

# LOS ORÍGENES DE LA PROGRAMACIÓN O DESARROLLO FETAL EN GANADO VACUNO Y ALGUNAS ÁREAS DE INVESTIGACIÓN A FUTURO

K.J. McCarty<sup>1</sup>, N.M. Long<sup>1</sup>

## RESUMEN

Las primeras observaciones que vincularon las condiciones gestacionales con las de la progenie en humanos, se dieron a partir de la Hambruna Holandesa, en la que la población experimentó un período de severa restricción nutricional. El estudio de este período generó la hipótesis que un ambiente fetal adverso, el bajo peso al nacer y las enfermedades en los adultos estaban potencialmente correlacionados. Esta revisión se enfoca específicamente en experimentos de programación del desarrollo fetal en ganado bovino, en lo que se refiere al crecimiento y desarrollo fetal y posnatal. La programación del desarrollo describe el fenómeno en el cual un estímulo o efecto adverso durante un período crítico tiene consecuencias permanentes que afectan el crecimiento y desarrollo de la descendencia. Los estudios en bovinos han evaluado los efectos de la restricción de nutrientes maternos durante la gestación temprana, media y tardía sobre el crecimiento y el desarrollo posterior de la descendencia. En esta revisión se abordará el impacto de la restricción de nutrientes sobre el crecimiento placentario, el genotipo, dimorfismo sexual, el desarrollo de órganos fetales y el desarrollo del músculo fetal y adiposo. Los datos presentados en esta revisión proporcionan evidencia clara de que la desnutrición materna puede alterar el fenotipo de su descendencia, tanto en el útero como en la vida posnatal. También es importante concluir que estas diferencias de fenotipo pueden ser el resultado de cambios epigenéticos en la expresión génica, asociados con el desarrollo de un "fenotipo ahorrativo". Este

desajuste entre el feto y el entorno posnatal en el que nacerá puede ser el resultado de períodos de crecimiento fetal reducido observado en preñeces con desnutrición.

**Palabras clave:** restricción de nutrientes, subnutrición, progenie.

## ABSTRACT

First observations in which conditions of offspring at birth were linked to gestational conditions came from the Dutch Hunger. During this time, the population underwent a period of famine in which rations were limited. The study of that period brought the idea that an adverse fetal environment, low birth weights, and adult disease were potentially correlated. This review focuses specifically on developmental programming experiments in livestock as it relates to fetal and postnatal growth and development. Developmental programming describes the phenomenon in which a stimulus or adverse effect introduced during a critical period of time has permanent consequences affecting offspring growth and development. This review will address the impact of nutrient restriction specific on placental growth, genotype, sexual dimorphism, fetal organ development and fetal muscle and adipose development. The data presented in this review provide clear evidence that maternal malnutrition can alter the phenotype of its offspring, both in the uterus and in postnatal life. It is also compelling to conclude that these phenotype differences may result from epigenetic changes in gene expression, associated with the development of a thrifty phenotype. This mismatch between the fetus

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Animales y Veterinarias, Universidad de Clemson, Estados Unidos de América.

and the postnatal environment into which it will be born may result from the periods of reduced fetal growth trajectory observed in undernourished pregnancies.

**Keywords:** nutrient restriction, subnutrition, offspring.

## ORÍGENES DE LA PROGRAMACIÓN FETAL

Las primeras observaciones en las que se vincularon las condiciones gestacionales con las de la progenie se dieron a partir de la Hambruna Holandesa, durante el invierno de 1944 a 1945. Durante ese tiempo, la población de los Países Bajos experimentó un período de restricción nutricional, en el que el alimento era limitado y las personas recibían solamente 400 a 800 calorías al día, incluidas las mujeres embarazadas. Stein *et al.* (1975) observaron que la desnutrición gestacional temprana estaba asociada con un mayor número de muertes fetales, una mayor mortalidad posnatal y bajos pesos al nacimiento. Curiosamente, solo las mujeres expuestas a la desnutrición desde la gestación media a tardía tuvieron hijos con menores pesos al nacimiento (Roseboom *et al.*, 2006; Schulz, 2010), así como una disminución de la longitud de la cabeza al talón y circunferencia de la cabeza (Stein *et al.*, 2004). Sin embargo, esta fue la primera instancia en la que se especuló que el bajo peso al nacer de la descendencia fue causado por la nutrición materna en lugar del nacimiento prematuro. El estudio de la Hambruna Holandesa trajo la idea de que un ambiente fetal adverso, bajo peso al nacer y enfermedades en el adulto estaban potencialmente correlacionados. Después de la hambruna, los hijos de mujeres que experimentaron desnutrición en gestación temprana tuvieron hijos con pesos normales al nacer, sin embargo, estos niños experimentaron mayores casos de obesidad en la edad adulta (Roseboom *et al.*, 2006; Schulz, 2010). El deterioro en el peso al nacimiento y crecimiento no solo afecta la supervivencia neonatal a corto plazo, sino también la calidad de vida a largo plazo en la vida adulta. Numerosos estudios epide-

miológicos han evaluado la asociación entre el crecimiento fetal y el comportamiento de la descendencia en relación con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, disfunción inmune, retraso en el crecimiento (Barker, 2004; McMillon y Robinson, 2005; Barker, 2007).

Las asociaciones entre el peso al nacer y la salud de los adultos desempeñaron un importante papel en el desarrollo de la hipótesis de Neel (1962) del genotipo "thrifty" o de ahorro en donde estos genes o una probable modificación epigenética de los mismos son seleccionados durante un período de escasez de alimentos para que las personas con esos genes o modificaciones genéticas de los mismos tengan capacidad de almacenamiento de grasa, aunque luego, más adelante en su vida, cuando hay suficiente abundante comida disponible experimenten un mayor riesgo de resistencia a la insulina. Siguiendo la evidencia de estudios epidemiológicos, la adaptación de la hipótesis del genotipo de ahorro pasó a ser la hipótesis del fenotipo de ahorro de Hales y Barker (1992). La hipótesis del fenotipo de ahorro sugiere que un ambiente fetal deficiente induce una respuesta adaptativa en el feto para modificar el crecimiento de órganos vitales del cuerpo a costa del crecimiento de otros órganos, lo que alterará el metabolismo postnatal y otras respuestas fisiológicas (Hales y Barker, 1992). Sin embargo, al abordar la adaptación fetal como resultado del ambiente intrauterino, se introdujo el concepto de *programación*.

La programación del desarrollo describe el fenómeno en el cual un estímulo o efecto adverso durante un período crítico tiene consecuencias permanentes como cambios estructurales, fisiológicos y metabólicos que afectan el desarrollo y la producción (Godfrey, 2002; Nathanielsz *et al.*, 2007). Por lo tanto, a medida que el feto crece y se desarrolla es susceptible a los cambios en el entorno interno o externo, así como a cualquier predisposición genética. Se sabe desde hace mucho tiempo que la desnutrición

materna del ganado resultará en un crecimiento fetal reducido durante la gestación (Wallace, 1946). La programación abarca la plasticidad con la que un organismo responde a las señales ambientales o nutricionales durante la vida temprana que podrían conducir a posibles consecuencias adversas (Gicquel, 2008). Por lo tanto, el concepto de programación del desarrollo abarca no solo el desarrollo prenatal, sino también el impacto del desarrollo postnatal temprano en los efectos a largo plazo en la descendencia. Hoy día, estos conceptos que fueron introducidos a mediados y finales de 1900 aún son vigentes en la industria ganadera actual y los animales afectados por la programación pueden presentar un crecimiento reducido, una alteración en la composición de la canal y un menor rendimiento y calidad de carne. El crecimiento y desarrollo fetal es un componente importante para la producción de carne bovina debido a que una disminución de la tasa de crecimiento, reducción de la eficiencia alimenticia y tasa de ganancia diaria, pobre composición de la carcasa que contiene mayores cantidades de tejido adiposo, reducido número de miofibrillas y un aumento del tejido conectivo que da como resultado una calidad de carne inferior, así como otras enfermedades y trastornos (Reynolds *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2006; Kais *et al.*, 2010; Uetake, 2013) son problemas muy importantes en la industria ganadera. Esta revisión se enfoca específicamente en experimentos de programación del desarrollo fetal en ganado, predominantemente bovino, en lo que se refiere al crecimiento fetal y postnatal y desarrollo.

