eredocolaterale a obezității reprezintă un factor de risc pentru apariția obezității în copilărie, corelându-se pozitiv cu IMC (risc estimat de 1,26 (95% CI 0,9-1,7), precum și prezența diabetului zaharat de tip II în antecedentele eredocolaterale crește riscul apariției obezității la copii (riscul estimat 2,16 (95% CI 1,7-2,7).

Toate aceste modificări au un grad de reversibilitate, astfel încât, dacă se intervine pe o anumită perioadă de timp prin revenirea la o alimentație echilibrată, factorii epigenetici vor acționa prin inactivarea genelor ce predispun la obezitate, efectul fiind revenirea la normal a greutății urmașilor.

Dieta hiperlipidică determină hipermetilarea ADN-ului la nivelul genelor ce controlează activitatea celulelor adipoase și a țesutului muscular, determinând apariția obezității. O dietă hipolipidică la pacienții obezi determină hipometilarea ADN-ului la nivelul aceluiași gene, având drept efect scăderea ponderală. Prin urmare, alimentația dezechilibrată și obezitatea genitorilor pot predispuce la obezitatea viitorilor descendenți, încă din faza de concepție.

Bibliografie

1. A. Restian. *Epigenetica clinică*. În: Practica medicală, vol. 11, nr. 4(48), decembrie 2016.
2. Yong Li, Pablo G., Lubo Z., *Fetal Stress and Programming of Hypoxic/Ischemic-Sensitive Phenotype in the Neonatal Brain: Mechanisms and Possible Interventions*. In: Neurobiol., 2012.
3. Ly L., Chan D., Trasler J.M. *Developmental windows of susceptibility for epigenetic inheritance through the male germline*. In: Cell. and Develop. Biology, 2015.
4. A. Restian. *Sănătatea ca rezultat al unor procese de reglare*. În: Practica medicală, vol. 12, nr. 4(53), decembrie 2017.
5. S. van Dick et al. *Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease*. In: Clinical Epigenetics, 2015, jul.