



Epigenética: catorce generaciones

Contenido

Los recuerdos epigenéticos se transmiten a través de 14 generaciones sucesivas	1
Epigenética: La desaparición del determinismo biológico	2
Los genes cargan el arma, el medio ambiente aprieta el gatillo	2
Herencia transgeneracional del cambio epigenético: los disruptores endocrinos desencadenan la infertilidad en las generaciones futuras	3
Herencia transgeneracional de episodios traumáticos: la experiencia parental da forma a los rasgos de la descendencia	3
La experiencia humana de hambruna y tragedia abarca generaciones	4
Las células del cuerpo pasan la información genética directamente a los espermatozoides	5
Los cambios epigenéticos perduran más de lo que nunca se predijo	6
Direcciones futuras: ¿A dónde vamos desde aquí?	6
Referencias	7

Los recuerdos epigenéticos se transmiten a través de 14 generaciones sucesivas

Esto subraya por excelencia que el aire que respiramos, los alimentos que comemos, los pensamientos que permitimos, las toxinas a las que estamos expuestos y las experiencias que experimentamos pueden perseverar en nuestros descendientes y permanecer en nuestra progenie mucho después de que nos hayamos ido. (ZFFOTO/Shutterstock)

El pasado de nuestros antepasados vive a través de nosotros: una investigación innovadora ilustra cómo la experiencia de los padres no solo está impresa epigenéticamente en la descendencia, sino en un número sin precedentes de generaciones futuras. En lugar de ocurrir en la escala de tiempo alargada de millones de años, el cambio genético puede ocurrir en tiempo biológico real a través de nanopartículas conocidas como exosomas.

Hasta hace poco, se creía que nuestros genes dictan nuestro destino. Que estamos programados para las enfermedades que finalmente nos acosarán en base al código indescifrable precableado escrito en piedra en nuestro material genético. El floreciente campo de la epigenética, sin embargo, está anulando estos principios y marcando el comienzo de una escuela de pensamiento donde la crianza, no la naturaleza, se considera la influencia predominante cuando se trata de la expresión genética y nuestra libertad o aflicción por enfermedades crónicas.

Epigenética: La desaparición del determinismo biológico

La epigenética, o el estudio de los mecanismos fisiológicos que silencian o activan los genes, abarca procesos que alteran la función de los genes sin cambiar la secuencia de pares de bases de nucleótidos en nuestro ADN. Traducido literalmente como "además de los cambios en la secuencia genética", la epigenética incluye procesos como la metilación, acetilación, fosforilación, sumoliación y ubiquitilación que pueden transmitirse a las células hijas tras la división celular (1). La metilación, por ejemplo, es la unión de etiquetas simples de grupos metilo a moléculas de ADN, que pueden reprimir la transcripción de un gen cuando ocurre en la región de un promotor de genes. Este simple grupo metilo, o un carbono unido a tres moléculas de hidrógeno, desactiva efectivamente el gen.

Las modificaciones postraduccionales de las proteínas histonas es otro proceso epigenético. Las histonas ayudan a empaquetar y condensar la doble hélice del ADN en el núcleo celular en un complejo llamado cromatina, que puede ser modificado por enzimas, grupos acetilo y formas de ARN llamadas pequeños ARN interferentes y microARN (1). Estas modificaciones químicas de la cromatina influyen en su estructura tridimensional, que a su vez gobierna su accesibilidad para la transcripción del ADN y dicta si los genes se expresan o no.

Heredamos un alelo, o variante, de cada gen de nuestra madre y el otro de nuestro padre. Si el resultado de los procesos epigenéticos es la impronta, un fenómeno en el que uno de los dos alelos de un par de genes se apaga, esto puede generar un resultado perjudicial para la salud si el alelo expresado es defectuoso o aumenta nuestra susceptibilidad a infecciones o tóxicos (1). Los estudios vinculan los cánceres de casi todos los tipos, disfunción neuroconductual y cognitiva, enfermedades respiratorias, trastornos autoinmunes, anomalías reproductivas y enfermedades cardiovasculares con mecanismos epigenéticos (1). Por ejemplo, el fármaco antiarrítmico cardíaco procainamida y el agente antihipertensivo hidralazina pueden causar lupus en algunas personas al causar patrones aberrantes de metilación del ADN e interrumpir las vías de señalización (1).

