

## Artículo de Revisión

# Epigenética en Cardiología Pediátrica

## Epigenetics in Pediatric Cardiology

Sandra E Romero, Sofía G Berman

Sub-Comité de Cardiología Infantil. Federación Argentina de Cardiología (FAC). Hospital del Niño Jesús - San Miguel de Tucumán, Argentina. FAC

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 27 de Mayo de 2020

Aceptado después de revisión  
el 21 de Junio de 2020[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)Las autoras declaran no tener  
conflicto de intereses**Palabras clave:**Epigenética.  
Mecanismos epigenéticos.  
Cardiopatías congénitas.  
Cardiología pediátrica.**Keywords:**Epigenetic.  
Epigenetic mechanisms.  
Congenital heart disease.  
Pediatric cardiology.

## RESUMEN

Desde hace décadas se reconoce la base genética de las cardiopatías congénitas. Además de la secuencia del genoma, se acepta cada vez más la contribución de la epigenética a la cardiología pediátrica. Múltiples mecanismos epigenéticos, incluida la metilación del ADN, la modificación de histonas y la regulación basada en el ARN, son mediadores conocidos de la enfermedad cardiovascular en la fisiopatología de múltiples aspectos, que incluyen pero no se limitan al desarrollo de cardiopatía coronaria, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia cardíaca, hipertrofia y fibrosis cardíaca. Los cardiólogos infantiles deben estar familiarizados con los conceptos básicos de la epigenética para ampliar su comprensión de mecanismos fisiopatológicos y conceptos fármaco terapéuticos, y reconocer el papel de la epigenética en la medicina de precisión.

**Epigenetics in Pediatric Cardiology**

## ABSTRACT

The genetic basis of congenital heart disease has been known for decades. In addition to the sequence of the genome, the contribution of epigenetics to pediatric cardiology is increasingly recognized. Multiple epigenetic mechanisms, including DNA methylation, histone modification, and RNA-based regulation are known mediators of cardiovascular disease. Epigenetics is known to play a role in the pathophysiology of multiple aspects, including but not limited to development of coronary heart disease, aortic valve stenosis, heart failure, cardiac hypertrophy, and cardiac fibrosis. Pediatric cardiologists should be familiar with the basic concepts of epigenetics in order to understand mechanisms of pathophysiology, pharmacotherapeutic concepts, and to recognize the role of epigenetics in precision medicine.

Las cardiopatías congénitas (CC) son el defecto congénito más frecuente. Representan el 30% de las pérdidas fetales y afectan a 1 de cada 100 recién nacidos vivos, con malformaciones importantes en ~ 1/1,000 nacimientos<sup>1</sup>.

El corazón es el primer órgano funcional en el feto. La formación del corazón es un proceso morfogénico complejo regulado por mecanismos genéticos y epigenéticos.

Las enfermedades congénitas cardíacas muestran que la genética resulta ser más compleja de lo que se pensaba. En muchos casos, una sola mutación genética no puede explicar el fenotipo de un paciente dado. Por ejemplo, todavía no está claro cómo una ligera disminución en la expresión génica puede ser responsable de un fenotipo grave.

La epigenética está emergiendo como base adicional para las malformaciones cardíacas<sup>2</sup>.

*¿Qué determina si un determinado fragmento de ADN a lo largo del cromosoma está funcionando, ya que está cubierto con histonas?*

**Se puede heredar algo más allá de la secuencia de ADN.**

*Ahí es donde está ahora la verdadera emoción de la genética".*

James Watson, 2003<sup>3</sup>.

El término "epigenética" fue acuñado por Conrad Waddington en 1942<sup>4</sup>. Los mecanismos epigenéticos específicos que regulan la programación genética no se descubrieron hasta décadas después. Ahora se sabe que estos mecanismos incluyen modificaciones postraduccionales de la cola de histonas, metilación del ADN, remodelación de la cromatina dependiente de ATP y vías de ARN no codificantes<sup>5</sup>.

