

Epigenética y respuestas intergeneracionales a los estímulos del medio ambiente. De los hechos a lo que ignoramos

ebook.ecog-obesity.eu/es/biologia/epigenetica-y-respuestas-intergeneracionales-a-los-estimulos-del-medio-ambiente-de-los-hechos-a-lo-que-ignoramos



Claudine Junien

INRA

UMR1198 Biologie du Développement et Reproduction,
F-78350 Jouy-en-Josas,
France

claudine.junien@jouy.inra.fr

Traducción al español dentro del proyecto PerMondo para la traducción gratuita de páginas web y documentos para ONG y asociaciones sin ánimo de lucro. Proyecto dirigido por Mondo Agit. Traductora: Idoia Rojo Sanz

Resumen

Cada vez hay más interés por los mecanismos no genéticos y no culturales que aseguran la transmisión de la memoria de la exposición parental a diferentes estímulos ambientales y que condicionan la reacción que durante su vida tendrán las siguientes generaciones a su entorno. Sin embargo, todavía quedan muchas preguntas básicas por responder en relación a la naturaleza, el papel y el impacto de cada una de las marcas y procesos epigenéticos, de los ARN no codificantes y otros mecanismos y de su persistencia a lo largo de las generaciones, y queda aún por construir un modelo que incorpore los distintos sistemas de transmisión, sus interacciones con el medio ambiente así como el periodo de sensibilidad en función del sexo de los padres y del niño.

Revisando las teorías de Jean Baptiste Lamarck a la luz de la epigenética

Nuestra capacidad de respuesta a los diferentes retos e incertidumbres de la vida, a los factores de estrés y al riesgo de enfermedad durante la infancia y la edad adulta, depende del capital de salud y del capital humano con los que fuimos dotados al momento del nacimiento [1]. La idea según la cual mecanismos no genéticos y no culturales son capaces de transmitir la memoria de la exposición a distintas condiciones ambientales y condicionan las reacciones de las siguientes generaciones, se encuentra a la base del concepto del origen fetal de las enfermedades del adulto o DOHaD, por las siglas en inglés de: «*developmental origins of health and disease*») [2]. Este concepto pone igualmente de manifiesto la actualidad de las propuestas de J.B. Lamarck desacreditadas durante mucho tiempo (ver recuadro).

Recuadro

El bajo relieve localizado en la parte posterior de la base del monumento representa a Jean Baptiste Lamarck y a su hija, Aménaïde Cornélie. La inscripción dice: "La postérité vous admirera, elle vous vengera, mon père" (La posteridad le admirará, lo vengará, padre mío).

El biólogo, zoólogo y anatomista francés Jean-Baptiste Pierre Antoine de Mont, Chevalier de Lamarck (1774-1829), contribuyó de manera importante a la clasificación de las formas de vida vía la proposición de cuatro leyes:

Primera ley: La vida, por sus propias fuerzas, tiende continuamente a incrementar el volumen de cualquier cuerpo que la posee y a aumentar las dimensiones de sus partes hasta un límite que ella misma define.

Segunda ley: La generación de un nuevo órgano en el cuerpo de un animal resulta del surgimiento de una nueva necesidad que continúa a hacerse sentir y de un nuevo movimiento que esta necesidad hace nacer y mantiene.

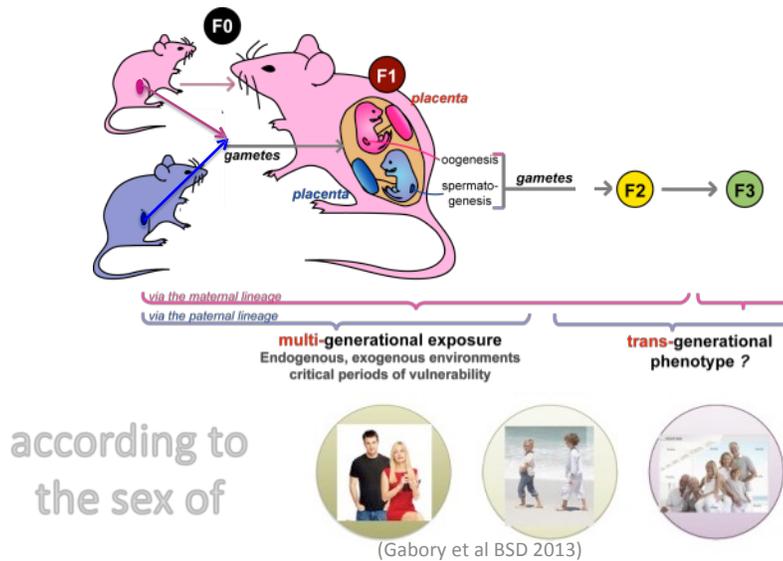
Tercera ley: El desarrollo de los órganos y su fuerza de acción están constantemente en evolución debido al empleo de estos órganos.

Cuarta ley: Todo lo que ha sido adquirido, delineado o cambiado en la organización de los individuos durante el curso de sus vidas, se conserva al momento de la generación y se transmite a los nuevos individuos que provienen de aquellos que sufrieron dichos cambios..

A menudo los procesos de transmisión no genéticos son descritos como *Lamarckianos* porque plantean la posibilidad de que se puedan heredar caracteres adquiridos de la (s) generación (es) anterior(es). Sin embargo, las pruebas de la implicación de los procesos epigenéticos en una evolución de tipo *Lamarckiana* son aún débiles e incompletas. Los elementos centrales de los mecanismos *Lamarckianos* son: 1) un factor medioambiental que sea el causante directo de los cambios “heredables”; 2) cambios provocados que se dirijan a un conjunto de componentes celulares que tengan una relevancia funcional; 3) cambios que aporten una adaptación específica al desafío inicial. La cuarta ley, formulada hace dos siglos, parece ser contraria al hecho de que, después de la fecundación, la eliminación intensiva de las marcas epigenéticas de los gametos, para dar lugar a un estado de totipotencia, no debería dejar pasar la información sobre las vivencias de los padres o de los antepasados. Sin embargo, Lamarck partió de la idea de que un cambio en el entorno provoca cambios en las necesidades de los organismos que viven en ese entorno y que esto originaría a su vez cambios en su conducta. Esta modificación de conducta conduciría a una mayor o menor utilización de un órgano determinado y determinaría, en consecuencia, un aumento en su tamaño o su desaparición a lo largo del tiempo sobre varias generaciones.