Los genes cargan el arma, el medio ambiente aprieta el gatillo

Los productos farmacéuticos, sin embargo, no son los únicos agentes que pueden inducir trastornos epigenéticos. Ya sea que haya nacido por parto vaginal o

cesárea, amamantado o alimentado con biberón, criado con una mascota en la casa o infectado con ciertas enfermedades infantiles, todo influye en su expresión epigenética. Ya sea que sea sedentario, rece, fume, medie, haga yoga, tenga una extensa red de apoyo social o esté alienado de su comunidad, todas sus elecciones de estilo de vida influyen en su riesgo de enfermedad que opera a través de mecanismos de epigenética.

De hecho, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) afirman que la genética representa solo el 10% de las enfermedades, y el 90% restante se debe a variables ambientales (2). Un artículo publicado en la *Public Library of Science One (PLoS One)* titulado "Los factores genéticos no son las principales causas de las enfermedades crónicas" se hace eco de estas afirmaciones, citando que las enfermedades crónicas son solo 16.4% genéticas y 84.6% ambientales (3). Estos conceptos tienen sentido a la luz de la investigación sobre el exposoma, la medida acumulativa de todos los insultos ambientales en los que incurre un individuo durante su curso de vida que determina la susceptibilidad a la enfermedad (4)

Herencia transgeneracional del cambio epigenético: los disruptores endocrinos desencadenan la infertilidad en las generaciones futuras

Los científicos especularon anteriormente que los cambios epigenéticos desaparecen con cada nueva generación durante la gametogénesis, la formación de espermatozoides y óvulos, y después de la fertilización. Sin embargo, esta teoría fue cuestionada por primera vez por una investigación publicada en la revista *Science* que demostró que la exposición transitoria de ratas preñadas al insecticida metoxicloro, un compuesto estrogénico, o al fungicida vinclozolina, un compuesto antiandrogénico, resultó en una mayor incidencia de infertilidad masculina y disminuyó la producción y viabilidad de espermatozoides en el 90% de los machos de cuatro generaciones posteriores que fueron rastreados (1). En particular, estos efectos reproductivos se asociaron con trastornos en los patrones de metilación del ADN en la línea germinal, lo que sugiere que los cambios epigenéticos se transmiten a las generaciones futuras. Los autores concluyeron: "La capacidad de un factor ambiental (por ejemplo, un disruptor endocrino) para reprogramar la línea germinal y promover un estado de enfermedad transgeneracional tiene implicaciones significativas para la biología evolutiva y la etiología de la enfermedad" (6, p. 1466). Esto puede sugerir que los productos de cuidado personal y los productos de limpieza comerciales cargados de fragancias y alteradores endocrinos a los que todos estamos expuestos pueden desencadenar problemas de fertilidad en múltiples generaciones futuras.

Herencia transgeneracional de episodios traumáticos: la experiencia parental da forma a los rasgos de la descendencia

Además, las experiencias traumáticas pueden transmitirse a las generaciones futuras a través de la epigenética como una forma de informar a la prole sobre la información más destacada necesaria para su supervivencia (7). En un estudio, los investigadores introdujeron la acetofenona química similar a la cereza en las cámaras de los ratones mientras administraban descargas eléctricas, condicionando a los ratones a temer el olor (7). Esta reacción se transmitió a dos generaciones sucesivas, que se estremecieron significativamente más en presencia

de acetofenona a pesar de nunca haberla encontrado en comparación con los descendientes de ratones que no habían recibido este condicionamiento (7). El estudio sugiere que ciertas características del entorno sensorial parental experimentado antes de la concepción pueden remodelar el sistema nervioso sensorial y la neuroanatomía en generaciones concebidas posteriormente (7). Se observaron alteraciones en las estructuras cerebrales que procesan estímulos olfativos, así como una mayor representación del receptor que percibe el olor en comparación con los ratones control y su progenie (7). Estos cambios fueron transmitidos por mecanismos epigenéticos, como lo ilustra la evidencia de que los genes sensibles a la acetofenona en ratones temerosos estaban hipometilados, lo que puede haber mejorado la expresión de genes receptores de olor durante el desarrollo que conducen a la sensibilidad a la acetofenona (7).

