

Recibido: : 11.02.2020 | Aceptado: 10.10.2020

Palabras clave: Alimentación, efecto transgeneracional, enfermedad, epigenética, nutrición parental.

Come mal hoy y tus hijos te lo reprocharán mañana

CLAUDIA ESCUDERO LOURDES
cescuder@uaslp.mx
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP

¿Sabías que comer de manera desequilibrada antes o durante el embarazo, incrementa el riesgo para el desarrollo de diversas enfermedades en tus hijos? Así es, y las enfermedades de las que hablamos incluyen cáncer, diabetes, la obesidad y enfermedades psiquiátricas, entre otras.

Es de todos conocido que la alimentación nos provee de la energía necesaria para realizar las tareas diarias, pero quizá no todos saben que lo que comemos tiene una relevante influencia, no sólo sobre nuestro aspecto físico, salud y el desarrollo de diversas enfermedades, sino que, además, las consecuencias de nuestros buenos o malos hábitos alimenticios se extienden a nuestros hijos, incluso a nuestros nietos.

¿Cómo es esto posible? Como sabemos, un gen es un paquete de información contenido en el ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés), el cual codifica para una característica o función específica en las células que componen a un organismo. Hemos escuchado también que diferentes enfermedades humanas son el producto de alteraciones en uno o varios de esos paquetes de información —o genes—, lo que tiene como consecuencia un mal funcionamiento celular y, eventualmente, el desarrollo de una enfermedad específica.

Las modificaciones en los genes no pueden ser revertidas, y muchas de ellas pasarán de padres a hijos de manera inevitable. Sin embargo, un campo emergente de la ciencia conocido como epigenética (*epi* significa sobre o por encima) describe los mecanismos que regulan (disminuyen o aumentan) la expresión de un gen en particular, sin que para ello existan alteraciones en la secuencia del DNA. Los diferentes mecanismos epigenéticos generan patrones o marcas en los genes de una forma individual y característica, que depende de la exposición individual a factores ambientales, incluyendo el tipo de alimentación (Tammen *et al.*, 2013). Esto quiere decir que cada

uno de nosotros posee un patrón de marcas que tiene una fuerte influencia en la expresión de la información que portamos en nuestro DNA, y que éste es diferente en cada individuo, debido a que cada uno está expuesto a un diferente ambiente a lo largo de su vida.

Algo importante es que este patrón de marcas que regula la expresión de la información contenida en el DNA de la célula es también heredado (como sucede con las alteraciones, o mutaciones en los genes), es decir, pasa de los padres a los hijos, ya que también los gametos (óvulos y espermatozoides) poseen tales marcas en su DNA. Sin embargo, a diferencia de las modificaciones en la secuencia de los genes, estos patrones de marcas epigenéticas pueden modificarse o borrarse, debido a que son modificables por factores externos —ambientales— que pueden ser, a su vez, cambiantes.

Entre los factores externos o ambientales que pueden modificar los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de nuestros genes, se encuentran la exposición a contaminantes ambientales, sustancias tóxicas o medicamentos, así como el estrés, el cambio de actividad física y los hábitos alimenticios.

¿Qué significa esto? Que nosotros mismos podríamos inducir un cambio en el patrón de expresión de nuestros genes, si fuéramos capaces de controlar cada uno de los factores externos que afectan a estos mecanismos epigenéticos que los regulan. Sin embargo, resulta casi imposible controlar en su totalidad los diferentes factores ambientales que nos rodean; pero lo que sí podemos hacer, es controlar la calidad de los alimentos que ingerimos.

Aunque históricamente tengamos la idea de que los hábitos alimenticios solamente determinan si una persona será obesa o delgada, es importante saber que la decisión sobre la calidad de nuestra alimentación puede transformar no sólo nuestro aspecto físico, sino también la susceptibilidad a padecer enfermedades como cáncer, diabetes, obesidad y enfermedades mentales. Pero todavía más trascendental es que comer adecuadamente puede ejercer una gran influencia en la forma en que se expresan nuestros genes y con ello, en el riesgo de que nuestros hijos y nietos desarrollen diferentes enfermedades.