Los impactos de los factores ambientales ligados a la alimentación, al estrés, a los productos químicos o a otras influencias psicoafectivas, geográficas o socio-económicas, pueden afectar tres generaciones e incluso más; la madre y el padre (F0), sus hijos (F1) y sus nietos (F2), a través de cambios a nivel somático y/o germinal en la generación F1 (Figura1) [1].



2

Figura 1. Transmisión a las siguientes generaciones de la memoria de la exposición a los factores medioambientales. Los factores medioambientales como la nutrición, el estrés psicosocial, las toxinas, los perturbadores endocrinos, el tabaco, el alcohol y la microbiota, afectan el epigenoma del individuo (F0), y a las redes de información genética de manera específica en función del sexo. La exposición parental a estos factores antes de la concepción de sus hijos puede modificar la calidad de los gametos de manera diferencial en los óvulos y espermatozoides y esta información puede transmitirse a la siguiente generación (F1). Además, el impacto de la exposición materna (F0) a diversos factores durante el embarazo (estrés, metabolismo, dieta, cambios hormonales, etc.) puede transmitirse de la madre al feto a través de la placenta, de manera diferencial según el sexo, con efectos en el desarrollo del tejido de la generación F1. Esta programación por partida doble de los tejidos somáticos puede conducir a cambios a largo plazo en la salud de la primera generación. Por otra parte, las células germinales primordiales que desarrollan y experimentan la reprogramación durante el desarrollo fetal, pueden también verse afectadas por el entorno materno de la generación F0 y transmitir información genética y epigenética a la generación F2. Estos efectos son transmitidos de manera diferente por línea materna o paterna. En resumen, la exposición intergeneracional en la línea materna puede encontrarse en las generaciones F0, F1 y F2, con un fenotipo intergeneracional observado en la F3; mientras que en la línea paterna, la exposición intergeneracional afecta a las generaciones F0 y F1, y un fenotipo intergeneracional se ve en las generaciones F2 y F3. Cita [55].

Las experiencias a las cuales se expone un individuo *in útero* y durante los primeros dos años de vida (concepto de los 1000 primeros días) son sin lugar a dudas un factor determinante de su capital salud. Sin embargo, las fases previas a la concepción, empezando por la gametogénesis y distinguiendo los efectos en las células germinales primordiales de los efectos en los gametos, son también importantes y deben

tomarse en cuenta.

El reto más importante es identificar las vías a través de las cuales la información relacionada con las consecuencias medioambientales o con un cambio psicopatológico puede ser transmitida de una generación a otra. En este sentido, la mayoría de los estudios convergen hacia la existencia de ciertas regiones del ADN (genes, secuencias repetidas, etc.) cuyas marcas epigenéticas esquivarían las fases sucesivas de reprogramación — eliminación, creación y mantenimiento — que ocurren en el cigoto tras la fertilización. Se ha sugerido que estas regiones podrían contener o transportar cambios persistentes en la configuración de la cromatina, consecutivos a la exposición a un factor medioambiental. La importancia del ARN no codificante (corto y largo) es cada vez más evidente [3]. También, es cada vez más claro que muchos vectores nuevos como los exosomas, los priones, los metabolitos, los patógenos, las sustancias químicas y la microbiota materna, juegan un papel importante.

Las respuestas intergeneracionales a la programación: ¿un círculo vicioso o resiliencia?

La “programación” que ocurre bajo la influencia del medio ambiente durante el desarrollo, o que es heredada de los padres, puede considerarse como un "primer evento". A menudo la programación no confiere más que un estado latente de sensibilidad a un "segundo evento" que se manifiesta más tarde debido a la acumulación de factores de riesgo ambientales y que conduce a un cambio de umbral patológico. Este condicionamiento no induce, stricto sensu, "efectos" a largo plazo sino cambios que determinan la "capacidad de respuesta" (aumentada o disminuida), de los tejidos y órganos programados confiriendo una vulnerabilidad o resistencia al desarrollo de enfermedades. Estos procesos son igualmente dependientes del fondo genético.

La mayoría de los estudios sobre los fenotipos afectados por la programación se han limitado a investigar el sistema afectado por la exposición parental/ancestral, como el metabolismo por exposición nutricional o el comportamiento por exposición al estrés. Sin embargo, dependiendo de la duración y de la intensidad de la exposición y de la(s) etapa(s) del desarrollo durante la(s) cual(es) la exposición tuvo lugar, las perturbaciones pueden afectar a varios sistemas o incluso a todos los sistemas. De este modo, la exposición paterna al estrés se ha relacionado no solo con problemas de conducta sino también con problemas metabólicos en los descendientes [5]. En los modelos animales la caracterización fenotípica de los descendientes se centra generalmente en los efectos nocivos, ignorando, por consiguiente, la proporción nada despreciable de individuos "resistentes" y mejor adaptados a su entorno ambiental que sus padres o abuelos [6, 7]. Sin embargo, estudios en *Caenorhabditis elegans* y *Drosophila* han revelado la existencia, en algunos casos, de una capacidad de adaptación o resiliencia. La programación puede proporcionar redes de genes con una capacidad de respuesta más rápida a un desafío medioambiental [1]. También se pueden observar respuestas opuestas a los efectos iniciales. Por ejemplo, en un estudio que se llevó a cabo en el pueblo de Overkalix (Suecia), se encontró que la malnutrición masculina antes de la adolescencia conducía a un menor riesgo de muerte cardiovascular en las siguientes dos generaciones [6]. Los entornos enriquecidos que favorecen la actividad física y cerebral del animal, pueden inducir igualmente una respuesta transgeneracional favorable, ya sea que se trate de mejores rendimientos o de una respuesta protectora o compensatoria, en el caso de un condicionamiento en situaciones desfavorables [8]. Por último, no hay que menospreciar las interacciones sensoriales entre el padre y la madre, y entre los hijos y su madre [9-11]. Así, las respuestas observadas en los descendientes pueden ser diversas y diferentes de los efectos del impacto inicial sobre los padres pudiendo ir de la formación de un círculo vicioso a la adaptación que abre nuevas vías a menudo ignoradas.