### **INVESTIGACIÓN TEMPRANA EN BOVINOS PARA CARNE**

Los efectos de la restricción de nutrientes en vacas durante la gestación publicados antes del año 2000 se resumen en el cuadro 1. La restricción de nutrientes que ocurre antes y durante el tercer trimestre de gestación (día 190 de gestación) redujo el peso al nacer. Hay algunos estudios que son excepciones a esta afirmación. En estos estudios en los que no se reporta ningún efecto de la restric-

ción de nutrientes, las diferencias en el peso de la vaca al final del tratamiento nutricional no fueron tan diferentes, lo que indica que la restricción de nutrientes no fue lo suficientemente grave como para causar diferencias en el crecimiento fetal (Bellows y Short, 1978; Doornbos *et al.*, 1984; Shell *et al.*, 1990). Las vaquillonas tienden a responder a la restricción nutricional con una disminución del peso al nacer de los terneros de manera más consistente que las vacas (Bellows y Short, 1978). La restricción nutricional no solo puede reducir el peso al nacer, sino que también puede acortar la duración de la gestación (Hafez *et al.*, 1968; Warrington *et al.*, 1988). La restricción de proteína en dietas isocalóricas durante los últimos 4 meses de gestación disminuyó la duración de la gestación en 8 días (Waldhalm *et al.*, 1979). Sin embargo, la reducción de proteína en una dieta isocalórica no reduce el peso al nacer de los terneros. Las vacas que parieron en una condición corporal (CC) de 6 puntos tienen terneros con mayor peso al nacer que las vacas que parieron en una condición corporal de 4 puntos (Spitzer *et al.*, 1995). Si la diferencia es de 4 vs. 5 o 4,6 vs. 5,2 puntos de CC, los pesos de nacimiento de terneros no se ven afectados (Ciccioli *et al.*, 2003; Martin *et al.*, 2007), lo que indica que la diferencia de CC debe ser superior a 1,5 puntos en un grupo que tiene una CC igual o inferior a 4 puntos.

### **INVESTIGACIÓN SOBRE LOS EFECTOS DE LA NUTRICIÓN MATERNA EN BOVINOS**

Se ha observado que la restricción de nutrientes maternos durante la preñez reduce el crecimiento general en fetos bovinos (Long *et al.*, 2009), ovinos (Vonnahme *et al.*, 2003; Ford *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2011), suinos (Schoknecht *et al.*, 1994) y equinos (Pugh, 1993). Además, la restricción de nutrientes puede afectar negativamente el crecimiento postnatal de la descendencia si ocurre durante los períodos críticos de desarrollo durante la gestación (Barker y Clark, 1997). El impacto maternal del modelo nutricional aplicado se relaciona con el momento

en que se implementa el estímulo y al tipo de estímulo.

Los estudios en bovinos han evaluado los efectos de la restricción de nutrientes maternos durante la gestación temprana, media y tardía sobre el crecimiento y el desarrollo posterior de la descendencia. Durante la gestación temprana, la nutrición materna afecta el desarrollo futuro del tejido adiposo de la descendencia al aumentar las células precursoras de adipocitos cuando los nutrientes están disponibles, pero la restricción de nutrientes puede conducir a una adaptación que se convierta en un síndrome metabólico (Symonds *et al.*, 2009). A medida que avanza la gestación en la mayoría de las especies de ganado, la demanda nutricional de la madre no cambia significativamente hasta la parte final de la gestación, en la que ocurre el crecimiento exponencial del feto. Desde mediados hasta finales de la gestación, la restricción de nutrientes puede ocurrir debido a las mayores demandas nutricionales del feto. Esto se suma al hecho de que la mayoría de las vacas se reproducen durante las estaciones más cálidas con las temperaturas más altas y forraje de baja calidad (Wu *et al.*, 2006) y son mantenidas en forraje de baja calidad sin suplementación adicional para satisfacer sus necesidades de energía (NRC, 1996). Las restricciones de nutrientes en el ganado en este período de crecimiento y desarrollo fetal conducen a una mayor mortalidad perinatal, perjudican el crecimiento fetal, reducen el peso al nacer y el crecimiento postnatal y aumentan el riesgo de enfermedades (Kroger y Cummins, 1979; Barker, 1997; Barker, 2004; Barker, 2007; Nathanielsz *et al.*, 2007). Más recientemente, Taylor *et al.* (2018) observaron que los fetos recolectados en el día 190 de gestación habían disminuido el peso de la canal vacía en vacas con restricción de nutrientes, independientemente de cuándo se produjo la restricción durante la gestación (temprana o tardía). Al final de la gestación, el feto no solo está experimentando un crecimiento exponencial antes del parto y está limitado por los nutrientes disponibles en el sistema materno, sino que las limitaciones físicas, como la

capacidad materna, restringen el crecimiento fetal y el número de crías (Davies *et al.*, 2005). Los terneros de bovinos para carne hijos de vacas restringidas nutricionalmente durante la gestación tardía presentaron menor peso al nacer en comparación con los terneros de las madres control ( $33,4 \pm 1,2$  y  $37,2 \pm 1,3$  kg, respectivamente; LeMaster *et al.*, 2017). De manera similar, en ovejas de Mongolia restringidas nutricionalmente desde el día 90 de gestación hasta el parto, se observó menor tasa de crecimiento fetal y un menor peso al nacer de los corderos (Gao *et al.*, 2009).

Los modelos de nutrición materna que se han desarrollado a lo largo de los años, no son sólo modelos de sobre o sub-nutrición durante la gestación, sino también de manipulación de la energía, proteína y grasa (Satterfield *et al.*, 2013; Yan *et al.*, 2013).

### **Impacto de la restricción de nutrientes en el crecimiento placentario**

La alteración de la nutrición materna se ha asociado con una alteración en el crecimiento placentario que afecta directamente tanto el crecimiento fetal como el transporte de nutrientes. La placenta es un órgano transitorio que sirve para conectar los sistemas circulatorios materno y fetal para transportar nutrientes y servir como mecanismo de intercambio de gases. Las restricciones de nutrientes durante la gestación podrían alterar el tamaño de la placenta y la capacidad de transferencia de nutrientes que influyen en el crecimiento y desarrollo fetal, lo que resulta en un menor peso al nacer y un crecimiento y producción inferiores durante la vida postnatal (Robinson *et al.*, 2014), debido al hecho de que la gestación abarca el crecimiento placentario, diferenciación y vascularización, y organogénesis fetal (Funston *et al.*, 2010). La nutrición materna puede alterar el peso placentario e inducir una forma de disfunción placentaria que conduce a trastornos como la restricción del crecimiento intrauterino y la disminución de los pesos al nacimiento (Robinson, 2017; Sultana *et al.*, 2017).

Se ha observado sensibilidad a la nutrición materna en diversas especies de rumiantes que albergan similitudes morfológicas, como el tipo uterino o placentario. Sin embargo, las asociaciones temporales y la respuesta o adaptaciones de la vascularidad placentaria dependen de la especie. En los rumiantes, los sitios de intercambio predominantes son los placentomas formados por tejidos de la carúncula (materno) y el cotiledón (fetal). En las ovejas, el cotiledón experimenta un crecimiento exponencial durante la primera parte de la gestación y luego disminuye gradualmente (Naaktgeboren *et al.*, 1974), mientras que en el ganado bovino el cotiledón exhibe un crecimiento progresivo durante la gestación (Reynolds *et al.*, 1995; Vonnahme *et al.*, 2001). Específicamente, la placenta bovina alcanza un punto de desarrollo completo aproximadamente a los 170 días de gestación (Bjorkman, 1954; Leiser *et al.*, 1997) y el peso de la placenta aumenta exponencialmente durante la gestación, pero es superado por el crecimiento exponencial del feto durante este tiempo (Reynolds y Redmer, 1995).

