

# ARTÍCULO DE REVISIÓN REVIEW PAPER

1. La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela
2. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela
  - a. Doctora en Ciencias Médicas, Docente de Facultad de Medicina
  - b. Médico especialista, Adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia

**Reconocimiento de autoría:** todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando

**Financiamiento:** Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio,

**Conflicto de intereses:** Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

**Recibido:** 19 junio 2019

**Aceptado:** 30 agosto 2019

**Publicación online:** 5 febrero 2020

**Correspondencia:**

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona"  
Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 58162605233.

✉ sippenbauch@gmail.com

**Citar como:** Mejja-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Reyna-Villasmil E. Programación fetal y modificaciones epigenéticas relacionadas al folato. Rev Peru Ginecol Obstet. 2020;66(1):41-46. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2230>

## Programación fetal y modificaciones epigenéticas relacionadas al folato Fetal programming and epigenetic modifications caused by folate

Jorly Mejja-Montilla<sup>1,a</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1,a</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2,b</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2230>

### ABSTRACT

Fetal life is characterized by the ability to respond to environmental factors. Nutrition is the most important environmental factor influencing development processes by regulating epigenetic mechanisms. Identifying the role of dietary factors that modulate and remodel the fetal epigenome during development, including the methyl-group donors, is of great importance. Epigenetics studies inherited changes in gene expression not related to modifications in the DNA sequence. Folate metabolism regulates the supply of methyl groups; therefore, eating disorders may influence regulation of epigenetic mechanisms. The crucial role of folate in cell division and homocysteine conversion has been conclusively demonstrated. Because epigenetic processes are one of the pathways in fetal programming, abnormal folate delivery may lead to fetal abnormalities and risk of chronic diseases in adulthood. The objective of this review is to establish the association between fetal programming and epigenetic modifications caused by folate.

**Key words:** Fetal programming, Epigenetics, Folate.

### RESUMEN

La vida fetal se caracteriza por su capacidad para responder a factores ambientales. La nutrición es el factor ambiental más importante que influye en los procesos de desarrollo a través de la regulación de los mecanismos epigenéticos. La identificación del papel de los factores dietéticos que modulan y remodelan el epigenoma fetal durante el desarrollo, incluidos donantes del grupo metilo, es de gran importancia. La epigenética estudia aquellos cambios heredados en la expresión genética que no están relacionados con las modificaciones en la secuencia de ADN. El metabolismo del folato regula el suministro de grupos metilo; por lo tanto, los trastornos alimentarios pueden influir en la regulación de los mecanismos epigenéticos. El papel crucial del folato en la división celular, así como en la conversión de homocisteína, ha sido demostrado en forma concluyente. Debido a que los procesos epigenéticos son una de las vías del proceso de programación fetal, el suministro anormal de folato puede producir anomalías fetales y mayor riesgo de enfermedades crónicas en la vida adulta. El objetivo de la revisión fue establecer la asociación entre la programación fetal y las modificaciones epigenéticas causadas por el folato.

**Palabras clave.** Programación fetal, Epigenética, Folato.



## INTRODUCCIÓN

La epigenética estudia los cambios heredados de la expresión génica que no son productos por cambios directos en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN). Por lo tanto, se ocupa de la herencia bajo la influencia de factores ambientales<sup>(1)</sup>. Los procesos epigenéticos no están relacionados con las mutaciones.

Los mecanismos epigenéticos incluyen metilación y modificación postraduccional de histonas. La metilación del ADN consiste en la unión covalente de residuos de metilo a la citosina dentro de las zonas CpG (regiones con gran concentración de pares de citosina y guanina que están enlazados por un fosfato), en la región 5' del gen seleccionado. Esta es catalizada por el ADN metiltransferasa. El aumento de la metilación limita el acceso de factores de transcripción al ADN, reduciendo la expresión y silenciando la función del gen<sup>(1)</sup>. Los procesos de modificación de histonas incluyen metilación, acetilación, fosforilación, ubicuidad y conjugación con moléculas que afectan la estructura y conformación de la cromatina.