Dimorfismo sexual y heredabilidad no genética

El estudio de la regulación y la expresión de los genes, de las marcas epigenéticas y de las enzimas que las generan o las eliminan (maquinaria epigenética), ha revelado la existencia de diferentes mecanismos de adaptación al medio ambiente en machos y hembras, tanto en humanos como en animales [11-15]. Los efectos de, y las respuestas a, la programación pueden ser idénticos en ambos sexos de la descendencia o ser más pronunciados en uno de ellos [7, 16, 17]. Además, dependiendo del periodo de desarrollo, de la duración de la exposición y de la naturaleza del estímulo ambiental, el sexo de los padres condicionará también la respuesta de la progenitura al medio ambiente. Después de una exposición a sustancias tóxicas, al alcohol, a una desnutrición o la sobrealimentación, durante un periodo preciso del desarrollo o después del destete, ciertas características fenotípicas pueden ser heredadas exclusivamente por la vía paterna o exclusivamente por la vía materna o por las dos vías [11, 18, 19]. El estudio realizado en Overkalix es un buen ejemplo de estas diferencias. Los riesgos de desarrollo de enfermedades cardiovasculares o diabetes, tanto en el hombre como en la mujer, dependen de la abundancia o de la falta de comida a la que los abuelos, pero solo los abuelos paternos, estuvieron expuestos antes de la pubertad [13]. La información se transmite por la abuela paterna a sus nietas pero no a sus nietos. De manera inversa, la información transmitida por el abuelo paterno afecta a los nietos, pero no a las nietas. Resultados similares fueron obtenidos en ratones expuestos a malnutrición o alimentados con nueces de arca [11, 20]. La transmisión de características conductuales del padre a sus descendientes hembra, pero no a sus descendientes macho, también se ha observado en ratones genéticamente idénticos pero fenotípicamente variables en términos de conducta [21].

La exposición a ciertos entornos nutricionales, tóxicos o psicoafectivos, puede afectar a la línea germinal del padre o de la madre (o de ambos), a todos sus tejidos somáticos y a sus sistemas reproductivos, incluyendo el tracto y entorno genital. Esto permite suponer la existencia una comunicación compleja entre estos diferentes sistemas o vías que puede conducir a una transmisión coordinada a las siguientes generaciones de los estímulos medioambientales a través de estos diferentes sistemas y vías [10, 13, 14, 22] (Figura 2)

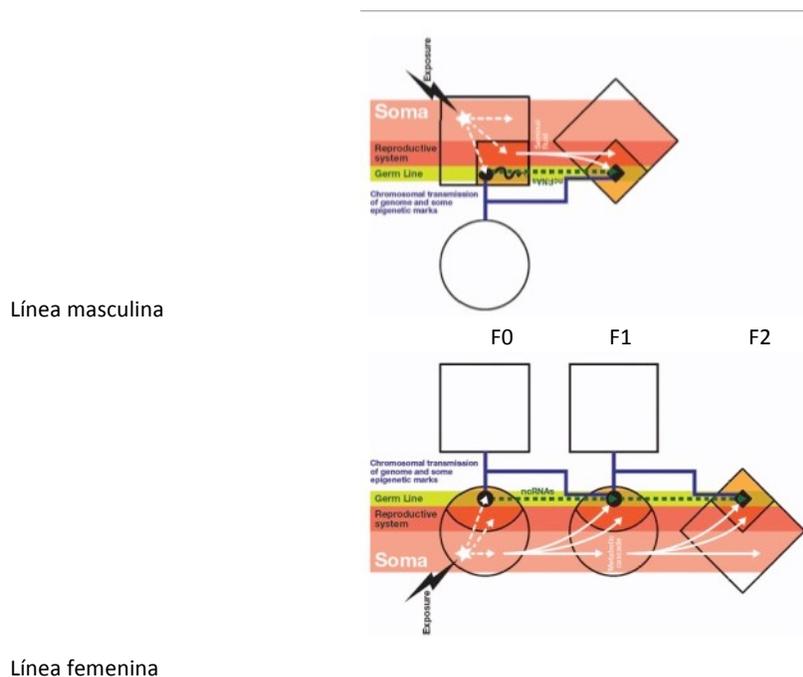


Figura 2. Diagrama esquemático que muestra las principales rutas de la transmisión biológica de

los efectos de la exposición al medio ambiente a las siguientes generaciones

Las líneas genealógicas tradicionales (azul) muestran una transmisión cromosómica del padre (parte superior) y de la madre (parte inferior). La exposición a un factor nocivo o benéfico puede afectar potencialmente a la línea germinal, al sistema reproductivo y a los tejidos somáticos con la posibilidad de que las marcas epigenéticas debidas a la exposición que no han sean eliminadas durante la reprogramación, afecten al desarrollo de la descendencia. La línea germinal puede transmitir, potencialmente, ARNs no codificantes (ncRNA) inducidos por la exposición que influyen en el desarrollo de la descendencia. Los cambios metabólicos debidos a la exposición pueden crear una "cascada metabólica", de tal manera que los cambios inducidos en el tracto reproductivo influyen en el desarrollo precoz (embrionario) de la descendencia o cambian las señales metabólicas en la placenta. Una ruta materna adicional de transmisión es la influencia de la microbiota de la madre sobre la de su hijo [13].

En función del sexo, la línea germinal y los gametos presentan diferencias genéticas (XX o XY), octogenéticas, morfológicas y funcionales. Estas últimas tienen como base una asimetría epigenética que se prolonga aún después de la fecundación [23, 24]. Al momento de la concepción, los gametos aportan el patrimonio genético, el ADN, para formar el genoma del embrión así como los epigenomas y ARNs paternos y maternos que son diferentes, proteínas y por último mitocondrias que provienen exclusivamente de la madre. En consecuencia, además de la herencia genética, los padres transmiten información adicional - epigenética, metabólica y proteínica - relacionada con su exposición anterior a factores medioambientales, a su experiencia, su estado fisiopatológico, su edad, su clase social, su educación, pero también el rango y el peso de nacimiento de los bebés [11, 25].