Se ha observado que la restricción de nutrientes durante la gestación temprana aumenta el peso de la placenta, aumenta la longitud desde parte superior de la cabeza (corona) hasta la grupa, disminuye la relación entre el peso fetal y la placenta y altera la relación entre el peso total del componente fetal de la placenta y el peso fetal en ovejas con partos simples (Haesman *et al.*, 1998). Además, la subnutrición en la gestación temprana se ha asociado con un inadecuado desarrollo de la placenta y vascularización de la unidad útero placentaria en ovinos (Vonnahme *et al.*, 2007). Se han hecho observaciones similares en estudios de restricción de proteínas en cerdos (Pond *et al.*, 1991) y subnutrición en humanos (Lunney, 1998). En el ganado bovino, la restricción de nutrientes en gestación temprana disminuye el peso del placentoma al día 125 de gestación y permanece bajo aún después de un período de realimentación que duró hasta la gestación tardía (día 250 de gestación; Zhu *et al.*, 2007). También se ha observado que la ingesta inadecuada

de nutrientes durante la gestación tardía aumenta el peso placentario en las vacas de carne (Rasby *et al.*, 1990). Se ha especulado durante mucho tiempo que el aumento en el peso de la placenta se debe a un mecanismo compensatorio que responde a la una baja disponibilidad de nutrientes durante los períodos de subnutrición.

Además de los atributos físicos de la placenta que se alteran bajo diversas condiciones de nutrición materna, la capacidad de la placenta para funcionar como un mecanismo de transporte de nutrientes se ve afectada. Se ha demostrado que el transporte de nutrientes está regulado positivamente en los modelos maternos con dietas altas en grasas en los que experimentan un crecimiento excesivo del feto como resultado de la mayor transferencia de nutrientes placentarios (Jones *et al.*, 2009). Los modelos maternos donde se alimentan con una dieta baja en proteínas muestran una baja regulación de muchos transportadores de nutrientes, así como una disminución en el peso fetal (Jansson *et al.*, 2006). Por otro lado, existe evidencia de que la expresión de genes particulares, como IGF2, pueden determinar el transporte de nutrientes que suministra nutrientes de los sistemas materno al fetal (Constancia *et al.*, 2002). Además, la expresión génica puede alterar el transporte de nutrientes a través de las membranas celulares, como las circulaciones materna y fetal, durante la gestación (Constancia *et al.*, 2002; Reik *et al.*, 2003; Gong *et al.*, 2010).

### **Impacto de la restricción de nutrientes específica para el genotipo**

Como se mencionó anteriormente, el crecimiento y el desarrollo fetal y postnatal se han evaluado en respuesta a la manipulación de energía, proteína o grasa en varios modelos de nutrición materna (Satterfield *et al.*, 2013; Yan *et al.*, 2013; Sultana *et al.*, 2017). En el ganado bovino, la restricción de nutrientes gestacionales puede inducir una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) que se ha asociado con problemas de salud postnatal. Los fetos RCIU comúnmente exhiben un

crecimiento asimétrico para priorizar el crecimiento y el desarrollo de los órganos primarios (es decir, nervioso y cardiovascular) necesarios para la supervivencia. Un estudio de Long *et al.* (2009) demostró que la RCIU en vacas podría ser inducida cuando el nutriente se restringiera del día 30 al 125 de la gestación. Además, se ha observado que la restricción de nutrientes durante la gestación en vacas Angus cruza afecta los metabolitos maternos y el crecimiento fetal (Taylor *et al.*, 2018). Sin embargo, la restricción de nutrientes no alteró el peso del útero, el peso de los placentomas o el peso de las carúnculas, pero aumentó el peso del cotiledón y el área total de la superficie de los placentomas en vacas con restricción de nutrientes en gestación temprana o media (Taylor *et al.*, 2015). Debido a que la gestación temprana es un período crítico del desarrollo de tejidos y órganos fetales, se ha observado que la nutrición materna induce RCIU durante este período. Como se mencionó anteriormente, Long *et al.* (2009) demostraron que los fetos de vacas Angus x Gelbveih restringidas nutricionalmente desde el día 30 al 125 de gestación presentaron disminución del peso, crecimiento asimétrico y se asociaron con un reducido peso de los cotiledones y superficie placentomal de los úteros que coinciden.

Curiosamente, el genotipo también puede desempeñar un papel en la respuesta a la restricción materna de nutrientes y la aparición de RCIU en los fetos. Se observó una tasa de crecimiento más lenta en los fetos de las vacas *Bos indicus* en comparación con las vacas *Bos taurus* (Ferrell, 1991; O'Rourke *et al.*, 1991) en mitad de la gestación. Del mismo modo, fetos extraídos en gestación temprana de madres con restricción de nutrientes presentaron mayor peso en las vacas Angus en comparación con las vacas Brahman (Fontes *et al.*, 2017). Sin embargo, Lemley *et al.* (2018) observaron que el peso materno y fetal (día 180 de gestación) no difirió entre vaquillonas Brahman y Angus que sufrieron restricción de nutrientes desde los días 50 a 180 de gestación. Se ha sugerido cierta discrepancia entre el desarrollo y el crecimiento fetal de Brahman y Angus, pero

aún no está claro, si las diferencias observadas entre las vacas *Bos indicus* y las vacas *Bos taurus* están influenciadas por el genotipo fetal o materno. En investigaciones anteriores, se ha investigado el genotipo materno y se ha determinado que no es el principal contribuyente de las consecuencias negativas de la restricción de nutrientes. Mientras que, si bien se ha especulado sobre el genotipo fetal, no se ha investigado directamente. La determinación de la contribución materna o fetal, y su interacción, aún no está clara y merece mayor investigación.

### Dimorfismo sexual

A medida que avanza la gestación, ha habido informes de dimorfismo sexual en humanos y especies de ganado. Los reportes de diferencias debido al sexo fetal han incluido: peso placentario, peso fetal, peso al nacer y el posterior crecimiento de la descendencia. En general, se ha reportado que los hombres presentan un mayor peso al nacer en comparación con las mujeres, pero también mayores riesgos de nacer prematuros y tasas de mortalidad infantil (Di Renzo *et al.*, 2007) y son más propensos a experimentar una respuesta negativa a la preeclampsia, el parto prematuro y RCIU (Vatten y Skjaerven, 2004). Estas observaciones pueden deberse a adaptaciones específicas de la placenta al sexo de la cría que afectan el crecimiento de la descendencia más adelante. Por ejemplo, el crecimiento de un feto femenino se reduce en respuesta a un embarazo comprometido, mientras que los fetos masculinos crecen normalmente (Murphy *et al.*, 2003; Stark *et al.*, 2009). En una revisión de Clifton (2010), el autor aborda las diversas vías metabólicas y las posibles respuestas de la placenta que exhiben diferencias sexuales específicas. Existe información limitada en el ganado vacuno sobre los efectos del sexo del feto en la respuesta a la desnutrición materna. Se ha demostrado que durante la mitad de la gestación (día 110 de gestación), los fetos machos de vacas nutricionalmente restringidas habían reducido el peso de la carcasa vacía ( $0,47 \pm 0,01$  kg) en comparación con los fetos machos de las vacas control ( $0,54 \pm 0,01$  kg)

mientras no hubo diferencias en el peso de la carcasa vacía en los fetos femeninos (Taylor *et al.*, 2018).

## INVESTIGACIÓN SOBRE LOS EFECTOS DE PROGRAMACIÓN DE LA NUTRICIÓN MATERNA EN EL GANADO

### Impacto de la restricción de nutrientes en el desarrollo de órganos fetales (por ejemplo: páncreas)

Cuando el entorno fetal se ve privado de nutrientes, se produce un cambio adaptativo en el que el crecimiento de órganos vitales del cuerpo, se alteran (Godfrey y Barker, 2000; Gicquel, 2008). La nutrición materna insuficiente puede inducir lesiones metabólicas durante la gestación que perjudican el desarrollo fetal de los órganos endócrinos, como el páncreas, y puede ser un factor que contribuye a la aparición de síndrome metabólico o diabetes en animales durante su vida postnatal. Especialmente teniendo en cuenta que los trastornos asociados con el crecimiento fetal subóptimo son causados por el desarrollo alterado de ejes endocrinos clave, que pueden impedir los mecanismos fisiológicos (Gicquel, 2008). El desarrollo pancreático es imprescindible para la función endócrina y puede verse afectado debido a la reducción del crecimiento fetal. Por ejemplo, la alteración del crecimiento y un mal funcionamiento del páncreas pueden reducir las concentraciones de insulina y estar asociadas con el retraso del crecimiento intrauterino.