Con estos descubrimientos, la definición original de Waddington de "epigenética" ha cambiado y evolucionado

a la opinión actualmente aceptada. **La epigenética es el estudio de modificaciones en la expresión de genes que no obedecen a una alteración de la secuencia del ADN y que pueden ser heredables o reversibles**<sup>6</sup>.

El Dr. James Watson ganó el Premio Nobel por su papel fundamental en el descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN en 1953, pero cincuenta años después reconoció que el ADN no es el único regulador de la herencia y la expresión génica. Los cambios epigenéticos que ocurren "por encima" del ADN pueden ser tan o más importantes que la genética en términos de sus efectos sobre el desarrollo y el estado de la enfermedad. Actualmente también se considera a las modificaciones epigenéticas como importantes objetivos terapéuticos<sup>7</sup>.

A lo largo del desarrollo y durante la vida, los organismos deben regular estrictamente la expresión de miles de genes en millones de células. Más de 20.000 genes están codificados en la secuencia de ADN del genoma humano. Aunque todas las células somáticas contienen este mismo material genético, la regulación de la actividad genética permite la aparición de múltiples tipos y funciones celulares. Así la actividad genética depende en gran medida de la regulación transcripcional, que a su vez está orquestada por mecanismos epigenéticos. Esto ha llevado al concepto de estados de cromatina, con eucromatina abierta asociada con la actividad genética y heterocromatina cerrada donde la actividad genética está reprimida.

Las decisiones del destino celular en el origen de todos los linajes de células cardíacas están influenciadas por procesos genéticos y epigenéticos. La disregulación de fenómenos biológicos, como la transición epitelial-mesenchimato-sa, regulada epigenéticamente, conduce a especificación errónea y a migración interrumpida de tipos de células especializadas y, a su vez, a malformaciones cardíacas.

Se sugiere que para la mayoría de las CC, se produce una disregulación compleja de múltiples genes y vías transcripcionales, como resultado de cambios en la regulación de la transcripción a largo plazo, por alteración de la arquitectura tridimensional de la cromatina y por los aspectos epigenéticos que afectan a las regiones reguladoras de muchos genes.

Es importante destacar que los mecanismos epigenéticos: la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas, y el ordenamiento en la estructura de la cromatina, se han convertido en el foco de grandes esfuerzos para comprender mejor la etiología de las enfermedades humanas y porque pueden proporcionar una nueva ventana terapéutica.

La epigenética se reconoce cada vez más como un mediador clave de la enfermedad cardiovascular, incluido el desarrollo y la progresión de las CC y sus secuelas. Específicamente, se sabe que la epigenética desempeña un papel en la fisiopatología de múltiples aspectos de la salud cardiovascular, que incluyen, entre otros, el desarrollo de CC, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca y fibrosis cardíaca.

Los cardiólogos pediatras deben estar familiarizados con los conceptos básicos de epigenética para comprender

los mecanismos fisiopatológicos y los conceptos farmacoterapéuticos<sup>8</sup>

Más allá de la secuencia estricta del genoma, la epigenética refiere a un conjunto de mecanismos que regulan la expresión génica sin cambiar la secuencia de los nucleótidos. La herencia epigenética es un proceso necesario ya que las células progenitoras se diferencian en células más especializadas. Los mecanismos epigenéticos mantienen la expresión génica estable en células diferenciadas para definir su identidad celular. Las modificaciones epigenéticas son dinámicas y responden a estímulos externos. La epigenética puede ayudar a explicar la heterogeneidad genética y los complejos procesos fisiológicos.

Amerita destacar el histórico artículo del "Pediatric Cardiac Genomics Consortium" en 2013, que subraya el papel fundamental que desempeña la epigenética en las cardiopatías congénitas<sup>9</sup>.