Si bien las transmisiones maternas han sido tradicionalmente las más estudiadas, las investigaciones se han focalizado sobre todo en el estudio de las respuestas inter- y multi-generacionales durante la gestación o la lactancia sobre el crecimiento y desarrollo del embrión o del feto (Figura 1). Se han estudiado muchas condiciones fisiológicas maternas que no implican, necesariamente, a la línea germinal tales como las alteraciones metabólicas, la nutrición, la exposición a sustancias tóxicas o al estrés, o la libre elección de aparearse con machos atractivos [4, 26-31]. Por otra parte, a pesar de que se ha demostrado la transmisión epigenética a través de la línea materna en roedores [32-34], es difícil distinguir lo que ha sido heredado vía el gameto de lo que ha sido transmitido a través de cordón umbilical durante la gestación. Por el contrario, los estudios sobre la transmisión paterna, aunque menos comunes, han permitido abordar los mecanismos de transmisión de la información por los espermatozoides vía marcas a nivel del epigenoma, de los ARNs no codificantes o a través del líquido seminal [10, 11, 13, 25] (Figura 3).

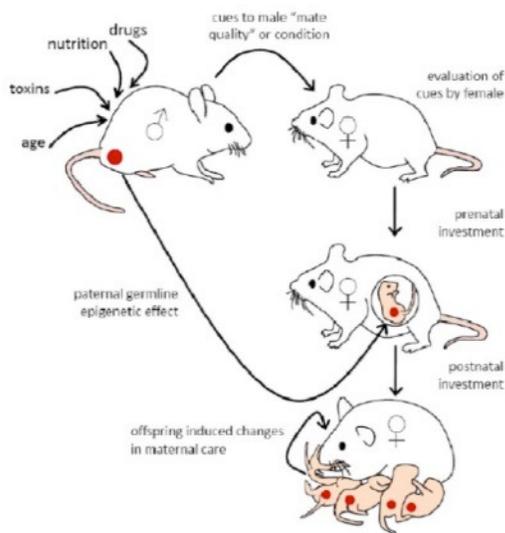


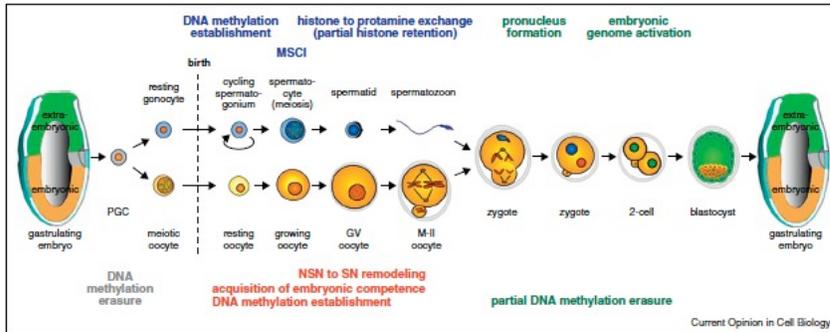
Figura 3 - Imagen de las rutas a través de las cuales la memoria de las exposiciones paternas al medio ambiente puede perturbar el desarrollo de la progenitura a través de vías no genómicas. Las experiencias de los animales macho (ingesta de medicamentos, tipo de nutrición, exposición a toxinas, edad, estrés), sobre todo aquellas que tienen lugar durante su desarrollo temprano, pueden inducir alteraciones epigenéticas en la línea germinal masculina (círculo rojo). Estas alteraciones pueden ser

(sombreado en la parte de arriba del dibujo); esta metilación debe restaurarse en las CGP. La imagen muestra la dinámica de metilación de las células que forman únicamente la línea germinal a partir del estadio de desarrollo E6.5. La mayoría de las secuencias son desmetiladas alrededor de estadio E9.5 en las CGP. Algunas secuencias son objeto de una desmetilación tardía y no son reprogramadas hasta después de la migración de las CGP. Estas secuencias incluyen, pero no se limitan a, las secuencias de los genes improntados. Las secuencias repetidas de tipo IAP (partícula A intracisternal), son resistentes a la desmetilación tanto durante la post fertilización que durante la reprogramación de las CGP. Las Islas CpG pueden resistir a la desmetilación durante la reprogramación de las CGP, pero su status de metilación durante la reprogramación post fertilización no está claro. Después de la determinación sexual, las células germinales experimentan la metilación de novo, pero la dinámica de este proceso es específica de cada sexo. Así, en el animal macho la metilación es completa en el estadio de la prospermatogonia antes del nacimiento, mientras que las hembras la metilación en los ovocitos se establece durante el crecimiento posnatal. En la edad adulta, los gametos son metilados adecuadamente para formar un nuevo cigoto y volver a empezar el ciclo de metilación. La parte inferior de la figura muestra los periodos de desarrollo examinados en tres estudios clave junto con los tiempos estudiados. blast., blastocisst. d5, día 5 ovocitos. VG, vesícula germinal de los ovocitos. MII, metafase II ovocitos [35].

(b). Diagrama esquemático de las modificaciones globales de metilación del ADN y de las histonas que conducen a la activación transcripcional del genoma embrionario entre las fases del cigoto tardío (solo el genoma paterno) y la fase de dos células. El genoma de los gametos experimenta diferentes programas epigenéticos después de la fertilización. El genoma paterno es remodelado epigenéticamente principalmente en la fase cigótica mientras que el genoma materno pierde progresivamente las modificaciones epigenéticas represivas durante las siguientes fases de división celular. (c) Cambios epigenéticos globales durante el desarrollo de la línea germinal desde la especificación de las CGP (E6.5) hasta el fin de la fase mitótica/meiótica en el estadio E13.5. Se distinguen dos fases importantes de la reprogramación durante la migración de las CGP hacia las crestas genitales (E7.5–E10.5) y al momento de su llegada a las gónadas (E10.5–E12.5). [57]

Durante mucho tiempo se consideró que la reprogramación de los genomas parentales en el cigoto era casi completa. Sin embargo, las marcas de las histonas y los patrones de la metilación de ciertas secuencias del ADN pueden escapar a esta reprogramación [36]. Otras dos fases del desarrollo pudieran considerarse igualmente como procesos de reprogramación: la compactación final de la cromatina de los espermatozoides, ligada a la sustitución de una gran proporción de histonas por protaminas (Figura 4b) y los cambios masivos, en particular en la reorganización del cerebro y su maduración, durante la pubertad. Esta última fase de reprogramación aún no ha sido estudiada en detalle [37].