Un ejemplo impresionante del efecto de la calidad en la alimentación sobre la expresión de los genes contenidos en nuestro DNA es el de los ratones amarillos llamados Agouti, que poseen un segmento extra de DNA en el gen Agouti, que les confiere un pelaje amarillo, un apetito incontrolable que los lleva fácilmente a la obesidad y una gran vulnerabilidad para desarrollar cáncer y diabetes. Los ratones que no poseen este gen tienen el pelaje café o negro, son sanos y son designados como Agouti negativos o de tipo salvaje. Las hembras, al preñarse, dan lugar a crías que en su mayoría poseen las mismas características de la madre antes descritas (Duhl *et al.*, 1994; Miltermberg *et al.* 1997; Dolinoy, 2008).

Sin embargo, en 2006, Waterland y colaboradores —bajo la dirección del doctor Randy L. Jirtle de la Universidad de Duke en Carolina del Norte, Estados Unidos de América—, pensando en cómo podrían cambiar el destino de estos ratones, alimentaron hembras Agouti con una dieta suplementada con ácido fólico (vitamina B9), vitamina B12,

colina y betaína antes y durante la gestación. De manera sorprendente, el resultado de este experimento mostró que la mayoría de las crías de estas hembras presentaron un pelaje café y no desarrollaron obesidad ni presentaron cáncer o diabetes a lo largo de sus vidas, es decir, fueron completamente sanas.

En el análisis genético, los investigadores determinaron que en estos animales, el gen Agouti que les confiere susceptibilidad a la obesidad y al cáncer estaba prácticamente apagado, debido a la presencia de marcas epigenéticas que habían sido colocadas en una región específica del gen (figura 2). Estos ratones poseían entonces el gen “malo” en su DNA, pero éste había sido silenciado mediante modificaciones químicas inducidas únicamente por

la dieta suplementada con nutrientes que había consumido la madre antes y durante la gestación.

De esta manera, las crías fueron saludables y mostraron todas las características de los ratones de tipo Agouti negativos o salvajes, pero estos ratones fueron llamados Agouti falsos o pseudo-agouti (Waterland *et al.*, 2013). Estos mismos resultados fueron observados cuando las madres fueron alimentadas con una dieta rica en genisteína —un fitoestrógeno de la soya que puede modificar la expresión de los genes en el DNA—, que dio lugar a ratones pseudo-agouti (Dolinoy *et al.*, 2006).

Las crías sanas, descendientes de madres Auguti enfermas, al ser destetadas

ya no consumieron la genisteína en sus dietas, cuando fueron apareados entre sí, dieron lugar a crías que presentaron —en su mayoría— las mismas características de los padres sanos: pelaje café y ausencia de obesidad, diabetes o cáncer. Lo que significó que la dieta rica en genisteína de la soya que consumió la madre antes y durante la gestación, tuvo un efecto positivo sobre la salud de la descendencia de los ratoncitos hasta la tercera generación (sus nietos). A esto se le llama efecto transgeneracional, pues pasa de generación a generación, de padres a hijos y de hijos a nietos.

Asimismo, diversos investigadores han demostrado que la exposición de la madre durante la gestación, o de las crías inmediatamente después del nacimiento, a bisfenol A (BPA) —un compuesto tóxico utilizado para elaborar las botellas que usamos para contener el agua de beber— se asocia al desarrollo de un mayor peso corporal, al incremento en el riesgo a desarrollar cáncer, así como a la dificultad para tener descendencia (revisado en Rolfo *et al.*, 2020).