La metilación y acetilación de histonas alteran la estructura de la cromatina y aumentan la disponibilidad de factores de transcripción. La desacetilación y desmetilación conducen a concentración de la cromatina y cese de la expresión génica. Esta regulación afecta los cambios en la expresión génica, concentraciones de ácido ribonucleico (ARN) mensajero y proteínas<sup>(2)</sup>. Estos procesos determinan discrepancias en la maduración-diferenciación de células y tejidos. La expresión génica y la actividad de las proteínas se diversifican, afectando la formación del fenotipo individual. La regulación epigenética determina diferencias interindividuales en la población. Además, los procesos epigenéticos son importantes en la patogénesis de las enfermedades multifactoriales, donde la participación de factores genéticos, ambientales y epigenéticos intervienen en los cambios<sup>(3)</sup>. El objetivo de la revisión fue establecer la asociación entre la programación fetal y modificaciones epigenéticas causadas por el folato.

## METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Entre enero y mayo de 2019 se examinaron bases de datos electrónicas de literatura científica biomédica (UP To DATE, OVIDSP, ScienceDirect,

SciELO y PUBMED) para investigar los artículos elegibles en los últimos 10 años (2009 a 2019), con los términos de búsqueda siguientes: "programación fetal", "epigenética", "folato", "metabolismo" y "polimorfismos". Se incluyeron artículos en inglés y español de estudios realizados en humanos, animales y cultivos celulares. Se realizó un análisis con posterior resumen de los aspectos de programación fetal, polimorfismos y modificaciones epigenéticas relacionados con el metabolismo del folato.

## PROGRAMACIÓN FETAL

Durante las últimas dos décadas, diferentes estudios han demostrado la relación entre factores ambientales presentes durante embarazo y el riesgo de enfermedades en la descendencia<sup>(4)</sup>. Se han identificado factores nocivos que afectan al feto: malnutrición materna, estrés, hipoxia, exposición a corticosteroides, productos químicos, tabaco, alcohol y algunos fármacos. La exposición materna a factores ambientales induce cambios epigenéticos en la descendencia, a menudo asociados a cambios fenotípicos. Los mecanismos protectores permiten la adaptación fetal a las condiciones intrauterinas y condicionan cambios, a veces desfavorables, en el epigenoma<sup>(5)</sup>. Estas anomalías interfieren con el desarrollo fetal y se manifiestan en la edad adulta como enfermedades crónicas<sup>(4,6)</sup>. En el proceso de programación intrauterina, las alteraciones pueden incluir cambio de función de los tejidos (cambios permanentes en procesos hormonales y celulares).

Otro aspecto de la programación intrauterina son cambios orgánicos estructurales. Uno de los mecanismos de adaptación fetal es la reducción del número de nefronas en respuesta a la desnutrición materna. Esto provoca aumento en el riesgo de hipertensión en la edad adulta<sup>(7)</sup>. Otros ejemplos son la reducción del peso de hepatocitos, del músculo esquelético, elastina en paredes vasculares y cardiomiocitos<sup>(8-10)</sup>. Los mecanismos que afectan el desarrollo embrionario-fetal no se les conoce completamente. Existen evidencias del importante papel de los cambios epigenéticos en las ventanas de desarrollo críticas, cuando el embrión es sensible al impacto de factores ambientales. Además, los cambios epigenéticos pueden ser heredados por generaciones futuras<sup>(11)</sup>.



## POLIMORFISMOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO DEL FOLATO

Los polimorfismos de los genes de las enzimas del ciclo del folato influyen en la transformación de folato, manteniendo el nivel correcto del índice S-adenosil metionina (SAM) / S-adenosil L-homocisteína (SAH), metilación genómica general y celular. Algunos polimorfismos están relacionados con entidades patológicas.