El desarrollo del páncreas ocurre durante la etapa fetal y la vida postnatal temprana en el ganado (Bonner-Weir, 1980). Sin embargo, se ha demostrado que los períodos de restricción nutricional materna influyen en el peso del páncreas de la descendencia. Reportes previos de restricción de nutrientes materna en el crecimiento pancreático no informaron diferencias en la descendencia bovina (Long *et al.*, 2009) u ovina (Vonnahme *et al.*, 2003). Más recientemente, se ha observado una disminución en el peso del

páncreas en fetos de vacas Angus con restricción de nutrientes en la gestación tardía (día 110 a día 190 de gestación; McCarty *et al.*, 2019). En las ovejas con nutrientes restringidos, el peso del páncreas fetal a los 90 días de gestación disminuyó, pero no difirió al nacer entre los tratamientos (Gao *et al.*, 2009).

Curiosamente, se han descrito reportes similares sobre una disminución del peso del páncreas fetal en ovejas alimentadas con dietas obesogénicas 60 días antes de la concepción (Zhang *et al.*, 2011). La observación de alteraciones en los pesos de los órganos en la descendencia debido al entorno materno refleja la idea de que los cambios prenatales inducidos durante la gestación pueden influir en las concentraciones circulantes de hormonas postnatales (Fowden y Forhead, 2004). En este caso, la alteración del crecimiento pancreático y la función alterada pueden reducir las concentraciones de insulina. Según LeMaster *et al.* (2017) las concentraciones de insulina en plasma materno disminuyeron cuando se produjo la restricción de nutrientes durante la gestación tardía en vacas de carne. En McCarty *et al.* (2019), las concentraciones de insulina disminuyeron en las vacas Angus y en sus fetos, pero aumentaron en el páncreas fetal completo en el día 190 de gestación cuando las madres tenían restricción de nutrientes durante la gestación tardía (días 110 a 190 de gestación).

La reducción de la secreción de insulina puede estar asociada con un transporte reducido de nutrientes provenientes de la circulación materna hacia feto en desarrollo. Cuando el flujo sanguíneo placentario y uterino se redujo en ovejas sobrealimentadas, se observó una disminución concomitante en la concentración de insulina fetal (Wallace *et al.*, 2002). Una menor concentración de insulina también podría estar relacionada con las madres más jóvenes que experimentan restricción de nutrientes. Se ha observado previamente que las vacas más jóvenes son más susceptibles a la restricción de nutrientes en comparación con las vacas más viejas (Bellows y Short,

1978; LeMaster *et al.*, 2017). Las vaquillonas inmaduras y en crecimiento no tienen la capacidad materna desarrollada para repartir nutrientes al feto en desarrollo, por lo tanto, se ha reportado que las hembras maduras toleran mejor la restricción de nutrientes que las hembras inmaduras (Bellows y Short, 1978; Wallace *et al.*, 2002). Durante los periodos de restricción de nutrientes, existe una mayor probabilidad de efectos negativos a largo plazo en la progenie de madres inmaduras.

### **Impacto de la restricción de nutrientes específica para el desarrollo del músculo fetal y adiposo**

Como se mencionó anteriormente, las carcasas de animales afectados por la programación pueden presentar alteraciones en la composición de la canal, así como un menor rendimiento y calidad de carne. La menor producción debido a una menor calidad de la carne dada por peor composición de la carcasa que contiene mayores cantidades de tejido adiposo, menor números de miofibrillas y aumento del tejido conectivo, puede estar asociada con la nutrición materna durante la gestación (Reynolds *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2006; Kais *et al.*, 2010). Por lo tanto, la manipulación fetal del desarrollo del músculo durante la gestación tiene la capacidad de afectar la calidad y el valor de la canal a largo plazo.

En el ganado bovino, el desarrollo muscular fetal inicialmente ocurre dentro de los primeros 2 meses posteriores a la concepción, aunque se forman muy pocas fibras musculares durante este tiempo, por lo tanto, la restricción de nutrientes durante la gestación temprana no es tan perjudicial (Russell y Oteruelo, 1981). La mayor parte de la formación de células musculares ocurre entre los 2 y 8 meses de gestación, en los cuales cualquier efecto negativo durante este tiempo tendría como resultado efectos perjudiciales en el número de fibras musculares, por lo tanto, efectos irreversibles en la composición de la carne en el futuro (Russell y Oteruelo,

1981; Zhu *et al.*, 2006, Du *et al.*, 2010). Se ha observado que la desnutrición disminuye el número de miofibrillas y aumenta el área transversal de miofibrillas en el ganado bovino (Funston *et al.*, 2010). La restricción de nutrientes temprano en la gestación tiende a reducir el número de miofibrillas en la descendencia (Robinson *et al.*, 2013), mientras que Long *et al.* (2010) observaron que una restricción nutricional en un 55% de las recomendaciones de NRC a vaquillonas de carne durante la gestación temprana no influyó en el peso al nacer o el crecimiento posparto de su cría. Sin embargo, el tejido muscular se alteró, como lo indica el aumento del área de fibra muscular, el aumento de las concentraciones de ADN, en el animal adulto. Además, se ha observado un aumento en los depósitos de tejido adiposo como resultado de la restricción de nutrientes en la gestación tardía en varias especies (Symonds *et al.*, 2003). Se ha observado que los modelos de sobrenutrición durante la gestación (1,5 veces los requerimientos de energía de mantenimiento) aumentan la expresión de los marcadores de ARNm en relación con la fibrogénesis y la adipogénesis en el músculo esquelético fetal en el ganado Nellore, independientemente del momento en que ocurrió el daño (Duarte *et al.*, 2014).

### **MicroARN**

Varias vías celulares se han asociado con mecanismos compensatorios de restricción de nutrientes maternos en perfiles materno y fetal. Se ha especulado que los reguladores de ARN, específicamente los microARN, desempeñan un papel en la alteración o modificación de estas vías involucradas en el crecimiento y desarrollo fetal. Los microARN (miARN) son pequeños ARN no codificantes que tienen una longitud de 20-25 nucleótidos y regulan la expresión génica postranscripcional al unirse a la 3' región no-transcripta (3'UTR) de su ARN objetivo (es decir, ARN mensajero; Bartel *et al.*, 2004). Los microARN regulan eventos celulares tales como: desarrollo y formación de órganos (Boettger *et al.*, 2012; Cochella *et al.*, 2012), enfermedades genéticas y cardiovasculares (Latronico *et*

*al.*, 2009; Henrion-Caude *et al.*, 2012; Santovito *et al.* *al.*, 2012), trastornos metabólicos (Rottiers *et al.*, 2012; Rayner *et al.*, 2014), metabolismo de los lípidos (Fernandez-Hernando *et al.*, 2011) y síntesis de ácidos grasos (Elmen *et al.*, 2007). La regulación de la expresión de microARN y su asociación con numerosas vías celulares ha llevado a investigaciones recientes de perfiles específicos de miARN y predicciones objetivo en relación con la nutrición materna, así como la especificidad de tejido en el ganado.