La lista de síndromes y defectos en un solo gen asociados con CC continúa creciendo. La regulación transcripcional anormal de estos mismos genes también se asocia con CC. Por ejemplo, Sheng et al<sup>10</sup> informaron metilación aberrante de ADN de NKX2-5 y de HAND1 en pacientes con **Tetralogía de Fallot (TF)**. La metilación aberrante de ADN se asoció con una disminución de la expresión de ARNm de estos dos factores de transcripción, lo que sugiere que la metilación de ADN juega un papel clave en la regulación transcripcional y en la fisiopatología de la TF. Del mismo modo, la histona metiltransferasa G9a es bien conocida por regular la expresión de MEF2C, un factor de transcripción asociado con **anomalías del tracto de salida**<sup>11</sup>. En biología molecular, un factor de transcripción es una proteína que controla la velocidad de transcripción de la información genética del ADN al ARN mensajero, al unirse a una secuencia de ADN específica. Será vital comprender la regulación epigenética de los factores de transcripción en el desarrollo de las CC.

**Estenosis Valvular Aórtica.** La válvula aórtica bicúspide es el tipo más común de cardiopatía congénita y un factor de riesgo significativo para el desarrollo de estenosis aórtica. Estudios genéticos iniciales de válvula aórtica bicúspide mostraron que variantes del gen NOTCH1 se asociaban a calcificación valvular, tanto en las variantes familiares como en las de novo. Estudios adicionales mostraron también que las variantes de NOTCH1 están involucradas en otras formas de CC, incluida la Tetralogía de Fallot. El estudio del control epigenético del gen NOTCH1 muestra que la hipometilación del promotor de un lncRNA (long non-coding RNA), el lncRNA H19, se asocia con mayor expresión y posterior disregulación de NOTCH1. Otros estudios en humanos identificaron perfiles específicos de miR (microRNA) en válvulas aórticas bicúspides, en comparación con controles de válvulas aórticas tricúspides. En tejido de pacientes sometidos a reemplazo valvular por estenosis aórtica se encontraron 35 miR expresados diferencialmente, el miR-141 estaba regulado negativamente 14.5 veces en pacientes con bicúspide aórtica. Además, utilizando célu-

las intersticiales de válvulas aórticas porcinas, revirtieron la calcificación con transfección de miR-141. Estos estudios muestran el potencial terapéutico de los miR<sup>12</sup>.

**Insuficiencia Cardíaca.** La insuficiencia cardíaca, considerada durante mucho tiempo como el resultado de una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales, puede servir como prototipo para analizar el papel de la epigenética. La epigenética funciona como un vínculo entre las exposiciones ambientales y la predisposición genética al fenotipo cardíaco de la insuficiencia cardíaca.

Múltiples mecanismos epigenéticos acompañan a los cambios en la expresión génica asociados con la remodelación cardíaca patológica y con el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca<sup>13</sup>.

La insuficiencia cardíaca se asocia a cambios en la masa, el tamaño y la forma del corazón, un proceso conocido como remodelación cardíaca patológica. A nivel molecular, estos cambios están precedidos y acompañados por un programa específico de expresión génica caracterizado por la expresión de ciertos genes "fetales". Esta reexpresión de genes fetales en el corazón adulto contribuye al desarrollo del síndrome. Por lo tanto, contrarrestar los cambios en la expresión génica que ocurren en la insuficiencia cardíaca podría ser un enfoque terapéutico para esta patología. Un mecanismo de regulación de la expresión génica que ha cobrado importancia es la epigenética.

**Fibrosis Cardíaca.** Múltiples miRs se asocian con el desarrollo y o progresión de la fibrosis intersticial<sup>14</sup>.

**Síndrome de Corazón Izquierdo Hipoplásico y Fisiología Univentricular.** Investigaciones recientes en pacientes con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) muestran que, si bien algunos miRs tienen expresión diferencial según la etapa de la cirugía paliativa (miR-99a, miR-100 y miR-145a), otros estaban constantemente disregulados independientemente de la etapa paliativa (miR-208 y miR-378)<sup>15</sup>. Si bien estas diferencias no proporcionan información sobre el desarrollo del SCIH, la expresión de miR puede proporcionar información sobre los cambios del miocardio durante la paliación del ventrículo único, o tal vez proporcionar objetivos terapéuticos en una población vulnerable.