Un tiempo más tarde, el grupo del doctor Randy Jirte utilizó el mismo modelo de ratones Auguti y mostró que la exposición al BPA durante la gestación daba lugar a un incremento en la proporción de crías que expresaban el gen “malo” Auguti, pues mostraban el pelaje amarillo, eran obesos y desarrollaban tumores. En el análisis genético se identificó que las marcas epigenéticas que apagaban al gen Auguti en algunas de las crías de la madre enferma habían desaparecido, por lo que ahora la proporción de animales que expresaban el gen Auguti y que mostraban las mismas características de su madre, era mayor.

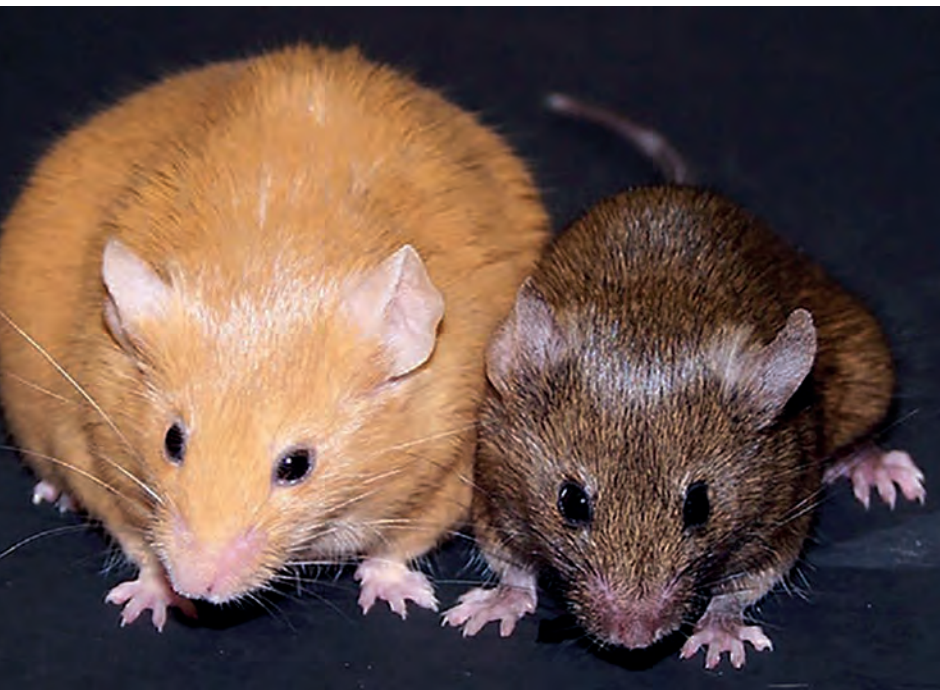


Figura 1. Ratones Agouti (izquierda) y ratón Agouti negativo. Los ratones que portan el gen Agouti presentan un pelaje amarillo, son obesos y desarrollan diabetes y cáncer a lo largo de sus vidas. Al cruzarse, las hembras dan lugar a crías que en su mayoría presentan las mismas características que sus madres.

Recuperada de: <https://www.sciencenewsforstudents.org/article/whats-your-genes>

En el mismo trabajo, los investigadores alimentaron a los ratones hembra Agouti con genisteína o con ácido fólico y luego las expusieron a BPA nuevamente antes y durante la gestación. En esta ocasión, la alimentación con los suplementos revirtió el efecto negativo del BPA sobre la expresión del gen Agouti, y el resultado fue que, mayor número de crías mostró las características de ratones Agouti negativos, es decir, fueron sanos (Dolinoy *et al.*, 2007).

Otro ejemplo interesante del crítico efecto que el tipo de alimentación ejerce sobre la expresión de los genes de un individuo es el caso de las abejas productoras de miel. Recordemos que las abejas se dividen en castas y subcastas: las obreras, la reina y los zánganos (figura 3). Las primeras se dividen a su vez en cuidadoras y foráneas o recolectoras. La tarea de la abeja reina, que es unas cinco veces más grande que las trabajadoras, es asegurar la preservación de la colmena, por lo que se encarga solamente de poner los huevos que darán lugar a nuevas abejas trabajadoras, mientras que las trabajadoras dividen sus actividades entre el cuidado de las larvas y la recolección de polen y néctar para la fabricación de miel.