La enzima clave del metabolismo del folato es la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que cataliza la conversión 5,10- metilentetrahidrofolato (MTHF) a 5-MTHF y afecta la remetilación de homocisteína a metionina, concentración de SAM y otros procesos de metilación. El polimorfismo más importante es 677C>A, que modifica la conversión de citosina a timina en la posición 677 del exón 4 en el gen MTHFR, provocando el reemplazo de la secuencia de aminoácidos en el dominio catalítico A222V, que afecta directamente la actividad enzimática<sup>(12)</sup>. La actividad de la enzima disminuye en 70% y se observa, en presencia del genotipo 677TT, que causa hiperhomocisteinemia leve. Una situación especial es aquellos casos en que también existe deficiencia de folatos. A bajas concentraciones séricas y en los glóbulos rojos, se observan concentraciones más elevadas de homocisteína en los portadores del polimorfismo 677C>T MTHFR<sup>(13)</sup>. La presencia de este genotipo se relaciona con concentraciones mayores de 5,10-MTHF e intensificación preferente hacia la síntesis de ADN, en lugar de remetilación de homocisteína<sup>(14)</sup>.

Otra variante es el polimorfismo MTHFR 1298A>C, que consiste en la conversión de adenina a citosina en el ADN y cambio en el dominio regulador de la enzima. Este cambio no afecta la concentración sérica de homocisteína, mientras que esta variante está estrechamente relacionada con el polimorfismo MTHFR 677T>C<sup>(15)</sup>.

La enzima metilenotetrahidrofolato deshidrogenasa (MTHFD) tiene un papel importante en la transformación del folato, ya que tiene actividad de sintetasa, ciclohidrolasa en el segmento C-terminal y deshidrogenasa N-terminal. El polimorfismo 1958G>A afecta la conversión de guanina a adenina, resultando en la conversión de glutamina en arginina en la posición 653 (R653Q). La variante termolábil de la enzima condicionada por el alelo mutante 1958A redu-

ce la actividad enzimática en 25%. En los humanos, la presencia del alelo 1958A no afecta las concentraciones de homocisteína ni de folato sérico y eritrocitario. Sin embargo, varios estudios indican que las mujeres portadoras tienen mayor riesgo de fetos con defectos del tubo neural y cardíacos congénitos, desprendimiento prematuro de placenta y aborto en el segundo trimestre<sup>(15,16)</sup>.

Otra enzima importante del metabolismo del folato es la metionina sintasa que depende de la vitamina B12 y participa en la remetilación de homocisteína a metionina dependiente de 5-MTHF. Su actividad es importante para mantener la concentración de SAM, reacciones de transmetilación y evitar la acumulación de homocisteína. El polimorfismo 2756A>G, que afecta la metilación y activación de la vitamina B12 como cofactor, se asocia a disminución de las concentraciones de homocisteína, trastornos de la metilación en cáncer de mama, colon y pulmón. Los hijos de portadoras de este polimorfismo tienen mayor riesgo de espina bífida, paladar hendido y síndrome de Down<sup>(17,18)</sup>.

## MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS DEL METABOLISMO DEL FOLATO

Los vegetales son fundamentales para la salud y desarrollo humano. El metabolismo del folato está formado por un grupo complejo de reacciones oxido-reductoras para la síntesis de purinas y pirimidinas, aminoácidos, metilación y concentraciones adecuadas de homocisteína. Este es el proceso principal de suministro de grupos metilo, importante para las modificaciones epigenéticas, por lo que los trastornos alimentarios pueden afectar los mecanismos epigenéticos y epigenómicos<sup>(19)</sup>. Debido a que la modulación epigenética es un proceso elemental de la programación intrauterina, es obvio que el consumo anormal de folatos tiene efectos sobre las alteraciones de la programación fetal y mayor probabilidad de trastornos tanto fetales como en la edad adulta. Por lo tanto, el metabolismo del folato es clave en la programación fetal<sup>(20,21)</sup>.