Blakeslee et al<sup>16</sup> mostraron recientemente, en pacientes con fisiología univentricular con ventrículo derecho sistémico, niveles elevados de múltiples proteínas modificadoras de histonas (HDACs clase I, IIa y IIb) al momento del trasplante en comparación con el ventrículo derecho de controles (donantes de órganos pediátricos con estructura cardíaca normal). Llegaron a la conclusión de que los cambios de HDAC miocárdico en pacientes con ventrículo sistémico derecho podrían representar un nuevo objetivo terapéutico.

**Biomarcadores.** La lista de estudios que exploran la epigenética, y especialmente los miR, como biomarcadores, está creciendo considerablemente. Los miR podrían representar una oportunidad para desarrollar biomarcadores más específicos en comparación con los tradicionales péptido natriurético cerebral y troponina<sup>17</sup>.

**Terapéutica.** Hay evidencia creciente de los efectos terapéuticos de los Inhibidores de histona deacetilasas (HDAC) en la insuficiencia cardíaca en adultos<sup>18</sup>. Poco se sabe de sus efectos cardiológicos en edad pediátrica, pero se considera un posible rol terapéutico de los inhibidores de HDAC en pacientes con ventrículo derecho sistémico<sup>19</sup>.

Los miR se expresan de forma ubicua en diferentes tejidos, por lo que su uso terapéutico tiene un riesgo sustancial de efectos adversos. Los esfuerzos actuales están enfocados en el desarrollo de moduladores estables de miR para tipos celulares específicos, o superar esta dificultad mediante el suministro del agente terapéutico a través de una vía de administración basada en dispositivo. Por ejemplo, se están estudiando los stents liberadores de anti-miR de manera similar a los stents liberadores de fármacos<sup>20</sup>.

Además de las nuevas terapias desarrolladas específicamente para actuar sobre mecanismos epigenéticos, varios medicamentos de uso común, incluidas estatinas hidralazina, y procainamida, tienen efectos conocidos sobre la metilación del ADN y la modificación de histonas. A medida que avancemos en nuestra comprensión de la epigenética cardiovascular, quizás encontremos más medicamentos y sustancias naturales con efectos pleiotrópicos que utilicen mecanismos epigenéticos<sup>21</sup>.

Evidencia creciente sugiere que la **alteración del desarrollo prenatal** normal influye en el riesgo de un individuo a desarrollar obesidad y enfermedades cardiovasculares en edad adulta<sup>22</sup>.

Un mecanismo reconocido para transmitir el **estrés intra útero** a un mayor riesgo de enfermedad en adultos implica cambios epigenéticos que incluyen metilación alterada de ADN, modificaciones postraduccionales de colas de histonas y regulación de miARN. Los cambios en los patrones de metilación del ADN que ocurren normalmente durante la embriogénesis temprana pueden verse influenciados por factores nutricionales y ambientales que resultan en efectos duraderos en la edad adulta<sup>23,24</sup>.

El estrés materno aumenta la susceptibilidad al **estrés fetal**. El estrés representaría una etapa temprana de amenaza al bienestar fetal. Distintas publicaciones relacionan el estrés fetal con anomalías congénitas, trastornos cardiometabólicos, alteraciones en la función neuroendocrina y en el desarrollo neurológico<sup>25</sup>.

Una investigación reciente realizada por investigadores finlandeses<sup>26</sup> muestra un vínculo significativo entre la hipertensión materna y los trastornos de salud mental en los niños. Los hallazgos subrayan la necesidad de intervenciones y tratamientos preventivos y pueden aportar luz sobre los problemas y las causas de los trastornos mentales infantiles. Los autores destacan las consecuencias adversas intergeneracionales de la preeclampsia materna en la salud mental de los hijos.

Comprender cómo la **exposición en el útero a ciertos agentes químicos** conduce a una mayor susceptibilidad a enfermedades en etapa adulta es un problema crítico relacionado con la salud.