A pesar de ser genéticamente idénticas en el estado larvario, las abejas pueden desarrollarse para ser reinas o bien para ser trabajadoras, dependiendo solamente de si fueron alimentadas con jalea real por las cuidadoras, o bien con pan de abeja (en inglés *bee-bread*, una mezcla de polen y néctar) (Kucharski, 2008), pero, ¿cómo sucede esto? Ahora se sabe que la composición alimenticia de la jalea real favorece el crecimiento del cuerpo de

la larva y el desarrollo de los órganos reproductores, pero limita el desarrollo de neuronas (neurogénesis); así, las abejas alimentadas con jalea real darán lugar a reinas, capaces de procrear. Por su parte, la alimentación con pan de abeja, que posee una composición nutricional diferente a la jalea real, favorecerá la neurogénesis de la larva, pero limitará el crecimiento del cuerpo e inhibirá el desarrollo de los órganos reproductores, dando lugar a las obreras, que tienen un tamaño mucho menor a la reina y son estériles, pero que tienen un increíble sistema de comunicación y organización (Maleszka, 2008).

Los investigadores han demostrado en las abejas que, a pesar de tener exactamente los mismos genes en su

DNA, estas diferencias morfológicas y de comportamiento entre la abeja reina y las obreras se debe únicamente a cambios en las marcas epigenéticas de 550 genes del DNA entre la reina y las obreras, y esto es producto solamente de la diferente alimentación recibida durante el estado larvario, así que, sí, sólo se debe a la jalea real.

Pero, ¿qué contiene la jalea real que no tiene el pan de abeja y que da lugar a que una larva se convierta en reina y no en obrera? La jalea real —que es secretada por las glándulas de las obreras— contiene aminoácidos, ácidos grasos, azúcares simples y enzimas, así como diferentes vitaminas del complejo B, vitamina C y minerales. Ahora se sabe que sus ingredientes inactivan un factor que se encarga de modificar