Se han realizado observaciones de perfiles de miARN que reflejan el estado de preñez en algunas especies. Por ejemplo, la secreción exosomática de miARNs de vellosidades coriónicas que han entrado en la circulación materna y participado en la señalización mediada por el factor de necrosis tumoral durante la gestación ha sido observado en humanos (Luo *et al.*, 2009). Por el contrario, la presencia o abundancia de miARNs no difirió entre ovejas preñadas o no preñadas (Cleys *et al.*, 2014). Sin embargo, independientemente de si los perfiles de miARN diferían en ovejas preñadas o no preñadas, todas las vías de señalización enriquecidas fueron asociadas con el crecimiento celular, la proliferación y el desarrollo de órganos. Lo que refuerza aún más la idea de que los miARN funcionales son necesarios para el desarrollo fetal adecuado. Recientemente, los perfiles de miARN de placentomas de vacas con restricción de nutrientes durante la gestación temprana presentaron una mayor alteración en la abundancia de miARN y vías enriquecidas asociadas con la guía de axones, endocitosis, interacción ligando-receptor neuroactivo y vía de señalización MAPK (Taylor *et al.*, 2015). Esto se vio respaldado por los perfiles de miARN circulantes en los que las vacas con restricción de nutrientes durante la gestación temprana y media presentaron abundancia de alteraciones de miARN independientemente del momento en que se indujo la carencia nutricional, así

como el enriquecimiento de la vía de genes objetivos como: vías en el cáncer, AMPc señalización, adhesión focal, señalización Ras, proteoglicanos en cáncer y vías de señalización MAPK (McCarty *et al.*, 2019).

Como fue mencionado anteriormente, miARN impacta varios eventos celulares, la mayoría de los cuales ocurren en el desarrollo fetal. La función o los perfiles de microARN pueden reflejar mecanismos compensatorios o vías afectadas de los fetos que sufren condiciones adversas durante el desarrollo, como la disponibilidad reducida de nutrientes. Los fetos de vacas con restricción de nutrientes durante la gestación temprana y media presentaron una disminución en el peso fetal, un cambio en la expresión de microARN en los tejidos adiposos perirrenales pertenecientes a vías enriquecidas asociadas con genes diana para la angiogénesis, señalización de insulina, diabetes mellitus tipo II y señalización de FoxO vía involucrada en la diferenciación de preadipocitos (Long *et al.*, 2017).

## CONCLUSIÓN

Los datos presentados en esta revisión proporcionan evidencia clara de que la desnutrición materna puede alterar el fenotipo de su descendencia, tanto en el útero como en la vida postnatal. También es importante concluir que estas diferencias de fenotipo pueden ser el resultado de cambios epigenéticos en la expresión génica, asociados con el desarrollo de un “fenotipo ahorrativo”. Este desajuste entre el feto y el entorno postnatal en el que nacerá puede ser el resultado de períodos de crecimiento fetal reducido observado en preñeces con desnutrición. Estos datos son consistentes con el concepto de que permitir desviaciones significativas de los requerimientos nutricionales en una hembra gestante puede alterar notablemente la calidad de su descendencia, lo que tendría un marcado impacto en la sostenibilidad y rentabilidad del productor.

**Cuadro 1.** Efecto de la subnutrición materna durante la gestación de vacas, sobre el crecimiento fetal, resultados publicados antes del año 2000.

Autor	Período de restricción (día de gestación)	Restricción	PV(kg) o CC de las madres preparto	PV terneros
Hafez <i>et al.</i> , 1968	45 a término	consumo	vaquillonas 441 vs. 625	menor peso al nacer
Corah <i>et al.</i> , 1975	180 a término	consumo	vaquillonas $\Delta$ PV of + 36,1 vs. -5,8	menor peso al nacer
Bellow y Short 1978	190 a término	consumo	vaquillonas 329 vs. 378	menor peso al nacer
Bellow y Short 1978	190 a término	consumo	vaquillonas 346 vs. 361	menor peso al nacer
Bellow y Short 1978	190 a término	consumo	vacas 422 vs. 473	sin efecto
Kroker y Cummins, 1979	190 a término	consumo	vaquillonas $\Delta$ PV 42,5 vs. -12 vs. -46	menor peso al nacer
Prior <i>et al.</i> 1979	42 a término	consumo	vaquillonas 355 vs. 421 vs. 469	sin efecto a los 90, 125, 150, 180, 210, 240, y 255 días de gestación
Waldhalm <i>et al.</i> , 1979	120 a término	proteína	vacas 371 vs. 410	menor largo de gestación
Tudor y O'Rourke 1980	180 a término	consumo	$\Delta$ PV durante trat + 63,8 o -36,8	menor peso al nacer y largo de gestación
Doornbos <i>et al.</i> , 1984	220 a término	consumo	vaquillonas y vacas 450 vs. 456	sin efecto
Anthony <i>et al.</i> , 1986	205 a término	proteína	vaquillonas 473 vs. 498	sin efecto
Boyd <i>et al.</i> , 1987	230 a término	consumo	vacas 503 vs. 527	menor peso al nacer
Carstens <i>et al.</i> , 1987	190 a término	proteína	vaquillonas $\Delta$ PV 97 vs. 180	sin efecto
Warrington <i>et al.</i> , 1988	90 a término	consumo	vaquillonas $\Delta$ PV of -3,75 vs. -92	menor peso al nacer y largo de gestación
Houghton <i>et al.</i> , 1990	190 a término	consumo	vacas 643 vs. 575	sin efecto
Miner <i>et al.</i> 1990	220 a término	consumo	vacas $\Delta$ PV 1,9 a 46,4	sin efecto
Rasby <i>et al.</i> , 1990	145 a 259	consumo	vacas 419 vs. 511	sin efecto
Shell <i>et al.</i> , 1995	100 a término	consumo	vacas 514 vs. 571	sin efecto
Spitzer <i>et al.</i> , 1995	190 a término	consumo	vaquillonas que paren con CC 4 o 6	menor peso al nacer
Martin <i>et al.</i> , 1997	140 a término	proteína	vaquillonas 475 vs. 357	sin efecto
Perry <i>et al.</i> , 1999	42 a 198	proteína	vaquillonas (No reportado)	sin efecto al término

## BIBLIOGRAFÍA

- Al-Gubory, K. H.; Fowler, P. A.; Garrel, C.** 2010. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 42(10), 1634-1650. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.06.001>
- Anthony, R. V.; Bellows, R. A.; Short, R. E.; Staigmiller, R. B.; Kaltenbach, C. C.; Dunn, T. G.** 1986. Fetal growth of beef calves. I. Effect of prepartum dietary crude protein on birth weight, blood metabolites and steroid hormone concentrations. *Journal of Animal Science*, 62(5): 1363-1374.
- Barker, D. J.** 2004. Developmental origins of wellbeing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 359(1449):1359-1366. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2004.1518>
- Baker, D. J.** 2007. Introduction: The window of opportunity. *The Journal of Nutrition*. 137(4): 1058-1059. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/137.4.1058>
- Barker, D.J.; Clark, P.M.** 1997. Fetal undernutrition and disease in later life. *Reviews of reproduction*, 2(2):105-112.
- Bartel, D. P.** 2004. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2):281-297. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
- Bellows, R. A.; Short, R. E.** 1978. Effects of Precalving Feed Level on Birth Weight, Calving Difficulty and Subsequent Fertility. *Journal of Animal Science*, 46(6):1522-1528. doi: <https://doi.org/10.2527/jas1978.4661522x>
- Bjorkman, N.** 1954. Morphological and histochemical studies on the bovine placenta. *Acta Anatomica (Basel)*, 22:1-91.
- Boettger, T.; Braun, T.** 2012. A new level of complexity: the role of microRNAs in cardiovascular development. *Circulation Research*, 110(7):1000-1013. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.247742>
- Bonner-Weir, S.; Like, A. A.** 1980. A dual population of islets of Langerhans in bovine pancreas. *Cell and tissue research*, 206(1):157-170.
- Boyd, G. W.; Kiser, T. E.; Lowrey, R. S.** 1987. Effects of prepartum energy intake on steroids during late gestation and on cow and calf performance. *Journal of Animal Science*, 64(6): 1703-1709. doi: <https://doi.org/10.2527/jas1987.6461703x>
- Carstens, G. E.; Johnson, D. E.; Holland, M. D.; Odde, K. G.** 1987. Effects of prepartum protein nutrition and birth weight on basal metabolism in bovine neonates. *Journal of Animal Science*, 65(3): 745-751. doi: <https://doi.org/10.2527/jas1987.653745x>
- Ciccioli, N.H.; Wettemann, R.P.; Spicer, L.J.; Lents, C.A.; White, F.J.; Keisler, D.H.** 2003. Influence of body condition at calving and postpartum nutrition on endocrine function and reproductive performance of primiparous beef cows. *Journal of Animal Science*, 81(12):3107-3120. doi: <https://doi.org/10.2527/2003.81123107x>
- Cochella, L.; Hobert, O.** 2012. Diverse functions of microRNAs in nervous system development. In *Current topics in developmental biology*, 99:115-143. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387038-4.00005-7>
- Constancia, M.; Hemberger, M.; Hughes, J.; Dean, W.; Ferguson-Smith, A.; Fundele, R.; Stewart, F.; Kelsey, G.; Fowden, A.; Sibley, C.; Reik, W.** 2002. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature*, 417:945-948.