La experiencia humana de hambruna y tragedia abarca generaciones

El estudio con ratones, que ilustra cómo las células germinales (óvulo y espermatozoide) exhiben plasticidad dinámica y adaptabilidad en respuesta a las señales ambientales, se refleja en estudios en humanos. Por ejemplo, las exposiciones a ciertos factores estresantes como la inanición durante el período gestacional se asocian con malos resultados de salud para la descendencia. Se ha demostrado que las mujeres que sufren hambruna antes de la concepción de su descendencia dan a luz a niños con menor salud mental y calidad de vida autoinformadas (8).

Los estudios destacan de manera similar que "la exposición materna a la hambruna alrededor del momento de la concepción se ha relacionado con la prevalencia de trastornos afectivos importantes, trastornos de personalidad antisocial, esquizofrenia, disminución del volumen intracraneal y anomalías congénitas del sistema nervioso central" (8). La exposición gestacional a la hambruna holandesa de mediados del siglo XX también se asocia con una menor percepción de la salud (9), así como con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, hipertensión y obesidad en la descendencia (8). La desnutrición materna durante el embarazo conduce a la adiposidad neonatal, que es un predictor de obesidad futura (10), en los nietos (11).

El impacto de la epigenética también se ejemplifica en la investigación sobre los efectos intergeneracionales del trauma, que ilumina que los descendientes de personas que sobrevivieron al Holocausto exhiben perfiles anormales de hormonas del estrés, y una baja producción de cortisol en particular (12). Debido a su respuesta alterada al cortisol y la reactividad alterada al estrés, los hijos de sobrevivientes del Holocausto a menudo tienen un mayor riesgo de trastorno de estrés postraumático (TEPT), ansiedad y depresión (13).

La exposición intrauterina al estrés materno en forma de violencia de pareja durante el embarazo también puede conducir a cambios en el estado de metilación del receptor de glucocorticoides (GR) de su descendencia adolescente (14). Estos estudios sugieren que la experiencia de trauma de un individuo puede predisponer a sus descendientes a enfermedades mentales, problemas de comportamiento y anomalías psicológicas debido a la "programación epigenética transgeneracional de genes que operan en el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal", un conjunto complejo de interacciones entre las glándulas endocrinas que determinan la respuesta al estrés y la resiliencia (14).

Las células del cuerpo pasan la información genética directamente a los espermatozoides

No solo eso, sino que los estudios están iluminando que la información genética puede transferirse a través de las células germinales de una especie en tiempo real. Estos hallazgos de cambio de paradigma anulan la lógica convencional que postula que el cambio genético ocurre en la escala de tiempo prolongada de cientos de miles o incluso millones de años. En un estudio relativamente reciente, se descubrió que los exosomas eran el medio a través del cual se transfería información de las células somáticas a los gametos.

Este experimento implicó xenotrasplante, un proceso en el que las células vivas de una especie se injertan en un receptor de otra especie. Específicamente, las células tumorales de melanoma humano genéticamente modificadas para expresar genes para una enzima trazadora fluorescente llamada plásmido codificante de EGFP se trasplantaron en ratones. Los experimentadores encontraron que las moléculas que contienen información que contienen el trazador EGFP se liberaron en la sangre de los animales (15). Se encontraron exosomas, o "vesículas membranosas especializadas de tamaño nanométrico derivadas de compartimentos endocíticos que son liberados por muchos tipos de células" entre las moléculas rastreables de EGFP (16, p. 447).