El consumo adecuado de folatos es importante para corregir el proceso de metilación en la huella genética. Después de la fecundación se produce desmetilación seguida de remetilación de todo el genoma en el blastocito, llevando a reprogramación e inactivación de los genes de



uno de los cromosomas X. El tiempo siguiente a la implantación se produce rápido crecimiento y desarrollo, lo cual se relaciona con remetilación selectiva de genes claves en células embrionarias y extraembrionarias. Todos los procesos fetales son de preparación para la supervivencia. Estas reacciones son particularmente sensibles a la alteración de la metilación<sup>(2,4)</sup>.

Las alteraciones en el aporte de nutrientes y vitaminas, compuestos clave para varios ciclos celulares, ocupan un lugar importante en la modulación epigenética. Las deficiencias alimentarias específicas de las vías metabólicas de metilación pueden afectar la metilación del ADN y la modificación de las histonas. Estos compuestos son principalmente aminoácidos, como lisina, que es el principal precursor de la SAM, principal donante de grupos metilo en las reacciones de transmetilación. Las deficiencias de vitaminas B2, B6, B12, ácido fólico, biotina, colina / betaína y elementos específicos (magnesio, zinc) también afectan indirectamente el ciclo completo de la biosíntesis de nucleótidos<sup>(14)</sup>.

Otro aspecto importante en el metabolismo del folato es mantener la homeostasis intracelular de metionina-homocisteína y SAM. El proceso de transformación de folatos regula las concentraciones de SAM y afecta directamente los procesos de metilación de ADN y ARN. Además, el SAM proporciona grupos metilo para las reacciones de transmetilación. Estas reacciones son de gran importancia para mantener el nivel adecuado de SAH. La concentración de SAH aumenta en proporción a la concentración de homocisteína, lo que provoca inhibición de la remetilación a metionina. También se une directamente a la enzima metiltransferasa e inhibe su actividad<sup>(20)</sup>.

Existe evidencia que el metabolismo de los grupos funcionales de carbono es sensible a la deficiencia de vitaminas B. La vitamina B12 es un cofactor de la metionina sintasa (MTR), involucrada en la reacción de remetilación de homocisteína a metionina. Se estima que cerca de 38% de la población adulta tiene deficiencia de vitamina B12. Esta deficiencia combinada con la de folato causa disminución de la síntesis de purina y timidina, aumento en la concentración de homocisteína - SAH y disminución en la síntesis de SAM. Estos trastornos reducen la síntesis y causan pérdida de estabilidad del ADN<sup>(20)</sup>.

El marcador del potencial de metilación celular es el índice SAM/SAH. Los cambios en el índice afectan la actividad celular del ADN e histonas metiltransferasas<sup>(22)</sup>. También se utiliza para evaluar los procesos del metabolismo del folato intracelular. La reducción del índice sugiere una capacidad celular alterada para realizar las reacciones de transmetilación, las cuales desempeñan un papel clave en la modulación de los mecanismos epigenéticos y epigenómicos. Las diferentes regiones del ADN muestran sensibilidad diferente al potencial de la metilación<sup>(14)</sup>. Los trastornos del metabolismo del folato causan alteraciones de las reacciones de metilación celular<sup>(22,23)</sup>. Sin embargo, estudios experimentales con animales demostraron que la administración oral de ácido fólico o 5-MTHF durante 8 semanas mejoró la metilación del ADN y la expresión génica<sup>(24)</sup>.

La relación entre deficiencia de nutrientes de la dieta, incluidos folatos, y riesgo de enfermedades crónicas, se ha demostrado tanto en estudios animales experimentales como en humanos. La deficiencia de folato en la dieta afecta la expresión de los genes. La dieta deficiente en colina y metionina en ratones se asocia con mayor expresión de los genes Igf2 - H19 y disminución en la modificación de histonas en células prostáticas. Estos cambios se revierten con dieta que proporciona la concentración correcta de nutrientes<sup>(25)</sup>. La deficiencia de folato y vitamina B12 en roedores causa hiperhomocisteinemia e hipometilación del ADN<sup>(26)</sup>.