**Corah, L. R.; Quealy, A.P.; Dunn, T.G.; Kaltenbach, C.C.** 1974. Prepartum and postpartum levels of progesterone and estradiol in beef heifers fed two levels of energy. *Journal of Animal Science*, 39(2):380-385. doi: <https://doi.org/10.2527/jas1974.392380x>

**Cleys E. R., Halleran J. L., McWhorter E., Hergenreder J., Enriquez V. A., Da Silveira J. C.; Bruemmer, J. E.; Winger, Q.A.; Bouma, G. J.** 2014. Identification of microRNAs in exosomes isolated from serum and umbilical cord blood, as well as placentomes of gestational day 90 pregnant sheep. *Molecular reproduction and development*, 81(11):983-93. doi: <https://doi.org/10.1002/mrd.22420>

**Clifton, V.L.** 2010. Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta*, 31: S33-S39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.11.010>

**Davies, M. J.** 2005. Fetal programming: the perspective of single and twin pregnancies. *Reproduction, Fertility and Development*, 17(3):379-386. doi: <https://doi.org/10.1071/RD04101>

**Di Renzo, G.C.; Rosati, A.; Sarti, R.D; Cruciani, L.; Cutuli, A.M.** 2007. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gender medicine*, 4(1):19-30. doi: [https://doi.org/10.1016/S1550-8579\(07\)80004-0](https://doi.org/10.1016/S1550-8579(07)80004-0)

**Doornbos, D. E.; Bellows, R. A.; Burfening, P.J.; Knapp, B. W.** 1984. Effects of dam age, prepartum nutrition, and duration of labor on productivity and postpartum *Reproduction* in beef females. *Journal of Animal Science*, 59(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.2527/jas1984.5911>

**Du., M.; Tong, J.; Zhao, J.; Underwood, K. R.; Zhu, M.; Ford, S. P.; Nathanielsz, P. W.** 2010. Fetal programming of skeletal muscle development in *Ruminant* animals. *Journal of Animal Science*, 88(Suppl\_13):E51-E60. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2311>

**Duarte, M. S.; Gionbelli, M. P.; Paulino, P. V. R.; Serão, N. V. L.; Nascimento, C. S.; Botelho, M. E.; Martins, T. S.; Filho, S. C. V.; Dodson, M. V.; Guimarães, S. E. F.; Du, M.** 2014. Maternal overnutrition enhances mRNA expression of adipogenic markers and collagen deposition in skeletal muscle of beef cattle fetuses. *Journal of Animal Science*, 92(9):3846-3854. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2014-7568>

**Elmen, J.; Lindow, M.; Silaharoglu, A.; Bak, M.; Christensen, M.; Lind-Thomsen, A.; Hedtjörn, M.; Hansen, J. B.; Hansen, H. F.; Straarup, E. M.; McCullagh, K.; Kearney, P.; Kauppinen, S.** 2007. Antagonism of microRNA-122 in mice by systemically administered LNA-antimiR leads to up-regulation of a large set of predicted target mRNAs in the liver. *Nucleic Acid Research*, 36(4):1153-1162. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkm1113>

**Fernández-Hernando, C.; Suárez, Y.; Rayner, K. J.; Moore, K. J.** 2011. MicroRNAs in lipid metabolism. *Current opinion in Lipidology*, 22:86-92. doi: [10.1097/MOL.0b013e3283428d9d](https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283428d9d)

**Ferrell, C. L.** 1991. Maternal and fetal influences on uterine and conceptus development in the cow: I. Growth of tissues of the gravid uterus. *Journal of Animal Science*, 69(5):1945-1953. doi: <https://doi.org/10.2527/1991.6951945x>

**Fontes, P. L. P.; Henry, D. D.; Ciriaco, F. M.; Oosthuizen, N.; Canal, L.B.; Sanford, C. D.; Mercadante, V. R. G.; Timlin, C.L.; Ealy, A. D.; Johnson, S. E.; DiLorenzo, N.; Lamb, G.C.** 2017. Impact of Fetal Versus Maternal Contributions of *Bos indicus* and *Bos taurus* Genetics on Fetal Embryonic Development. *Florida Beef Research Report*, 9.

- Ford, S. P.; Hess, B. W.; Schwoppe, M. M.; Nijland, M. J.; Gilbert, J. S.; Vonnahme, K. A.; Means, W. J.; Han, H.; Nathanielsz, P. W.** 2007. Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. *Journal of Animal Science*, 85(5):1285-1294. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2005-624>
- Fowden, A. L.; Forhead, A. J.** 2004. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*, 127(5):515-526. doi: <https://doi.org/10.1530/rep.1.00033>
- Funston, R. N.; Larson, D. M.; Vonnahme, K. A.** 2010. Effects of maternal nutrition on conceptus growth and offspring performance: Implications for beef cattle production. *Journal of Animal Science*, 88(Suppl\_13): E205-E215. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2351>
- Gao, F.; Liu, Y. C.; Hou, X. Z.** 2009. Effect of maternal undernutrition during late pregnancy on growth and development of ovine fetal visceral organs. *Asian-Australasian Journal of Animal Science*, 22(12):1633-1639. doi: <https://doi.org/10.5713/ajas.2009.90131>
- Gicquel, C.; El-Osta, A.; Le Bouc, Y.** 2008. Epigenetic regulation and fetal programming. *Best practice and research Clinical Endocrinology Metabolism*, 22(1):1-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.07.009>
- Godfrey, K. M.** 2002. The role of the placenta in fetal programming - A review. *Placenta*, 23(Suppl. A):S20-S27. doi: <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0773>
- Godfrey, K. M.; Barker, D. J.** 2000. Fetal nutrition and adult disease. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5): 1344S-1352S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1344s>
- Gong, L.; Pan, Y. X.; Chen, H.** 2010. Gestational low protein diet in the rat mediates Igf2 gene expression in male offspring via altered hepatic DNA methylation. *Epigenetics*, 5(7):619-626. doi: <https://doi.org/10.4161/epi.5.7.12882>
- Hafez, E. S. E.; Dyer, I. A.; Jainudeen, M. R.** 1968. Effect of maternal caloric intake on fetal development in beef cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 29: 2281-2285.
- Hales, C. N.; Barker, D. J.** 1992. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35(7): 595-601.
- Heasman, L.; Clarke, L.; Firth, K.; Stephenson, T.; Symonds, M. E.** 1998. Influence of restricted maternal nutrition in early to mid gestation on placental and fetal development at term in sheep. *Pediatric Research*, 44:546-551.
- Henrion-Caude, A.; Girard, M.; Amiel, J.** 2012. MicroRNAs in genetic disease: rethinking the dosage. *Current gene therapy*, 12(4): 292-300. doi: <https://doi.org/10.2174/156652312802083602>
- Houghton, P. L.; Lemenager, R. P.; Horstman, L. A.; Hendrix, K. S.; Moss, G. E.** 1990. Effects of body condition, pre- and postpartum energy level and early weaning on reproductive performance of beef cows and preweaning calf gain. *Journal of Animal Science*, 68(5):1438-1446. doi: <https://doi.org/10.2527/1990.6851438x>
- Jansson, N.; Pettersson, J.; Haafiz, A.; Ericsson, A.; Palmberg, I.; Tranberg, M.; Ganapathy, V.; Powell, T.L.; Jansson, T.** 2006. Down-regulation of placental transport of *Amino Acids* precedes the development of intrauterine growth restriction in rats fed a low protein diet. *The Journal of physiology*, 576:935-946. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.550004>
- Jones, H. N.; Woollett, L. A.; Barbour, N.; Prasad, P. D.; Powell, T. L.; Jansson, T.** 2009. High-fat diet before and during pregnancy causes marked up-regulation of placental nutrient transport and fetal overgrowth in C57/BL6 mice. *The FASEB Journal*, 23:271-278. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.08-116889>