Los exosomas, que son sintetizados por todas las células vegetales y animales, contienen distintos repertorios de proteínas y se crean cuando se produce una gemación hacia adentro desde la membrana de los cuerpos multivesiculares (MVB), un tipo de orgánulo que sirve como un compartimento de clasificación unido a la membrana dentro de las células eucariotas (16). Los exosomas contienen microARN (miARN) y ARN pequeño, tipos de ARN no codificante implicados en la regulación de la expresión génica (16). En este estudio, los exosomas entregaron ARN a los espermatozoides maduros (espermatozoides) y permanecieron almacenados allí (15).

Los investigadores destacan que este tipo de ARN puede comportarse como un "determinante transgeneracional de las variaciones epigenéticas heredables y que el ARN espermatozoide puede transportar y entregar información que causa variaciones fenotípicas en la progenie" (15). En otras palabras, el ARN transportado a los espermatozoides por los exosomas puede presidir la expresión génica de una manera que cambia los rasgos observables y el riesgo de enfermedad de la descendencia, así como su morfología, desarrollo y fisiología. Este estudio fue el primero en dilucidar la transferencia de información mediada por ARN de las células somáticas a las germinales, lo que fundamentalmente anula lo que se conoce como la barrera de Weisman, un principio que establece que el movimiento de la información hereditaria de los genes a las células del cuerpo es unidireccional, y que la información transmitida por el óvulo y el espermatozoide a las generaciones futuras permanece independiente de las células somáticas y la experiencia parental (15).

Además, esto puede tener implicaciones para el riesgo de cáncer, ya que los exosomas contienen grandes cantidades de información genética que puede ser fuente de transferencia lateral de genes (17) y se liberan abundantemente de las células tumorales (18). Esto puede conciliarse con el hecho de que se han observado vesículas similares a exosomas en varios mamíferos (15), incluidos los

humanos, muy cerca de los espermatozoides en estructuras anatómicas como el epidídimo y en el líquido seminal (19). Estos exosomas pueden propagarse posteriormente a las generaciones futuras con fertilización y aumentar el riesgo de cáncer en la descendencia (20).

Los investigadores concluyeron que los espermatozoides pueden actuar como los repositorios finales de información derivada de células somáticas, lo que sugiere que los insultos epigenéticos a las células de nuestro cuerpo pueden transmitirse a las generaciones futuras. Esta noción confirma la teoría evolutiva de la "herencia blanda" propuesta por el naturalista francés Jean-Baptiste Lamarck, según la cual las características adquiridas a lo largo de la vida de un organismo se transmiten a la descendencia, un concepto que la genética moderna rechazó previamente antes de que la epigenética llegara a la escena. De esta manera, los espermatozoides son capaces de asimilar espontáneamente moléculas exógenas de ADN y ARN, comportándose tanto como vectores de su genoma nativo como de material genético extraño extracromosómico que "luego se entrega a los ovocitos en la fertilización con la consiguiente generación de animales modificados fenotípicamente" (15).

Los cambios epigenéticos perduran más de lo que nunca se predijo

En un estudio reciente, los gusanos nematodos fueron manipulados para albergar un transgén para una proteína fluorescente, lo que hizo que los gusanos brillaran bajo luz ultravioleta cuando se activó el gen (21). Cuando los gusanos se incubaron a temperatura ambiente de 20 ° Celsius (68 ° Fahrenheit), se observó un brillo insignificante, lo que indica una baja actividad del transgén (21). Sin embargo, la transferencia de los gusanos a un clima más cálido de 25 ° C (77 ° F) estimuló la expresión del gen, ya que los gusanos brillaban intensamente (21).