La fase de reprogramación después de la fecundación que consiste en la eliminación de las marcas epigenéticas específicas contenidas en los gametos parentales, conduce a la adquisición de un epigenoma totipotente que permite que las células del embrión se diferencien en cualquier tipo celular (Figure 4b). Algunas secuencias, como aquellas cuyos genes están sujetos a la impronta parental, escapan de este proceso. Después de la segunda fase de reprogramación, limitada a la línea germinal, la re-metilación del ADN que tiene lugar después de la determinación del sexo, facilita la adquisición de un programa de expresión muy específico, incluso en los genes sometidos a una impronta parental, para asegurar la diferenciación del gameto (Figure 4c). Dada la asimetría epigenética de los gametos del padre y de la madre, las marcas sensibles no eliminadas pueden ser diferentes en el cigoto según se trate de cromosomas de origen paterno o materno. Los mecanismos involucrados deben aún ser determinados, pero estas observaciones sugieren que las posibilidades de transmisión pueden diferir en función del sexo [38] (Figura 5).



Dibujo 5. La gametogénesis y la embriogénesis durante el ciclo de vida en los mamíferos.

Las células germinales primordiales (CGP) surgen de los epiblastos proximales y son sometidas a una eliminación exhaustiva de la metilación del ADN y de las modificaciones de la cromatina durante su migración y entrada en las gónadas. Influenciadas por el entorno de la gónada somática, las células germinales estarán destinadas a ser masculinas o femeninas. Las células germinales masculinas, denominadas inicialmente espermatogonias, se encuentran en fase quiescente con respecto al ciclo celular. El establecimiento del patrón masculino de metilación del ADN es progresivo y se adquiere en el estadio de espermatide. Durante la profase de la meiosis consecutiva al estadio de espermatide, los cromosomas X e Y experimentan una inactivación meiótica de los cromosomas sexuales (MSCI, por sus siglas en inglés) caracterizada por una remodelación importante de la cromatina.

Después de las divisiones meióticas, los espermátides haploides experimentan importantes cambios morfológicos a nivel del núcleo incluyendo un cambio en casi todo el genoma de histonas por protaminas. Sin embargo, los nucleosomas están retenidos en secuencias reguladoras, proporcionando los medios para una herencia epigenética. Las células germinales femeninas entran en la profase meiótica en el embrión y no completarán sus divisiones meióticas sino bajo la influencia de la inducción hormonal en el ovario adulto y con la fertilización. Durante la fase de crecimiento, los ovocitos establecen el perfil de metilación del ADN en los genes y las regiones que controlan la impronta parental, remodelan su cromatina y adquieren la capacidad para empezar la embriogénesis. Durante la fertilización, los genomas parentales forman dos pronúcleos que son epigenéticamente diferentes, lo que refleja la historia de los eventos de la remodelación de la cromatina en la línea germinal parental. Los genomas paternos y maternos experimentan eliminaciones activas y pasivas de la metilación del ADN. La asimetría de los estados cromáticos de los cromosomas paternos y maternos regularán, potencialmente, la activación e inhibición de la expresión genética de novo en el embrión durante la fase de pre-implantación dirigiendo de esta manera la embriogénesis. Un estado latente, de “pausa” epigenética, caracterizado por la presencia de marcas bivalentes H3K4me3 y H3K27me3 en los promotores de los genes implicados en el desarrollo, que no se expresan en estas etapas, es una propiedad fundamental de los núcleos de las células germinales de los mamíferos. Dicha propiedad, confiere a los gametos diferenciados la capacidad de estar listos para “proporcionar”, de manera inmediata, un programa de totipotencia justo después de la fertilización [58]. [38].

Gracias a la eliminación incompleta de algunas marcas epigenéticas parentales — metilación del ADN y marcas en las histonas — y al papel que juegan los sistemas polycomb y trithorax, se podría asegurar la programación y la transmisión intergeneracional de los impactos del medio ambiente [36, 39]. Estas regiones del ADN son, por lo tanto, candidatas perfectas para transmitir la información de la exposición medioambiental. ¿Sería posible que estas mismas regiones de ADN, en función del cromosoma, y en especial de si los cromosomas X e Y contienen regiones de este tipo, sean las responsables de las diferencias en los efectos del medio ambiente sobre la progenitura en función del sexo? La dificultad principal para responder a esta pregunta, estriba en que los mecanismos epigenéticos implicados son dinámicos y lábiles en respuesta a las variaciones del medio ambiente y utilizan múltiples vías que son parcialmente redundantes, potencialmente sinérgicas, inhibitorias y/o activadoras y dependientes del contexto [40, 41]. Esto implica que, si el impacto de la exposición de los futuros padres a los factores medioambientales varios años antes de la concepción afecta precisamente a este tipo de secuencia [4, 13, 14, 42], entonces estas secuencias podrían ser responsables de las respuestas intergeneracionales observadas en la descendencia.

Sin embargo, probablemente por razones técnicas potencialmente relacionadas con la composición de las variantes de histonas, las secuencias que se han identificado varían según los estudios. Los nucleosomas identificados, en los cuales las histonas no son substituidas por protaminas, pueden estar localizados principalmente en genes cruciales para el desarrollo precoz o tardío [43], en secuencias reguladoras, promotores, enhancers, etc., pero también en secuencias repetidas pobres en genes [44]. Estas secuencias son candidatas potenciales de la herencia epigenética.

Los misteriosos intermediarios que transmiten el mensaje de generación en generación