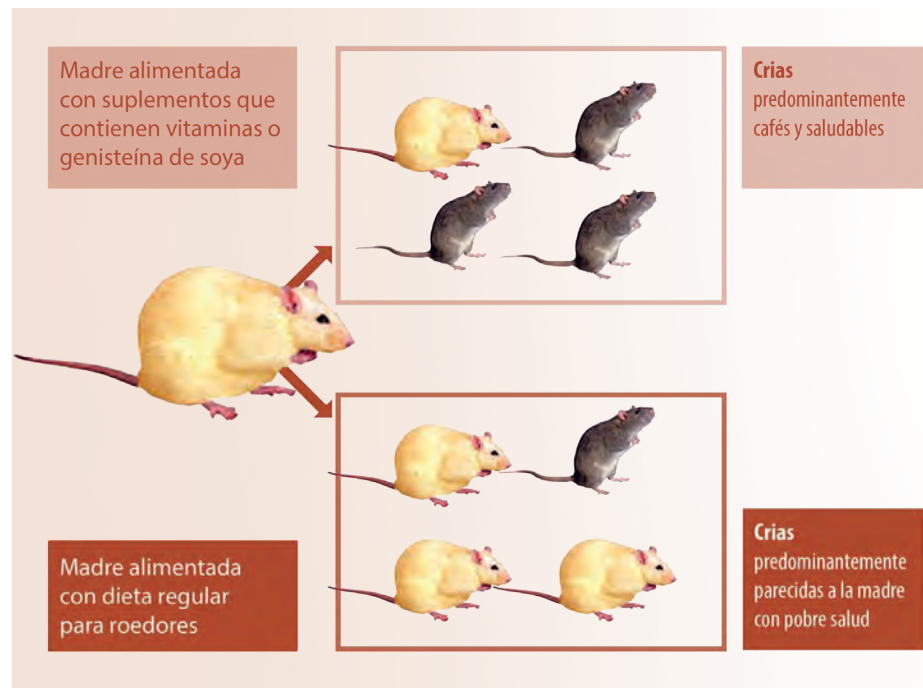


Figura 2. La alimentación saludable de la madre modifica el destino de la descendencia de ratones Agouti. Ratones Agouti hembras fueron alimentadas con una dieta rica en nutrientes, incluyendo ácido fólico o genisteína de soja dando lugar al silenciamiento del gen Agouti, por lo que las crías fueron saludables.

Imagen modificada de Epigenetics and depression. Pace and Blundell, 2018. *Open Journal of Genetics*.

químicamente al DNA, aumentando así la expresión de diversos genes que en las abejas obreras están apagados. Los investigadores han logrado imitar la acción de la jalea real en el desarrollo de las larvas, al inactivar artificialmente dicho factor y logrando llevar a diferenciarse una abeja reina de una destinada a ser obrera (Herb *et al.*, 2012).

¿Por qué una dieta rica en nutrientes, como en ácido fólico, puede inducir que un gen se exprese más o menos, como en el caso de los ratones Agouti? Tomemos el caso del ácido fólico o vitamina B9. Desde hace tiempo se sabe que una dieta deficiente en esta vitamina se asocia al nacimiento de bebés con espina bífida, un defecto del tubo neural. Pero recientemente se ha descrito su papel en los mecanismos que regulan la expresión de la información genética.

Dentro de los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de los genes, el

principal consiste en la incorporación de grupos químicos llamados metilo (CH₃), que son incorporados a la región que regula la expresión de un gen en particular en el DNA de la célula, proceso llamado metilación del DNA, que constituye el principal mecanismo epigenético y es un proceso normal por el cual la célula regula la expresión de los genes, crítico en el envejecimiento y el desarrollo embrionario normal, por ello la deficiencia de ácido fólico incrementa el riesgo para que un recién nacido presente espina bífida. Sin embargo, la alteración de este proceso de regulación de la expresión genética se asocia al desarrollo de diversas enfermedades como el cáncer, la obesidad y la diabetes. Así, el papel del ácido fólico y sus derivados es servir como sustrato en reacciones de transferencia de grupos metilo hacia el DNA.

En general, la metilación del DNA se asocia al silenciamiento de genes, es decir, los genes que codifican para una característica o función dejan de

expresarse si están metilados, como ocurrió en el caso de los ratones Agouti descrito por el doctor Randy Jirte y sus colaboradores; mientras que la eliminación de grupos CH₃ de los genes en el DNA (también llamada des-metilación) está relacionada con un aumento en la expresión de dicho gen. Este fue el caso de la intoxicación de los ratones Agouti con BPA que causó las desmetilación del gen Agouti, dando lugar al nacimiento de un mayor número de crías que manifestaban las características típicas de la madre (figura 4).

A partir de estas primeras revelaciones sobre la relevancia de la calidad de la alimentación materna sobre el riesgo en el desarrollo de enfermedades, en los últimos años un sinnúmero de investigaciones, tanto en animales de laboratorio como en humanos, ha dado lugar a un aumento en el conocimiento que sugiere que la alimentación desbalanceada, tanto de la madre como del padre, puede tener efectos negativos sobre la salud de los hijos, al afectar las marcas epigenéticas presentes en el DNA. Se sabe que la ingesta de alimentos que contienen los llamados micro y macronutrientes —como el ácido fólico, las vitaminas B2, B6, B12, A y C, hierro, cromo, zinc y flavonoides— juegan un papel importante en la programación fetal durante el desarrollo embrionario, pues estos nutrientes son esenciales para las reacciones de metilación del DNA, influenciando la expresión de genes.