Además, se encontró que esta alteración inducida por la temperatura en la expresión génica persiste durante al menos 14 generaciones, lo que representa la preservación de los recuerdos epigenéticos del cambio ambiental a través de un número sin precedentes de generaciones (21). En otras palabras, los gusanos transmitieron recuerdos de condiciones ambientales pasadas a sus descendientes, a través del vehículo del cambio epigenético, como una forma de preparar a su descendencia para las condiciones ambientales prevalecientes y garantizar su supervivencia.

Direcciones futuras: ¿A dónde vamos desde aquí?

Tomados acumulativamente, la investigación antes mencionada desafía las leyes mendelianas tradicionales de la genética, que postulan que la herencia genética ocurre exclusivamente a través de la reproducción sexual y que los rasgos se transmiten a la descendencia a través de los cromosomas contenidos en las células de la línea germinal, y nunca a través de las células somáticas (corporales).

Efectivamente, esto demuestra la existencia de una herencia transgeneracional no mendeliana, donde los rasgos separados de los genes cromosómicos se transmiten a la progenie, lo que resulta en fenotipos persistentes que perduran a través de las generaciones (22).

Esta investigación imparte un nuevo significado al principio de mayordomía de siete generaciones enseñado por los nativos americanos, que exige que

consideremos el bienestar de siete generaciones por venir en cada una de nuestras decisiones. No solo deberíamos incorporar este enfoque en las prácticas de sostenibilidad ambiental, sino que sería prudente considerar cómo las condiciones a las que sometemos nuestros cuerpos: la contaminación y los tóxicos que impregnan el paisaje e impregnan nuestros cuerpos, el suelo desprovisto de nutrientes que engendra alimentos pobres en micronutrientes, las interrupciones en nuestro ritmo circadiano debido a la ubicuidad de los dispositivos electrónicos. Nuestro divorcio de la naturaleza y la desaparición de nuestras afiliaciones tribales pueden traducirse en efectos nocivos para la salud y disminución de la calidad de vida para un número previamente insondable de generaciones posteriores. Los peligros de la agricultura moderna, la revolución industrial y la vida contemporánea son los "impulsores conocidos o sospechosos detrás de los procesos epigenéticos ... incluidos los metales pesados, los pesticidas, los gases de escape de diesel, el humo del tabaco, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las hormonas, la radiactividad, los virus, las bacterias y los nutrientes básicos" (1, p. A160).

Por casualidad, sin embargo, muchos insumos como el ejercicio, la atención plena y los componentes bioactivos en frutas y verduras como:

- **sulforafano** en vegetales crucíferos,
- **resveratrol** de uvas rojas,
- **genisteína** de la soja,
- **sulfuro de dialilo** del ajo,
- **curcumina** de cúrcuma,
- **betaína** de remolacha, y
- **catequina** del té verde

puede modificar favorablemente los fenómenos epigenéticos "ya sea inhibiendo directamente las enzimas que catalizan la metilación del ADN o las modificaciones de histonas, o alterando la disponibilidad de sustratos necesarios para esas reacciones enzimáticas" (23, p. 8).

Esto subraya por excelencia que el aire que respiramos, los alimentos que comemos, los pensamientos que permitimos, las toxinas a las que estamos expuestos y las experiencias que experimentamos pueden perseverar en nuestros descendientes y permanecer en nuestra progenie mucho después de que nos hayamos ido. Debemos ser conscientes de los efectos de nuestras acciones, ya que provocan un efecto dominó a través de las proverbiales arenas del tiempo.

Publicado de GreenMedInfo.com

13 de octubre de 2018

Referencias

1. Weinhold, B. (2006). Epigenética: La ciencia del cambio. Perspectivas de salud ambiental, 114(3), A160-A167.
2. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2014). Exposoma y Exposomics. Extraído de <https://www.cdc.gov/niosh/topics/exposome/>
3. Rappaport, S.M. (2016). Los factores genéticos no son las principales causas de las enfermedades crónicas. PLoS One, 11(4), e0154387.