Al momento de la fecundación, tanto en el hombre como en el ratón, hay muchas más zonas metiladas en el espermatozoide que en el ovocito [45]. Hay una desmetilación importante, pero sitio-específica, en los pronúcleos masculinos y femeninos después de la fertilización tanto por mecanismos activos como pasivos, que son diferentes dependiendo del origen paternal del cromosoma [45]. Es comúnmente aceptado que solo los genes improntados escapan a este proceso de desmetilación. Sin embargo, un estudio reciente ha demostrado que, en el ratón, otros genes también escapan a la desmetilación [46]. En el modelo de ratón de desnutrición de la abuela (F0), los espermatozoides del padre (F1) muestran perturbaciones del metiloma en regiones metiladas diferencialmente (DMR, differentially methylated regions) y estas alteraciones están asociadas a efectos sobre el metabolismo de la descendencia (F2) [46]. De manera interesante, el 43% de las regiones DMR hipometiladas en la generación F1 persisten en la generación F2 y, por lo tanto, tienen la potencialidad de afectar el desarrollo de esta generación. Las regiones hipometiladas están situadas en particular sobre los genes que se expresan en la línea germinal, pero también en algunos genes de los tejidos somáticos. Sin embargo, a pesar de que esta metilación diferencial se pierde en la generación F2 al final de la gestación, persisten diferencias importantes en la expresión de los genes implicados en el metabolismo que se localizan cerca de estas regiones. Por esta razón parece improbable que estos cambios en la expresión estén directamente regulados por la metilación del ADN [46]. Se ha observado un proceso similar en la descendencia (F2) de ratones hembra que se hicieron obesas por el consumo de un alimento hipercalórico [47]. Estos ejemplos muestran que las alteraciones de los perfiles epigenéticos observadas durante el desarrollo temprano, podrían ser retransmitidas posteriormente por otro tipo de alteraciones en otras entidades y, por lo tanto, provocar otros cambios, aún no identificados, que pueden afectar la estructura de la cromatina, las redes de factores de transcripción, o la diferenciación y estructura de los tejidos. En el modelo de resistencia a la adicción a la cocaína, se ha observado la misma modificación (acetilación de histona H3), a nivel del promotor del mismo gen (*Bdnf*, *brain derived neurotrophic factor*) en los espermatozoides del padre y en la corteza

prefontal de su descendencia masculina resistente a la adición. A pesar de que la acetilación de histonas sea una marca asociada a la expresión de un gen, esta observación no demuestra que este sea el mecanismo responsable de la transmisión de la información. Los dos ejemplos anteriores parecen contradictorios, pero ninguno de ellos excluye de ninguna manera la posibilidad de que existan procesos epigenéticos involucrados. Es posible que las marcas epigenéticas pertinentes y/o causales no hayan sido estudiadas o no hayan sido estudiadas en la fase de desarrollo apropiada. Dada la comunicación que existe entre las diferentes marcas epigenéticas, sería sorprendente que solo un tipo de modificación epigenética esté involucrada y que otro tipo de procesos, no epigenéticos, no estén implicados. ¿Son estas asociaciones la causa o la consecuencia de la dinámica de las marcas epigenéticas? Así, la pregunta por resolver sigue siendo la relación causa-efecto entre las marcas epigenéticas y los fenotipos observados.

RNA no codificantes

Durante la fecundación el espermatozoide no solamente aporta el genoma haploide paterno, sino que también libera 24.000 ARN no codificantes (ARNnc): ARNip, Piwi-ARN y miARN) en el ovocito. El papel que juegan estos ARNn provenientes del espermatozoide en la transmisión de caracteres adquiridos ha sido demostrado en roedores. En especial, diferentes estudios han mostrado que la micro-inyección de ARN espermático es responsable de la transmisión fenotípica del padre a la descendencia tal como las alteraciones metabólicas y consecutivas al estrés. [5, 26, 32, 34, 49-51].

Un estudio reciente sugiere que el ARN aislado del espermatozoide puede aportar a la descendencia información sobre un trauma precoz en la vida del padre (estrés de la abuela paterna), y que los efectos/respuestas pueden perdurar hasta la tercera generación [5]. Sin embargo, de nueva cuenta, la falta de una alteración epigenética causal sugiere una transferencia de la marca epigenética inicial a otras marcas o complejos epigenéticos. De esa manera, es posible que las modificaciones epigenéticas, presentes en las células del espermatozoide como consecuencia de la exposición al estrés materno, puedan ser transferidas a otras marcas, que pueden ser epigenéticas o no, para su mantenimiento o transmisión posterior [30, 52].

Recientemente se ha demostrado la implicación de los ARNnc en los efectos/respuestas intergeneracionales en una especie de invertebrados que carece de metilación en el ADN, la *Caenorhabditis elegans* [27]. La exposición a partículas virales conduce a la aparición de ARNnc derivadas del virus, que inhiben a través de mecanismos de ARN interferente la expresión del genoma viral a lo largo de varias generaciones otorgando así una “inmunidad” transmisible [53]. La falta de comida durante la etapa larvaria da también lugar a la aparición de microARN (miARN) que tienen como moléculas blanco los ARN mensajeros que codifican por proteínas implicadas en la nutrición e inducen un aumento de la longevidad en la tercera generación. Para prevenir cualquier eventualidad, estos miARN tienen igualmente como blanco genes que normalmente no se expresan pero cuya expresión puede ser inducida en respuesta al estrés [54].

Perspectivas

Las influencias de los factores del medio ambiente sobre los procesos epigenéticos representan una revolución en el vasto mundo de la transmisión de la información transgeneracional, pero hay aún preguntas fundamentales sin responder: ¿Cuál es la verdadera naturaleza de los impactos de los factores medioambientales? ¿Cuál es la naturaleza de los blancos de estos factores (marcas y/o estructura)? ¿Hacia qué marcas o estructuras se transfiere la información? ¿Los mecanismos involucrados son directos o indirectos? ¿Cómo persiste la información almacenada a lo largo de distintas generaciones? ¿Cuáles son los periodos de sensibilidad o de insensibilidad a estos factores? ¿Cómo las diferencias relacionadas con el sexo de los padres imponen un dimorfismo sexual en la descendencia e incluso, en las generaciones

posteriores [4, 13, 26, 29, 55]?

Todavía no hay un modelo federador sobre el papel de la epigenética en los efectos/respuestas inter/transgeneracionales [29]. Idealmente, antes de concluir que un efecto transgeneracional es de naturaleza epigenética, y dadas las relaciones bidireccionales entre genética y epigenética, se tiene que verificar, por secuenciación, la ausencia de nuevas mutaciones en el ADN. La fecundación *in vitro*, la transferencia embrionaria y la adopción cruzada al momento del nacimiento, permitirían eliminar otras hipótesis tales como el nivel de inversión materna inducida por el padre. Este tipo de experimentos pueden ser realizados en un modelo animal, pero son mucho muy difíciles de desarrollar en humanos. Los genes y las secuencias que escapan a la reprogramación han comenzado a ser identificadas y son buenos candidatos para identificar los vectores que transmiten la información de una generación a otra. Los estudios que se interesan a los efectos del medio ambiente permitirían saber si son estas secuencias las que contienen la memoria de estos efectos o si otras secuencias pueden adquirir la misma capacidad para resistir a la eliminación de las marcas epigenéticas. Por otro lado, ignoramos cuales son los procesos, epigenéticos o no, a través de los cuales se propaga la información, así como los mecanismos que se encuentran al origen de las diferencias de transmisión que se observan entre el padre y la madre. Pero, sobre todo, muy pocos estudios se interesan a los efectos del medio ambiente sobre estos procesos y a la comprensión de la transmisión de la memoria de estos eventos así como a la identificación de la naturaleza de los sucesivos soportes intermedios. La mayoría de los estudios de reprogramación se han llevado a cabo en ratones [35, 56]. La conservación de ciertos mecanismos entre especies abre interesantes posibilidades.