Una sustancia a la cual los fetos están expuestos frecuentemente es la **cafeína**, un antagonista no selectivo del receptor de adenosina. El 60% de las mujeres informan consumo de cafeína durante el primer mes de embarazo, y el 16% de las madres embarazadas informan consumir  $\geq 150$  mg por día. La cafeína ejerce muchos efectos celulares, incluidas las influencias sobre los niveles de calcio intracelular y la inhibición de fosfodiesterasa; sin embargo a las concentraciones séricas observadas con el consumo humano típico, los principales efectos de la cafeína se deben al bloqueo de la acción de adenosina a nivel de sus receptores, a través de la inhibición competitiva<sup>27</sup>.

Distintas publicaciones señalan que no debiera una embarazada consumir más de 200mg de cafeína por día<sup>28</sup>, una taza de café contiene 60 a 80 mg de cafeína, una taza de té o mate 40 a 55 mg, una lata de bebida cola 30mg. El efecto pico se produce a una hora del consumo. Pero no hay una medida específica, la susceptibilidad es muy variada y la repercusión fetal se puede dar a dosis muy bajas.

La cafeína actúa, bloqueando los receptores de adenosina, al suceder esto la adenosina no puede entrar a su receptor y evitar la liberación de adrenalina. Esto genera sensación de alerta, como si estuviéramos ante una alarma sostenida en el tiempo. Al feto le sucede lo mismo, aparece hiperdinámico, taquicárdico, sus movimientos son bruscos, no descansa. Si la cafeína altera el flujo placentario, aumenta la presión arterial, aumenta la frecuencia cardíaca y aumentan las contracciones uterinas. Esto conduciría a hipoxia fetal.

Los receptores de adenosina A1 (A1AR) mediarían los efectos a largo plazo de la exposición a cafeína intra útero sobre la función cardíaca y el crecimiento. Estos efectos a largo plazo serían el resultado de cambios en los patrones de metilación del ADN<sup>29</sup>.

En seres humanos existe poca evidencia de que la exposición fetal a cafeína conduzca a defectos morfológicos, pero se asocia con un mayor riesgo de abortos espontáneos y peso reducido al nacer<sup>30</sup>.

La comprensión de los efectos a largo plazo de la exposición a la cafeína en el útero sigue siendo modesta. No se han realizado estudios que examinen las consecuencias a largo plazo de la exposición a cafeína intra útero en humanos.

Al analizar el concepto de los mecanismos epigenéticos diríamos que la cadena de ADN no se modifica, pero hay noxas por sobre la cadena (epi=sobre) que puestas en contacto con los genes tienen la capacidad de modificar su expresión, los encienden o los apagan como bombitas de luz, y así el gen se expresa o no. Estas modificaciones en la expresión de los genes podrían ser heredables a los descendientes, pero también modificaciones en el ambiente podrían suprimir la herencia de dicha expresión. Es entonces que alguna manifestación de enfermedad heredada podría dejar de serlo. La herencia ya no sería una sentencia<sup>31,32</sup>.

Estos conceptos guían a aceptar al feto como un nuevo paciente, entenderlo y reconocer la información que nos expresa, clave de un nuevo paradigma de diagnóstico fetal. Se debe considerar el estrés materno, el estado nutricional de

la embarazada, y las sustancias que consumidas en exceso pueden ser perjudiciales para el feto. Los niveles de adenosina aumentan dramáticamente bajo condiciones fisiológicamente estresantes que incluyen hipoxia, isquemia tisular e inflamación<sup>33</sup>.

Kekliklián et al<sup>34</sup> consideran 3 esferas interrelacionadas: el microbioma o ecosistema simbiótico feto-materno, la nutrición feto-materna, y el epigenoma que incluiría factores ambientales y noxas psicológicas. El equilibrio entre ellas genera salud.

Los efectos perdurarán luego del nacimiento, algunos en forma transitoria, otros toda la vida con la posibilidad de transferirse a la herencia, por ejemplo el deterioro en el estado nutricional de la madre, o la alteración de la función placentaria podrían conducir a retardo del crecimiento intrauterino y a recién nacidos con bajo peso al nacer, lo que influye en forma directa sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, generando sobrepeso y obesidad luego de los 4 a 5 años con el aumento de la enfermedad arterioesclerótica futura, diabetes tipo II, síndrome metabólico, etc<sup>35</sup>.