Estudios animales mostraron la importancia del estado nutricional de las hembras en la resultante obstétrica, en las que observaron trastornos fenotípicos y obesidad, así como también el cambio de color de la piel en los descendientes<sup>(27)</sup>. Los cambios en el color de la piel se relacionan con la metilación de loci específicos de ADN. Los cambios en los mecanismos epigenéticos inducidos por la dieta en mujeres embarazadas pasan a las siguientes generaciones<sup>(11)</sup>. Las deficiencias en la dieta durante el embarazo tienen efecto sobre el metabolismo del folato, especialmente en la metilación del ADN, cuyo patrón se forma en el período fetal<sup>(28)</sup>. La deficiencia intrauterina de folato se asocia con mayor riesgo de defectos del tubo neural, muerte intrauterina y parto pretérmino<sup>(29,30)</sup>.



Los trastornos de los procesos epigenéticos por deficiencia de folatos y vitaminas del grupo B son importantes para el desarrollo y funciones del sistema nervioso. Estos trastornos pueden estar relacionados con esquizofrenia, demencia, trastornos de las funciones cognitivas, aprendizaje y comportamiento, afectando el desarrollo intelectual y la comunicación<sup>(31)</sup>. Resultados de estudios poblacionales mostraron que los trastornos relacionados con deficiencia de folato y vitamina B12 se asocian con procesos epigenéticos en el desarrollo de algunos tipos de cáncer<sup>(32)</sup>. Igualmente, se relacionan con riesgo de insulinoresistencia, diabetes y obesidad<sup>(23)</sup>. La deficiencia de folato también se asocia con hipertensión, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas<sup>(33,34)</sup>. La hipometilación del ADN se relaciona con aumento de la concentración de homocisteína y autismo<sup>(35)</sup>. A su vez, el peso bajo al nacer se correlaciona con obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta<sup>(36)</sup>. El fenotipo posnatal en humanos parece estar regulado por cambios epigenéticos asociados al metabolismo del folato durante el embarazo.

Todos estos son ejemplos de enfermedades complejas asociadas con interacciones adversas gen-ambiente. El ácido fólico, 5-MTHF y folatos naturales se encuentran entre los moduladores más importantes de los procesos epigenéticos, necesarios para el funcionamiento de varias reacciones de metilación, síntesis de purinas - pirimidinas y estabilidad cromosómica. La suplementación adecuada de folato evita complicaciones del embarazo y enfermedades crónicas en la edad adulta<sup>(33-36)</sup>.

## CONCLUSIONES

Los procesos de herencia genómica no explican el proceso de programación intrauterina y su impacto en la aparición de enfermedades crónicas. La epigenética puede explicar los efectos del medio ambiente en la expresión génica. En comparación con los cambios genéticos del ADN, los cambios epigenéticos son más heterogéneos, dinámicos y están afectados por factores ambientales, entre ellos los relacionados al folato y su metabolismo. Estas deficiencias nutricionales tienen impacto en los procesos epigenéticos y la programación metabólica durante los períodos sensibles durante el periodo prenatal. La comprensión de todos los cambios