Gracias a la investigación, ahora sabemos que otros nutrientes y componentes activos de los alimentos —como el resveratrol, la cúrcuma y los polifenoles presentes en el té verde— pueden modular los patrones epigenéticos, al favorecer la donación de grupos CH₃ a través de la regulación de los mediadores de la

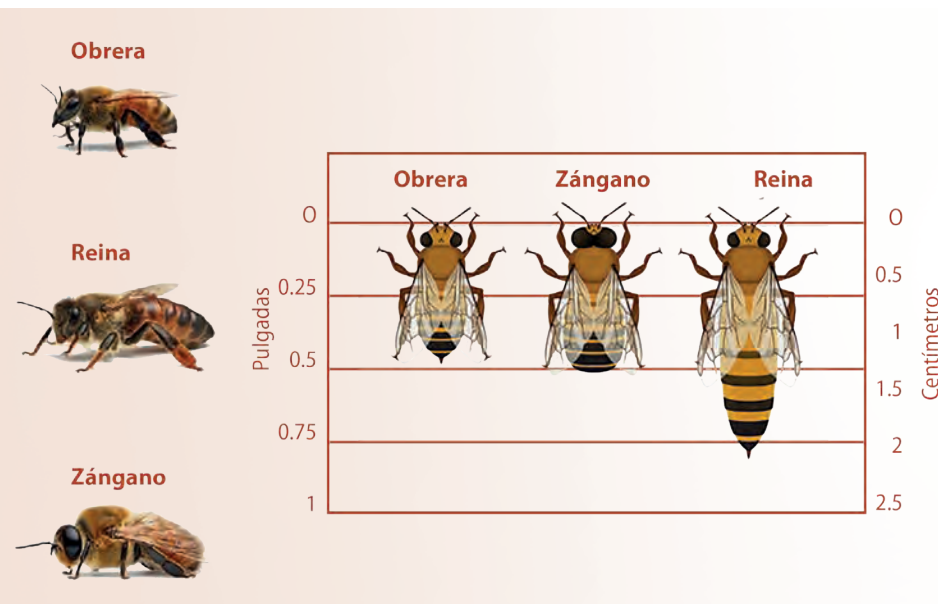


Figura 3. Nutrición diferencial = apariencia y comportamiento diferente. Las larvas de las abejas melíferas se desarrollan para ser la reina o abejas obreras solamente variando su alimentación. Una larva se desarrolla en abeja reina al ser alimentada con jalea real rica en diferentes vitaminas.

metilación —como el compuesto llamado SAM— o al activar las moléculas que realizan la metilación del DNA, las cuales son llamadas metil transferasas (Choi and Friso, 2010 ;Tammen *et al.*, 2012).

Es importante remarcar que no sólo la calidad en la alimentación de la madre es determinante para incrementar o disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades en su descendencia, pues ha sido demostrado en diferentes trabajos que si el padre muestra obesidad o una nutrición cualitativamente limitada, puede resultar en la reprogramación del DNA en sus espermatozoides, alternado la metilación del DNA así como otros mecanismos epigenéticos, causando efectos negativos de salud transgeneracionales. De esta manera, la nutrición paternal también está claramente ligada al riesgo en el desarrollo de enfermedad metabólica y obesidad en su descendencia (Park *et al.*, 2012; Vanhees *et al.*, 2014; Dunford y Sangster, 2017; Isganatis *et al.*, 2017; Golding *et al.*, 2019).

Afortunadamente, la naturaleza cambiante de la epigenética significa que la realidad actual de un individuo no está escrita en piedra, como sucede con la genética pura, por lo que un cambio de hábitos hacia una alimentación sana tendrá un resultado positivo sobre las marcas epigenéticas en todo el organismo —incluyendo óvulos y espermatozoides—, y de esta manera contribuirá a un mejor futuro en la descendencia.