El autor agradece a Polina Panchenko, Sara Fneich, Luciano Pirola, Sabrina Chriett, Valérie Amarger, Bertrand Kaeffer, Patricia Parnet, Jérôme Torrisani, Francisco Bolaños Jimenez, Hélène Jammes y, Anne Gabory, su lectura cuidadosa del manuscrito.

1. Junien C, al e: **Le nouveau paradigme de l'Origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD), Epigénétique, Environnement : preuves et chaînons manquants.** *Medecine Sciences* 2015.
2. Barker DJP, Osmond C: **Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales.** *The Lancet* 1986, **327**:1077-1081.
3. Yan W: **Potential roles of noncoding RNAs in environmental epigenetic transgenerational inheritance.** *Mol Cell Endocrinol* 2014, **398**:24-30.
4. Grossniklaus U, Kelly WG, Ferguson-Smith AC, Pembrey M, Lindquist S: **Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it?** *Nat Rev Genet* 2013, **14**:228-235.
5. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, Bohacek J, Pelczar P, Prados J, Farinelli L, Miska E, Mansuy IM: **Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice.** *Nat Neurosci* 2014, **17**:667-669.
6. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S: **Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period.** *Eur J Hum Genet* 2002, **10**:682-688.
7. Attig L, Vige A, Gabory A, Karimi M, Beauger A, Gross MS, Athias A, Gallou-Kabani C, Gambert P, Ekstrom TJ, et al: **Dietary alleviation of maternal obesity and diabetes: increased resistance to diet-induced obesity transcriptional and epigenetic signatures.** *PLoS One* 2013, **8**:e66816.
8. Arai JA, Feig LA: **Long-lasting and transgenerational effects of an environmental enrichment on memory formation.** *Brain Res Bull* 2011, **85**:30-35.
9. Junien C: **L'empreinte parentale : de la guerre des sexes à la solidarité entre générations.** *Médecine/Sciences* 2000, **3**:336-344.
10. Bromfield JJ, Schjenken JE, Chin PY, Care AS, Jasper MJ, Robertson SA: **Maternal tract factors contribute to paternal seminal fluid impact on metabolic phenotype in offspring.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2014, **111**:2200-2205.
11. Curley JP, Mashoodh R, Champagne FA: **Epigenetics and the origins of paternal effects.** *Horm Behav* 2011, **59**:306-314.
12. Junien C, Gabory A, Attig L: **[Sexual dimorphism in the XXI(st) century].** *Med Sci (Paris)* 2012, **28**:185-192.
13. Pembrey M, Saffery R, Bygren LO: **Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research.** *J Med Genet* 2014, **51**:563-572.
14. Lane M, Robker RL, Robertson SA: **Parenting from before conception.** *Science* 2014, **345**:756- 760.
15. Dunn GA, Morgan CP, Bale TL: **Sex-specificity in transgenerational epigenetic programming.** *Horm Behav* 2010, **59**:290-295.
16. Drake AJ, Walker BR: **The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk.** *J Endocrinol* 2004, **180**:1-16.
17. Anderson LM, Riffle L, Wilson R, Travlos GS, Lubomirski MS, Alvord WG: **Preconceptional fasting of fathers alters serum glucose in offspring of mice.** *Nutrition* 2006, **22**:327-331.
18. Dunn GA, Bale TL: **Maternal high-fat diet effects on third-generation female body size via**

the paternal lineage. *Endocrinology* 2011, **152**:2228-2236.

19. Anway MD, Skinner MK: **Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine**

20. Martinez D, Pentinat T, Ribo S, Daviaud C, Bloks VW, Cebria J, Villalmanzo N, Kalko SG, Ramon-Krauel M, Diaz R, et al: **In utero undernutrition in male mice programs liver lipid metabolism in the second-generation offspring involving altered Lxra DNA methylation.** *Cell Metab* 2014, Jun 3;19(6):941-51
21. Alter MD, Gilani AI, Champagne FA, Curley JP, Turner JB, Hen R: **Paternal transmission of complex phenotypes in inbred mice.** *Biol Psychiatry* 2009, **66**:1061-1066.
22. Alminana C, Caballero I, Heath PR, Maleki-Dizaji S, Parrilla I, Cuello C, Gil MA, Vazquez JL, Vazquez JM, Roca J, et al: **The battle of the sexes starts in the oviduct: modulation of oviductal transcriptome by X and Y-bearing spermatozoa.** *BMC Genomics* 2014, **15**:293.
23. Hackett JA, Surani MA: **Beyond DNA: programming and inheritance of parental methylomes.** *Cell* 2013, **153**:737-739.
24. Duffie R, Bourc'his D: **Parental epigenetic asymmetry in mammals.** *Curr Top Dev Biol* 2013, **104**:293-328.
25. Rando OJ: **Daddy issues: paternal effects on phenotype.** *Cell* 2012, **151**:702-708.
26. Daxinger L, Whitelaw E: **Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals.** *Nat Rev Genet* 2012, **13**:153-162.
27. Lim JP, Brunet A: **Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory.** *Trends Genet* 2013, **29**:176-186.
28. Aiken CE, Ozanne SE: **Transgenerational developmental programming.** *Hum Reprod Update* 2014, **20**:63-75.
29. Heard E, Martienssen RA: **Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms.** *Cell* 2014, **157**:95-109.
30. Drake AJ, Seckl JR: **Transmission of programming effects across generations.** *Pediatr Endocrinol Rev* 2011, **9**:566-578.
31. Gowaty PA, Anderson WW, Bluhm CK, Drickamer LC, Kim YK, Moore AJ: **The hypothesis of reproductive compensation and its assumptions about mate preferences and offspring viability.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104**:15023-15027.
32. Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P, Vincent S, Gillot I, Cuzin F: **RNA-mediated non-Mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse.** *Nature* 2006, **441**:469-474.
33. Weiss IC, Franklin TB, Vizi S, Mansuy IM: **Inheritable effect of unpredictable maternal separation on behavioral responses in mice.** *Front Behav Neurosci* 2011, **5**:3.
34. Wagner KD, Wagner N, Ghanbarian H, Grandjean V, Gounon P, Cuzin F, Rassoulzadegan M: **RNA induction and inheritance of epigenetic cardiac hypertrophy in the mouse.** *Dev Cell* 2008, **14**:962-969.
35. Cowley M, Oakey RJ: **Resetting for the next generation.** *Mol Cell* 2012, **48**:819-821.
36. Holland ML, Rakyen VK: **Transgenerational inheritance of non-genetically determined phenotypes.** *Biochem Soc Trans* 2013, **41**:769-776.
37. Morrison KE, Rodgers AB, Morgan CP, Bale TL: **Epigenetic mechanisms in pubertal brain maturation.** *Neuroscience* 2014, **264**:17-24.
38. Gill ME, Erkek S, Peters AH: **Parental epigenetic control of embryogenesis: a balance between inheritance and reprogramming?** *Curr Opin Cell Biol* 2012, **24**:387-396.
39. Hajkova P, Erhardt S, Lane N, Haaf T, El-Maarri O, Reik W, Walter J, Surani MA: **Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells.** *Mech Dev* 2002, **117**:15-23.
40. Riising EM, Comet I, Leblanc B, Wu X, Johansen JV, Helin K: **Gene silencing triggers polycomb repressive complex 2 recruitment to CpG islands genome wide.** *Mol Cell* 2014, **55**:347-360.
41. Festenstein R, Chan JP: **Context is everything: activators can also repress.** *Nat Struct Mol Biol*