epigenéticos es fundamental para reducir el riesgo de complicaciones perinatales y de enfermedades crónicas en la edad adulta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monk D, Mackay DJG, Eggermann T, Maher ER, Riccio A. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet.* 2019;20(4):235-48. doi: 10.1038/s41576-018-0092-0.
2. Morris BJ, Willcox BJ, Donlon TA. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(7):1718-44. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.08.039.
3. Sferruzzi-Perri AN, Camm EJ. The programming power of the placenta. *Front Physiol.* 2016;7:33. doi: 10.3389/fphys.2016.00033.
4. Hsu CN, Tain YL. The good, the bad, and the ugly of pregnancy nutrients and developmental programming of adult disease. *Nutrients.* 2019;11(4). pii: E894. doi: 10.3390/nu11040894.
5. Lesseur C, Chen J. Adverse maternal metabolic intrauterine environment and placental epigenetics: implications for fetal metabolic programming. *Curr Environ Health Rep.* 2018;5(4):531-43. doi: 10.1007/s40572-018-0217-9.
6. Connor KL, Vickers MH, Beltrand J, Meaney MJ, Sloboda DM. Nature, nurture or nutrition? Impact of maternal nutrition on maternal care, offspring development and reproductive function. *J Physiol.* 2012;590(9):2167-80. doi: 10.1113/jphysiol.2011.223305.
7. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(6):898-910. doi: 10.1681/ASN.2009121248.
8. Rozance PJ, Zastoupil L, Wesolowski SR, Goldstrohm DA, Strahan B, Cree-Green M, et al. Skeletal muscle protein accretion rates and hindlimb growth are reduced in late gestation intrauterine growth-restricted fetal sheep. *J Physiol.* 2018;596(1):67-82. doi: 10.1113/JP275230.
9. Barker DJ, Thornburg KL, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The prenatal origins of lung cancer. II. The placenta. *Am J Hum Biol.* 2010;22(4):512-6. doi: 10.1002/ajhb.21041.
10. Jonker SS, Davis L, Soman D, Belcik JT, Davidson BP, Atkinson TM, et al. Functional adaptations of the coronary microcirculation to anaemia in fetal sheep. *J Physiol.* 2016;594(21):6165-74. doi: 10.1113/JP272696.
11. Martorell R, Zongrone A. Intergenerational influences on child growth and undernutrition. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26:302-14. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01298.x.
12. Iqbal MP, Frossard PM. Methylene tetrahydrofolate reductase gene and coronary artery disease. *J Pak Med Assoc.* 2003;53(1):33-6.
13. Bueno O, Molloy AM, Fernandez-Ballart JD, García-Minguiján CJ, Ceruelo S, Ríos L, et al. Common polymorphisms that affect folate transport or metabolism modify the effect of the MTHFR 677C > T polymorphism on folate status. *J Nutr.* 2016;146(1):1-8. doi: 10.3945/jn.115.223685.
14. Misselbeck K, Marchetti L, Field MS, Scotti M, Priami C, Stover PJ. A hybrid stochastic model of folate-mediated one-carbon