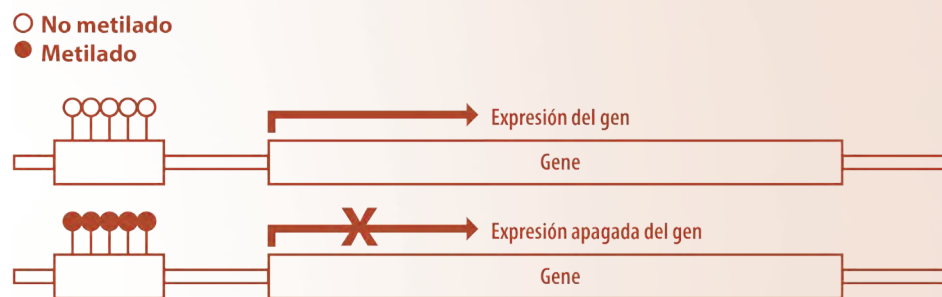
¿Que alimentos son ricos en ácido fólico (vitamina B9) y otros nutrientes y micronutrientes? Se sabe que las verduras de hoja verde —como la arúgula, las espinacas, la endibia, la lechuga, los berros, las acelgas o la col— contribuyen a tener una buena salud, pues son algunos de los alimentos más ricos en

estos nutrientes. El ácido fólico también está presente en verduras como el brócoli, las coles de Bruselas, el espárrago, el puerro o la alcachofa. De entre las semillas, los frijoles, los garbanzos, la soya, así como las de girasol y calabaza; nueces como la castaña, pecana y de castilla, la avellana y la almendra, también aportan cantidades considerables de este nutriente.

Entonces, no hay que esperar a que nuestros hijos nos reprochen mañana, cambiemos el futuro hoy, comencemos a informarnos sobre el papel de diferentes alimentos bioactivos en nuestra salud y la de nuestra descendencia. Hay mucha información formal en la web y libros que tratan este tema. Debemos comenzar a modificar nuestros hábitos alimenticios, comer sano y balanceado y combinarlo con una rutina diaria de ejercicio, que además ayudará a disminuir el estrés. **📖**

Figura 4.

La metilación de un gen apaga su expresión. La adición de grupos metilo a la región que regula la expresión de un gen da lugar a su silenciamiento y es el principal mecanismo epigenético de regulación de expresión del DNA. Diferentes nutrientes pueden modificar la metilación de los genes, apagando algunos genes relacionados con el desarrollo de enfermedades como diabetes, obesidad y cáncer. Gen metilado=apagado= no expresión; gen desmetilado= prendido= expresión.



CLAUDIA ESCUDERO LOURDES

Es doctora en Ciencias por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Es profesora investigadora de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP y en la actualidad trabaja en el proyecto “Genética de las Enfermedades Metabólicas en México (GEMM)”.



Referencias bibliográficas:

Choi, SW, Friso, S. (2010) Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *American Society for Nutrition. Advances in Nutrition.* 1(1), pp. 8-16.

Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL (2006). Maternal Genestein Alters Coat Color and Protects Avy Mouse Offspring from Obesity by Modifying the Fetal Epigenome. *Environ Health Perspect.* 114(4), pp. 567-72.

Herb B.R, Wolschin F, Hansen KD, Aryee MJ, Langmead B, Irizarry R, Amdam GV, Feinberg AP (2012). Reversible switching between epigenetic states in honeybee behavioral subcastes. *Nature Neurosci.* 15(10), pp. 1371-1373.

Vanhees K1, Vohnhogen IG, van Schooten FJ, Godschalk RW (2014). You are what you eat, and so are your children: the impact of micronutrients on the epigenetic programming of offspring. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 71(2), pp. 271-285.

Waterland, R. A. y Jirtle, J. L. (2003). Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and Cell Biology,* 23, pp. 5293-5300.