- Kroker, G. A.; Cummins, L. J.** 1979. The effect of nutritional restriction on Hereford heifers in late pregnancy. *Australian Veterinary Journal*, 55(10): 467-474. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1979.tb00371.x>
- Latronico, M. V.; Condorelli, G.** 2009. MicroRNAs and cardiac pathology. *Nature Reviews Cardiology*, 6(6):418-429.
- Leiser, R.; Krebs, C.; Klisch, K.; Ebert, B.; Dantzer, V.; Schuler, G.; Hoffmann, B.** 1997. Fetal villosity and microvasculature of the bovine placentome in the second half of gestation. *The Journal of Anatomy*, 191(4):517-527. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1997.19140517.x>
- LeMaster, C. T.; Taylor, R. K.; Ricks, R. E.; Long, N. M.** 2017. The effects of late gestation maternal nutrient restriction with or without protein supplementation on endocrine regulation of newborn and postnatal beef calves. *Theriogenology*, 87(1):64-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.08.004>
- Lemley, C. O.; Hart, C. G.; Lemire, R. L.; King, E. H.; Hopper, R. M.; Park, S. B.; Rude, B. J.; Burnett, D. D.** 2018. Maternal nutrient restriction alters uterine artery hemodynamics and placentome vascular density in *Bos indicus* and *Bos taurus*. *Journal of Animal Science*, 96(11):4823-4834. doi: <https://doi.org/10.1093/jas/sky329>
- Long, N. M.; Prado-Cooper, M. J.; Krehbiel, C. R.; DeSilva, U.; Wettemann, R. P.** 2010. Effects of nutrient restriction of bovine dams during early gestation on postnatal growth, carcass and organ characteristics, and gene expression in adipose tissue and muscle. *Journal of Animal Science*, 88(10):3251-3261. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2512>
- Long, N.M.; Pratt, S. L.** 2017. Effects of maternal nutrient restriction during either the first or second trimester on bovine fetal adipose tissue microRNA at the end of mid-gestation. *Journal of Animal Science*, 95 (supplement4), 221
- Long, N. M.; Vonnahme, K. A.; Hess, B. W.; Nathanielsz, P. W.; Ford, S. P.** 2009. Effects of early gestational undernutrition on fetal growth, organ development, and placentomal composition in bovine. *Journal of Animal Science*, 87(6):1950-1959. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1672>
- Lunney, L.H.** 1998. Compensatory placental growth after restricted maternal nutrition in early pregnancy. *Placenta*, 19(1):105-111. doi: [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(98\)90105-9](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(98)90105-9)
- Luo, S. S.; Ishibashi, O.; Ishikawa, G.; Ishikawa, T.; Katayama, A.; Mishima, T.; Takizawa, T.; Shighihara, T.; Goto, T.; Izumi, A.; Ohkuchi, A.; Matsubara, S.; Takeshita, T.; Takizawa, T.** 2009. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes. *Biology of reproduction*, 81(4):717-729. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.075481>
- Martin, G. S.; Carstens, G. E.; Taylor, T. L.; Sweatt, C. R.; Eli, A. G.; Lunt, D. K.; Smith, S. B.** 1997. Prepartum protein restriction does not alter norepinephrine-induced thermogenesis or brown adipose tissue function in newborn calves. *The Journal of Nutrition*, 127(10): 1929-1937. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/127.10.1929>
- McCarty, K. J.; DeCarlo, A. N.; Ricks, R.E.; Pratt, S. L.; Long, N. M.** 2019. Effects of maternal nutrient restriction during gestation on bovine serum microRNA abundance. In: ASAS-CSAS national meeting (2019, Texas, USA).
- McMillen, I.C.; Robinson, J. S.** 2005. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiological reviews*, 85(2):571-633. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00053.2003>

- Murphy, V. E.; Gibson, P. G.; Giles, W. B.; Zakar, T.; Smith, R.; Bisits, A. M.; Kessell, C. G.; Clifton, V. L.** 2003. Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168(11):1317-1323. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200303-374OC>
- Naaktgeboren, C.; De Vries, I. J.; Stegeman, J. H.; Kok, K.; Beelen, R.** 1975. Developmental influences on the composition of fetal fluids in sheep, with special reference to dysmaturity. *Zeitschrift für Tierzüchtung und Züchtungsbiologie*, 92:51-66. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.1975.tb00514.x>
- Nathanielsz, P. W.; Poston, L.; Taylor, P. D.** 2007. *In utero* exposure to maternal obesity and diabetes: Animal models that identify and characterize implications for future health. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 34(2):201-212 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2007.03.006>
- Neel, J. V.** 1962. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *American journal of human genetics*, 14(4): 353-362.
- Neel, J. V.** 1999. The "thrifty genotype" in 1998. *Nutrition Reviews*, 57(5): S2-S9.
- NRC.** 2000. *Nutrient Requirements of Beef Cattle*. 7 th ed. Natl. Acad. Press, Washington, DC.
- O'rourke, P. K.; Entwistle, K. W.; Arman, C.; Esdale, C. R.; Burns, B. M.** 1991. Fetal development and gestational changes in *Bostaurus* and *Bosindicus* genotypes in the tropics. *Theriogenology*, 36(5):839-853. doi: [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(91\)90350-M](https://doi.org/10.1016/0093-691X(91)90350-M)
- Perry, V. E. A.; Norman, S. T.; Owen, J. A.; Daniel, R. C. W.; Phillips, N.** 1999. Low dietary protein during early pregnancy alters bovine placental development. *Animal Reproduction Science*, 55(1): 13-21. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(98\)00157-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(98)00157-2)
- Pond, W.G.; Maurer, R. R.; Klindt, J.** 1991. Fetal organ response to maternal protein deprivation during pregnancy in swine. *The Journal of Nutrition*, 121(4):504-509. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/121.4.504>
- Prior, R. L.; Scott, R. A.; Laster, D. B.; Champion, D. R.** 1979. Maternal Energy Status and Development of Liver and Muscle in the Bovine Fetus. *Journal of Animal Science*, 48:1538-1545. doi: <https://doi.org/10.2527/jas1979.4861538x>
- Pugh, D. G.; Schumacher, J.** 1993. Feeding and nutrition of brood mares. The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA).
- Rasby, R. J.; Wettemann, R. P.; Geisert, R. D.; Rice, L. E.; Wallace, C. R.** 1990. Nutrition, body condition and *Reproduction* in beef cows: Fetal and placental development, and estrogens and progesterone in plasma. *Journal of Animal Science*, 68(12):4267-4276. doi: <https://doi.org/10.2527/1990.68124267x>
- Rayner, K. J.; Moore, K.J.** 2014. MicroRNA control of high-density lipoprotein metabolism and function. *Circulation Research*, 114:183-192. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300645>
- Reik, W., Constância, M., Fowden, A., Anderson, N., Dean, W., Ferguson Smith, A.; Tycko, B.; Sibley, C.** 2003. Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. *The Journal of physiology*, 547:35-44. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2003.00035.x>
- Reynolds, L. P.; Caton, J. S.; Redmer, D. A.; Grazul Biliska, A. T., Vonnahme, K. A., Borowicz, P. P.; Luther, J. S.; Wallace, J. M.; Wu, G.; Spencer, T. E.** 2006. Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. *The Journal of physiology*, 572(Suppl. 1):51-58. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.104430>