2012, **19**:973-975.

42. Brydges NM, Jin R, Seckl J, Holmes MC, Drake AJ, Hall J: **Juvenile stress enhances anxiety**

and alters corticosteroid receptor expression in adulthood. *Brain Behav* 2014, **4**:4-13.

43. Hammoud SS, Nix DA, Zhang H, Purwar J, Carrell DT, Cairns BR: **Distinctive chromatin in human sperm packages genes for embryo development.** *Nature* 2009, **460**:473-478.
44. Saitou M, Kurimoto K: **Paternal nucleosomes: are they retained in developmental promoters or gene deserts?** *Dev Cell* 2014, **30**:6-8.
45. Smith ZD, Chan MM, Humm KC, Karnik R, Mekhoubad S, Regev A, Eggan K, Meissner A: **DNA methylation dynamics of the human preimplantation embryo.** *Nature* 2014, **511**:611-615.
46. Radford EJ, Ito M, Shi H, Corish JA, Yamazawa K, Isganaitis E, Seisenberger S, Hore TA, Reik W, Erkek S, et al: **In utero effects. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism.** *Science* 2014, **345**:1255-903.
47. King V, Dakin RS, Liu L, Hadoke PW, Walker BR, Seckl JR, Norman JE, Drake AJ: **Maternal obesity has little effect on the immediate offspring but impacts on the next generation.** *Endocrinology* 2013, **154**:2514-2524.
48. Vassoler FM, White SL, Schmidt HD, Sadri-Vakili G, Pierce RC: **Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype.** *Nat Neurosci* 2013, **16**:42-47.
49. Saab BJ, Mansuy IM: **Neuroepigenetics of memory formation and impairment: The role of microRNAs.** *Neuropharmacology* 2014, **80C**:61-69.
50. Liu WM, Pang RT, Chiu PC, Wong BP, Lao K, Lee KF, Yeung WS: **Sperm-borne microRNA-34c is required for the first cleavage division in mouse.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2012, **109**:490-494.
51. Abramowitz LK, Bartolomei MS: **Genomic imprinting: recognition and marking of imprinted loci.** *Curr Opin Genet Dev* 2012, **22**:72-78.
52. Sharma A: **Bioinformatic analysis revealing association of exosomal mRNAs and proteins in epigenetic inheritance.** *J Theor Biol* 2014, **357**:143-149.
53. Rechavi O, Minevich G, Hobert O: **Transgenerational inheritance of an acquired small RNA- based antiviral response in *C. elegans*.** *Cell* 2011, **147**:1248-1256.
54. Rechavi O: **Guest list or black list: heritable small RNAs as immunogenic memories.** *Trends Cell Biol* 2014, **24**:212-220.
55. Gabory A, Roseboom TJ, Moore T, Moore LG, Junien C: **Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics** *Biol Sex Differ* 2013, **Mar 21**;4(1):5. Epub ahead of print].
56. Reik W, Kelsey G: **Epigenetics: Cellular memory erased in human embryos.** *Nature* 2014, **511**:540-541.
57. Cantone I, Fisher AG: **Epigenetic programming and reprogramming during development.** *Nat Struct Mol Biol* 2013, **20**:282-289.
58. Lesch BJ, Dokshin GA, Young RA, McCarrey JR, Page DC: **A set of genes critical to development is epigenetically poised in mouse germ cells from fetal stages through completion of meiosis.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2013, **110**:16061-16066.

~ Sobre los autores ~

Claudine Junien



INRA, UMR1198 Biologie du Développement et Reproduction,
F-78350 Jouy-en-Josas, France_
claudine.junien@jouy.inra.fr

~ Cómo utilizar este artículo ~

Es **libre de utilizar, compartir y copiar** este texto, citando este artículo como sigue:

Junien C (2015). Epigenetics In Transgenerational Responses To Environmental Impacts: Facts And Gaps. In M.L. Frelut (Ed.), The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Retrieved from ebook.ecog-obesity.eu

Además asegurarse de **dar crédito** cuando vaya a utilizar este contenido. Para más información, por favor, visite ebook.ecogobesity.eu/es/terms-use/summary/

~ Última palabra ~

Gracias por leer este artículo.

Si le ha parecido un artículo útil, por favor, compártalo con el que esté interesado.

Asegúrese de visitar ebook.ecog-obesity.eu para leer y descargar más artículos relacionados con la obesidad infantil.