- metabolism: Effect of the common C677T MTHFR variant on de novo thymidylate biosynthesis. *Sci Rep.* 2017;7(1):797. doi: 10.1038/s41598-017-00854-w.
15. Jiang J, Zhang Y, Wei L, Sun Z, Liu Z. Association between MTHFD1 G1958A polymorphism and neural tube defects susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e101169. doi: 10.1371/journal.pone.0101169.
  16. Christensen KE, Bahous RH, Hou W, Deng L, Malysheva OV, Arning E, et al. Low dietary folate interacts with MTHFD1 synthetase deficiency in mice, a model for the R653Q variant, to increase incidence of developmental delays and defects. *J Nutr.* 2018;148(4):501-9. doi: 10.1093/jn/nxy013.
  17. Zhang J, Dai XL, Liu GC, Wang J, Ren XY, Jin MH, et al. An infra-frame trinucleotide deletion in MTRR exon 1 is associated with the risk of spina bifida. *Neuromolecular Med.* 2017;19(2-3):387-94. doi: 10.1007/s12017-017-8452-z.
  18. Chorna LB, Akopian HR, Makukh HV, Fedoryk IM. Allelic polymorphism of MTHFR, MTR and MTRR genes in patients with cleft lip and/or palate and their mothers. *Tsitol Genet.* 2011;45(3):51-6.
  19. Sutton EF, Gilmore LA, Dunger DB, Heijmans BT, Hivert MF, Ling C, et al. Developmental programming: State-of-the-science and future directions-Summary from a Pennington Biomedical symposium. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(5):1018-26. doi: 10.1002/oby.21487.
  20. Guéant JL, Namour F, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL. Folate and fetal programming: a play in epigenomics? *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(6):279-89. doi: 10.1016/j.tem.2013.01.010.
  21. Guéant JL, Elakoum R, Ziegler O, Coelho D, Feigerlova E, Daval JL, et al. Nutritional models of foetal programming and nutritional and epigenomic dysregulations of fatty acid metabolism in the liver and heart. *Pflugers Arch.* 2014;466(5):833-50. doi: 10.1007/s00424-013-1339-4.
  22. Ding YX, Cui H. Integrated analysis of genome-wide DNA methylation and gene expression data provide a regulatory network in intrauterine growth restriction. *Life Sci.* 2017;179:60-5. doi: 10.1016/j.lfs.2017.04.020.
  23. Metges CC, Görs S, Lang IS, Hammon HM, Brüssow KP, Weitzel JM, et al. Low and high dietary protein:carbohydrate ratios during pregnancy affect materno-fetal glucose metabolism in pigs. *J Nutr.* 2014;144(2):155-63. doi: 10.3945/jn.113.182691.
  24. Burdge GC, Slater-Jefferies J, Torrens C, Phillips ES, Hanson MA, Lillycrop KA. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr.* 2007;97(3):435-9.
  25. Gonzalez-Rodriguez P, Cantu J, O'Neil D, Seferovic MD, Goodspeed DM, Suter MA, et al. Alterations in expression of imprinted genes from the H19/IGF2 loci in a multigenerational model of intrauterine growth restriction (IUGR). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):625.e11-625.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.194.
  26. Hirsch S, Ronco AM, Pinardi G, Montequin MJ, Leiva L, de la Maza MP, et al. Lack of effect of diet-induced hypomethylation on endothelium-dependent relaxation in rats. *Clin Nutr.* 2008;27(6):895-9. doi: 10.1016/j.clnu.2008.08.010.
  27. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359(1):61-73. doi: 10.1056/NEJMra0708473.
  28. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, Yu M. DNA methylation: the pivotal interaction between early-life nutrition and glucose metabolism in later life. *Br J Nutr.* 2014;112(11):1850-7. doi: 10.1017/S0007114514002827.
  29. Price EM, Peñaherrera MS, Portales-Casamar E, Pavlidis P, Van Allen MI, McFadden DE, et al. Profiling placental and fetal DNA methylation in human neural tube defects. *Epigenetics Chromatin.* 2016;9:6. doi: 10.1186/s13072-016-0054-8.
  30. Castaño E, Caviedes L, Hirsch S, Llanos M, Iñiguez G, Ronco AM. Folate transporters in placentas from preterm newborns and their relation to cord blood folate and vitamin B12 levels. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170389. doi: 10.1371/journal.pone.0170389.
  31. Franke K, Gaser C, Roseboom TJ, Schwab M, de Rooij SR. Premature brain aging in humans exposed to maternal nutrient restriction during early gestation. *Neuroimage.* 2018;173:460-71. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.10.047.
  32. Kerr MA, Livingstone B, Bates CJ, Bradbury I, Scott JM, Ward M, et al. Folate, related B vitamins, and homocysteine in childhood and adolescence: potential implications for disease risk in later life. *Pediatrics.* 2009;123(2):627-35. doi: 10.1542/peds.2008-1049.
  33. Tannorella P, Stoccoro A, Tognoni G, Petrozzi L, Salluzzo MG, Ragalmuto A, et al. Methylation analysis of multiple genes in blood DNA of Alzheimer's disease and healthy individuals. *Neurosci Lett.* 2015;600:143-7. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.009.
  34. Ma F, Wu T, Zhao J, Ji L, Song A, Zhang M, et al. Plasma homocysteine and serum folate and vitamin B12 levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A case-control study. *Nutrients.* 2017;9(7). pii: E725. doi: 10.3390/nu9070725.
  35. Behnia F, Paret SE, Kechichian T, Yin H, Dutta EH, Saade GR, et al. Fetal DNA methylation of autism spectrum disorders candidate genes: association with spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):533.e11-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.011.
  36. Chavey A, Ah Kioon MD, Bailbé D, Movassat J, Portha B. Maternal diabetes, programming of beta-cell disorders and intergenerational risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2014;40(5):323-30. doi: 10.1016/j.diabet.2014.02.003.