- Reynolds, L. P.; Redmer, D.A.** 1995. Utero-placental vascular development and placental function. *Journal of Animal Science*, 73(6):1839-1851. doi: <https://doi.org/10.2527/1995.7361839x>
- Robinson, D. L.; Café, L. M.; Greenwood, P. L.** 2014. *Meat Science And Muscle Biology Symposium: Developmental programming in cattle: Consequences for growth, efficiency, carcass, muscle, and beef quality characteristics.* *Journal of Animal Science*, 91(3):1428-1442. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2012-5799>
- Robinson, W.** 2017. Genetic and epigenetic changes in the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR). *Placenta*, 57:242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001>
- Roseboom, T.; de Rooij, S.; Painter, R.** 2006. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early human development*, 82(8):485-491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001>
- Rottiers, V., Najafi-Shoushtari, S. H., Kristo, F., Gurusurthy, S., Zhong, L., Li, Y; Cohen, D.E.; Gerszten, R. E.; Bardeesy, N.; Mostoslavsky, R.; Näär, A. M.** 2012. MicroRNAs in metabolism and metabolic diseases. In Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology, 76:225-233.
- Russell, R. G.; Oteruelo, F. T.** 1981. An ultrastructural study of the differentiation of skeletal muscle in the bovine fetus. *Anatomy and embryology*, 162(4):403-417.
- Santovito, D.; Mezzetti, A.; Cipollone, F.** 2012. MicroRNAs and atherosclerosis: new actors for an old movie. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22(11):937-943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.03.007>
- Satterfield, M. C., Dunlap, K. A., Keisler, D. H., Bazer, F. W.; Wu, G.** 2013. Arginine nutrition and fetal brown adipose tissue development in nutrient-restricted sheep. *Amino Acids*, 45(Suppl. 3):489-499.
- Schoknecht, P. A.; Newton, G. R.; Weise, D.E.; Pond, W. G.** 1994. Protein restriction in early pregnancy alters fetal and placental growth and allantoic fluid proteins in swine. *Theriogenology*, 42:217-226. doi: [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(94\)90265-8](https://doi.org/10.1016/0093-691X(94)90265-8)
- Shell, T. M., Early, R. J., Carpenter, J. R., Buckley, B. A.** 1995. Prepartum nutrition and solar radiation in beef cattle: II. Residual effects on postpartum milk yield, immunoglobulin, and calf growth. *Journal of Animal Science*, 73(5):1303-1309. doi: <https://doi.org/10.2527/1995.7351303x>
- Spitzer, J. C; Morrison, D. G.; Wettemann, R.P.; Faulkner, L. C.** 1995. Reproductive responses and calf birth and weaning weights as affected by body condition at parturition and postpartum weight gain in primiparous beef cows. *Journal of Animal Science*, 73:1251-1257. doi: <https://doi.org/10.2527/1995.7351251x>
- Stark, M. J., Clifton, V. L.; Wright, I. M.** 2009. Neonates born to mothers with pre-eclampsia exhibit sex-specific alterations in microvascular function. *Pediatric research*, 65(3):291.
- Stein, Z., Susser, M., Saenger, G., Marolla, F.** 1975. Famine and human development. The Dutch hunger winter of 1944-1945. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Stein, A. D., Zybert, P. A., Van de Bor, M., Lumey, L. H.** 2004. Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter. *International Journal of Epidemiology*, 33(4):831-836. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh083>
- Sultana, Z., Maiti, K., Aitken, J., Morris, J., Dedman, L., Smith, R.** 2017. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Reproductive Immunology*, 77(Suppl. 5):1-10. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12653>

- Symonds, M. E.; Mostyn, A.; Pearce, S.; Budge, H.; Stephenson, T.** 2003. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *The Journal of endocrinology*, 179(3):293-299. doi: 10.1677/joe.0.1790293
- Symonds, M. E.; Sebert, S. P.; Hyatt, M. A.; Budge, H.** 2009. Nutritional programming of the metabolic syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(Suppl. 11):604-610.
- Taylor, R. K.; Mangrum, K. S.; LeMaster, C. T.; Pratt, S. L.; Long, N. M.** 2015. Effects of maternal nutrient restriction on bovine placentome and miRNA expression during mid-gestation. In: ADSAS- ASAS National meeting Abstract (2015, Orlando, Florida, USA)
- Taylor, R. K.; LeMaster, C. T.; Mangrum, K. S.; Ricks, R. E.; Long, N. M.** 2018. Effects of maternal nutrient restriction during early or mid-gestation without realimentation on maternal physiology and foetal growth and development in beef cattle. *Animal*, 12(2):312-321. doi: DOI:10.1017/S175173111700163X
- Tudor, G. D.; O'Rourke, P. K.** 1980. The effect of pre- and post-natal nutrition on the growth of beef cattle 2. The effect of severe restriction in early post-natal life on growth and feed efficiency during recovery. *Australian Journal of Agricultural Research*, 31(1), 179-189.
- Uetake, K.** 2013. Newborn calf welfare: A review focusing on mortality rates. *Animal Science Journal*, 84(Suppl. 2):101-105. doi: <https://doi.org/10.1111/asj.12019>
- Vatten, L.J.; Skjærven, R.** 2004. Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early human development*, 76(1), 47-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2003.10.006>
- Vonnahme, K. A.; Hess, B. W.; Hansen, T. R.; McCormick, R. J.; Rule, D. C.; Moss, G. E.; Murdoch, W. J.; Nijland, M.J.; Skinner, D. C.; Nathanielsz, P. W.; Ford, S. P.** 2003. Maternal undernutrition from early- to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. *Biology of reproduction*, 69(1):133-140. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.012120>
- Vonnahme, K. A.; Zhu, M. J.; Borowicz, P. P.; Geary, T. W.; Hess, B. W.; Reynolds, L. P.; Caton, J. S.; Means, W. J.; Ford, S. P.** 2007. Effect of early gestational undernutrition on angiogenic factor expression and vascularity in the bovine placentome. *Journal of Animal Science*, 85(Suppl. 10):2464-2472. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2006-805>
- Vonnahme K. A.; Wilson, M. E.; Ford, P. S.** 2001. Relationship between placental vascular endothelial growth factor expression and placental/endometrial vascularity in the pig. *Biology of reproduction*, 64(6): 1821-1825. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.6.1821>
- Waldhalm, D. G., Hall, R. F., DeLong, W. J., Olson, D. P.; Everson, D. O.** 1979. Restricted dietary protein in pregnant beef cows: I. The effect on length of gestation and calthood mortality. *Theriogenology*, 12:61-68. doi: [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(79\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0093-691X(79)90010-4)
- Wallace, L. R.** 1946. The effect of diet on foetal development. *Journal of Physiology*, 104: 34P-35P.
- Wallace, J. M., Bourke, D. A., Aitken, R. P., Leitch, N.; Hay Jr, W. W.** 2002. Blood flows and nutrient uptakes in growth-restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 282(4): R1027-R1036. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00465.2001>

**Warrington, B. G., Byers, F. M., Schelling, G. T., Forrest, D. W., Baker, J. F., Greene, L. W.** 1988. Gestation nutrition, tissue exchange and maintenance requirements of heifers. *Journal of Animal Science*, 66(3):774–782. doi: <https://doi.org/10.2527/jas1988.663774x>

**Wu, G.; Bazer, F. W.; Wallace, J. M.; Spencer, T. E.** 2006. BOARD-INVITED REVIEW: Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences. *Journal of Animal Science*, 84(9):2316–2337 doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2006-156>

**Yan, X.; Zhu, M. J.; Dodson, M. V.; Du, M.** 2013. Developmental programming of fetal skeletal muscle and adipose tissue development. *Journal of genomics*, 1:29. doi: [10.7150/jgen.3930](https://doi.org/10.7150/jgen.3930)

**Zhang, L.; Long, N. M.; Hein, S. M.; Ma, Y.; Nathanielsz, P. W.; Ford, S. P.** 2011. Maternal obesity in ewes results in reduced fetal pancreatic  $\beta$ -cell numbers in late gestation and decreased circulating insulin concentration at term. *Domestic animal endocrinology*, 40(1): 30-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2010.08.004>

**Zhu, M. J., Du, M., Hess, B. W., Means, W. J., Nathanielsz, P. W., Ford, S. P.** 2007. Maternal nutrient restriction upregulates growth signaling pathway in the cotyledonary artery of cow placentomes. *Placenta*, 28:361-368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2006.04.005>

**Zhu, M. J., Ford, S. P., Means, W. J., Hess, B. W., Nathanielsz, P. W., Du, M.** 2006. Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *The Journal of physiology*, 575(1), 241-250. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.112110>