4. Vrijheid, M. (2014). El exposoma: un nuevo paradigma para estudiar el impacto del medio ambiente en la salud. *Tórax*, 69(9), 876-878. DOI: 10.1136/ThoraxJNL-2013-204949.
5. Wild, C.P. (2012). El exposoma: del concepto a la utilidad. *Revista Internacional de Epidemiología*, 41, 24-32. doi:10.1093/ije/dyr236
6. Anway, M.D. et al. (2005). Acciones epigenéticas transgeneracionales de disruptores endocrinos y fertilidad masculina. *Ciencia*, 308(5727), 1466-1469.
7. Dias, B.G. y Ressler, K.J. (2014). La experiencia olfativa de los padres influye en el comportamiento y la estructura neuronal en las generaciones posteriores. *Nature Neuroscience*, 17(1), 89-98.
8. Stein, A.D. et al. (2009). Exposición materna a la hambruna holandesa antes de la concepción y durante el embarazo: calidad de vida y síntomas depresivos en la descendencia adulta. *Epidemiología*, 20(6), doi: 10.1097/EDE.0b013e3181b5f227.
9. Roseboom, T.J. et al. (2003). Salud percibida de adultos después de la exposición prenatal a la hambruna holandesa. *Epidemiología perinatal pediátrica*, 17, 391-397.
10. Badon, S.E. et al. (2014). Aumento de peso gestacional y adiposidad neonatal en el estudio de resultados de hiperglucemia y embarazo adverso-región de América del Norte. *Obesidad (Silver Spring)*, 22(7), 1731-1738.
11. Veenendaal, M.V. et al. (2013). Efectos transgeneracionales de la exposición prenatal a la hambruna holandesa de 1944-45. *BJOG*, 120(5), 548-53. DOI: 10.1111/1471-0528.
12. Yehuda, R. y Bierer, L.M. (2008). Transmisión transgeneracional de cortisol y riesgo de TEPT. *Progreso en la investigación del cerebro*, 167, 121-135.
13. Aviad-Wilcheck, Y. et al. (2013). Los efectos de las características de supervivencia de los padres sobrevivientes del Holocausto en los síntomas de ansiedad y depresión de los hijos. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 50(3), 210-216.
14. Radke, K.M. et al. (2011). Impacto transgeneracional de la violencia de pareja íntima sobre la metilación en el promotor del receptor de glucocorticoides. *Psiquiatría traslacional*, 1, e21. DOI: 10.1038/TP.2011.21.
15. Cossetti, C. et al. (2014). Transmisión de soma a línea germinal de ARN en ratones xenoinjertados con células tumorales humanas: posible transporte por exosomas. *PLoS One*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101629>.
16. Zomer, A. et al. (2010). Exosomas: Apto para entregar ARN pequeño. *Biología comunicativa e integrativa*, 3(5), 447-450.
17. Balaj, L. et al. (2011) Las microvesículas tumorales contienen elementos de retrotransposón y secuencias de oncogén amplificadas. *Comunicaciones naturales*, 2, 180.
18. Azmi, A.S., Bao, B. y Sarkar, F.H. (2013). Exosomas en el desarrollo del cáncer, metástasis y resistencia a los medicamentos: una revisión exhaustiva. *Revisión de metástasis del cáncer*, 32, 623-643
19. Poliakov, A. et al. (2009). Heterogeneidad estructural y composición proteica de vesículas similares a exosomas (prostasomas) en semen humano. *Próstata*, 69, 159-167.
20. Cheng, R.Y. et al. (2004) Epigenetic and gene expression changes related to transgenerational carcinogenesis. *Carcinogénesis molecular*, 40, 1-11.
21. Klosin, A. et al. (2017). Transmisión transgeneracional de información ambiental en *C. elegans*. *Ciencia*, 356(6335).

22. Lim, J.P. y Brunet, A. (2013). Cerrando la brecha transgeneracional con la memoria epigenética. *Tendencias en genética*, 29(3), 176-186. doi: 10.1016/j.tig.2012.12.008
23. Choi, S.-W. y Friso, S. (2010). Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 1(1), 8-16. doi:10.3945/an.110.1004.