Los pacientes con cardiopatía congénita enfrentan múltiples desafíos a lo largo de su vida, ya sea que su defecto específico haya sido reparado o paliado. En esta población, un enfoque basado en la medicina de precisión podría ayudar a modificar el curso de la enfermedad. Touma et al<sup>36</sup> esbozan una metodología para la evaluación fenotípica, el diagnóstico genético y el análisis de factores ambientales a través de un enfoque multidisciplinario orientado a una medicina de precisión. El uso de la *Secuenciación de la Próxima Generación*, incluido el análisis del epigenoma, desempeñará una faceta crítica en la medicina de precisión. Los modelos computarizados emergen como una herramienta crucial para la toma de decisiones clínicas y quirúrgicas en cardiología pediátrica. Los datos sobre la expresión génica y los modificadores epigenéticos podrían ayudar al modelado computacional y a amplificar sinérgicamente el beneficio clínico<sup>37</sup>.

La cardiología fetal y la epigenética abrieron camino a un nuevo conocimiento del desarrollo y de la adaptación o reprogramación fetal. El bienestar fetal es una de las claves de la salud futura.

El programa genético heredado proporciona información sobre lo que es posible, pero la regulación de la expresión genética implica interpretación. Esto último es la epigenética<sup>38</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, et al. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* **2011**; 8: 50-60.
2. Moore-Morris T, van Vliet PP, Andelfinger G, Puceat M. Role of Epigenetics in Cardiac Development and Congenital Diseases. *Physiol Rev* **2018**; 98: 2453-75.
3. Watson JD. Celebrating the genetic jubilee: a conversation with James D. Watson. Interviewed by John Rennie. *Sci Am.* **2003**; 288: 66-69.
4. Waddington C.H. Towards a theoretical biology. *Nature.* **1968**; 218: 525-27.
5. Tollervy J, Lunyak VV. Epigenetics: Judge, jury and executioner of stem cell fate. *Epigenetics* **2012**; 7: 823-40.

6. Carey N. La Revolución epigenética. **2013**. Editor: Biblioteca Buridán; 1° Edición. ISBN-10: 8415216238. ISBN-13: 978-8415216230.
7. Urvalek A, Laursen KB, Gudas LJ. The roles of retinoic acid and retinoic acid receptors in inducing epigenetic changes. *Subcell Biochem* **2014**; 70: 129-49.
8. Spearman AD. Epigenetics for the pediatric cardiologist. *Congenital Heart Disease* **2017**; 12:828-33.
9. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histonemodifying genes in congenital heart disease. *Nature* **2013**; 13; 498 (7453): 220-223.
10. Sheng W, Qian Y, Wang H, et al. DNA methylation status NKX2-5, GATA4, and HAND1 in patients with tetralogy of Fallot. *BMC Med Genomics* **2013**; 1: 6-46.
11. Barnes RM, Harris IS, Jaehnig EJ, et al. MEF2C regulates outflow tract alignment and transcriptional control of Tdglf1. *Development* **2016**; 143:774-79.
12. Hadji F, Boulanger MC, Guay SP, et al. Altered DNA methylation of long noncoding RNA H19 in calcific aortic valve disease promotes mineralization by silencing NOTCH1. *Circulation* **2016**; 134: 1848-62.
13. Papait R, Creco C, Kunderfranco P, et al. Epigenetics: a new mechanism of regulation of heart failure?. *Basic Res Cardiol* **2013**; 108: 361.
14. Liu N, Bezprozvannaya S, Williams AH, et al. MicroRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart. *Genes Dev* **2008**; 22: 3242-54.
15. Sucharov CC, Sucharov J, Karimpour-Fard A, et al. Micro-RNA expression in hypoplastic left heart syndrome. *J Card Fail* **2015**; 21: 83-88.
16. Blakeslee WW, Demos-Davies KM, Lemon DD, et al. Histone deacetylase adaption in single ventricle heart disease and a young animal model of right ventricular hypertrophy. *Pediatr Res* **2017**; 82:642-49.
17. Xie WQ, Zhou L, Chen Y, Ni B. Circulating microRNAs as potential biomarker for diagnosis of congenital heart defects. *World J Emerg Med* **2016**; 7: 85-89.
18. Williams SM, Golden-Mason L, Ferguson BS, et al. Class I HDACs regulate angiotensin II-dependent cardiac fibrosis via fibroblasts and circulating fibrocytes. *J Mol Cell Cardiol* **2014**; 67: 112-25.
19. Blakeslee WW, Demos-Davies KM, Lemon DD, et al. Histone deacetylase adaption in single ventricle heart disease and a young animal model of right ventricular hypertrophy. *Pediatr Res* **2017**; 82: 642-49.
20. Wang D, Deuse T, Stubbendorff M, et al. Local microRNA modulation using a novel anti-miR-21-eluting stent effectively prevents experimental in-stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2015**; 35: 1945-53.
21. Napoli C, Grimaldi V, De Pascale MR, et al. Novel epigenetic-based therapies useful in cardiovascular medicine. *World J Cardiol* **2016**; 8: 211-19.
22. Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ. Metabolic syndrome and cardiovascular disease: challenges and opportunities. *Clin Cardiol* **2007**; 30: 593-97.
23. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol* **2007**; 23: 297-307.
24. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2012**; 26: 667-76.
25. Maldonado-Duran J.M, Lartigue T. Fenómenos de la "programación" in útero: efectos del alto nivel de estrés y de la desnutrición durante el embarazo. *Perinatol Reprod Hum* **2008**; 22: 26-35.
26. Lahti-Pulkkinen M, Girchenko P, Tuovinen S, et al. Maternal Hypertensive Pregnancy Disorders and Mental Disorders in Children. *Hypertension* **2020**; 75:1429-38.
27. Fredholm BB. Astra Award Lecture. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol* **1995**; 76: 93-101.
28. Papadopoulou E, Botton J, Brantsaeter AL, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open* **2018**; 8: e018895.
29. Buscariollo DL, Fang X, Greenwood V, et al. Embryonic Caffeine Exposure Acts via A1 Adenosine Receptors to Alter Adult Cardiac Function and DNA Methylation in Mice. *PLoS One* **2014**; 9: e87547.
30. Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* **2000**; 343: 1839-45.
31. Romero SE. Tuc tuc – tuc tuc. Un corazón feliz. Salud cardiovascular para chicos y grandes. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Dunken. **2013**. ISBN 978-987-02-6796-6.
32. Romero SE. *Cardiología Fetal y Epigenética*. En Batista J. Teoría de la identidad. Editorial Peniel [www.peniell.com](http://www.peniell.com). **2020**. ISBN 978-1-949238-75-4.
33. Rivkees SA, Wendler CC. Adverse and protective influences of adenosine on the newborn and embryo: implications for preterm white matter injury and embryo protection. *Pediatr Res* **2011**; 69: 271-78.
34. Keklikian RI, Coronel AV. *Microbioma y Epigenética en Perinatología*. 100 días que pueden cambiar destinos. Clínicas Perinatológicas Argentinas 2018. Pag 143. Ed. ASAPER. Disponible en <http://www.fasgo.org.ar/images/1000diasmicrobiomaepigenetica.pdf> Acceso 10 de Mayo de **2020**.
35. Barker D. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* **1998**; 95:115-28
36. Touma M, Reemtsen B, Halnon N, et al. A path to implement precision child health cardiovascular medicine. *Front Cardiovasc Med* **2017**; 4: 36.
37. Biglino G, Capelli C, Bruse J, et al. Computational modeling for congenital heart disease: how far are we from clinical translation? *Heart* **2017**; 103: 98-103.
38. Hurd PJ. The era of epigenetics. *Brief Funct Genomics* **2010**; 9: 425-28.