

# Genes, medio ambiente y hábitos de vida saludables



Prof. José Antonio Lozano Teruel-Aula senior-Curso 2012-13

1/10/2013

## Fenotipo físico y biológico

Se denomina fenotipo a la expresión del genotipo en un determinado ambiente. Los rasgos fenotípicos incluyen rasgos tanto físicos como conductuales. El fenotipo no puede definirse como la "manifestación visible" del genotipo, pues a veces las características que se estudian no son visibles en el individuo, como es el caso de la presencia de una enzima. Un fenotipo es cualquier característica o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología y comportamiento.

Existen fenotipos visibles y fenotipos invisibles



Fenotipo Perú

Fenotipo Chile

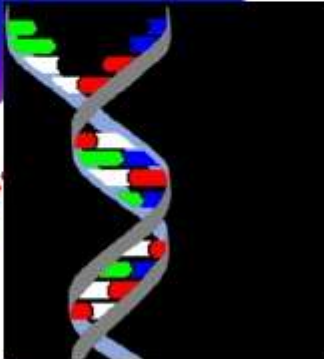


**Hábitos de  
Vida**

**Factores  
Ambientales**



**Factores  
Genéticos**

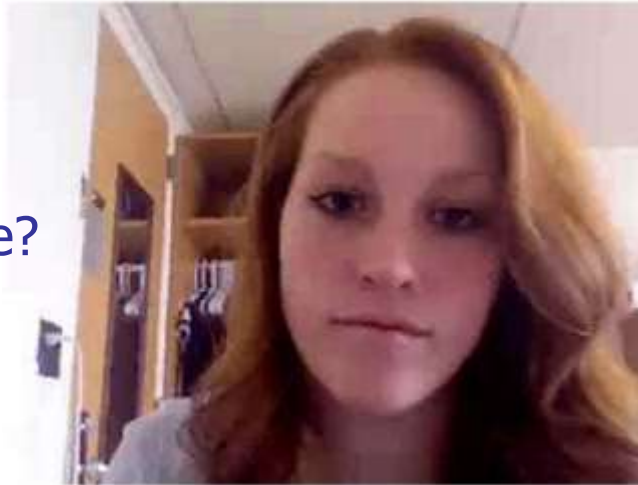


**Fenotipo físico y  
biológico**

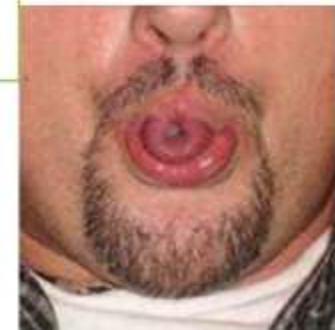


Curiosidad fenotípica

Doblar la lengua:  
¿genético o aprendible?



La capacidad para enroscar la lengua en forma de U es controlada por un gen dominante. Si eres capaz de hacerlo, **al menos uno de tus padres debe ser capaz de hacerlo**



Curiosidad fenotípica

Perfil de la cutícula  
de una uña  
¿genético?

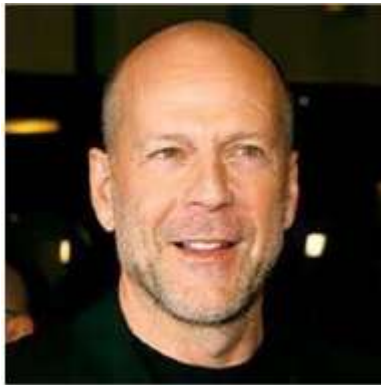


Al observar la cutícula de una de perfil, puede presentarlo de forma recta o curva.

La forma curvada característica de muchas uñas curvadas es controlada por un gen dominante. **Al menos uno de tus padres las tiene así.**

La calvicie  
¿cómo de genética?

Curiosidad fenotípica



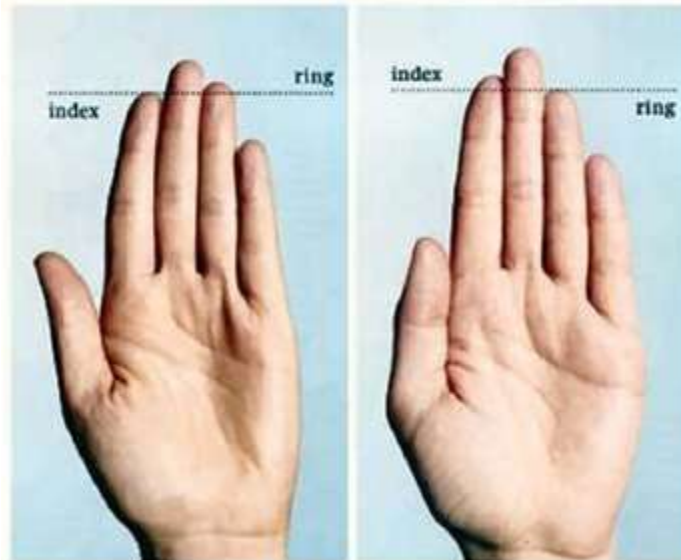
La calvicie, caso curioso, está controlada por un gen dominante en los hombres y recesivo en las mujeres.

Si un hombre es calvo, **al menos uno de sus padres lo era.**

Si una mujer es calva, **ambos padres lo eran.**

¿Qué longitudes tienen sus  
dedos índice y anular?

Curiosidad fenotípica



**Tener el dedo anular más largo que el dedo índice  
está controlado por un gen recesivo.**





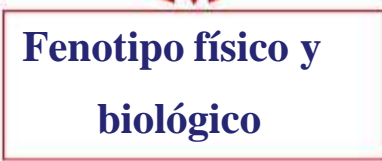
?

?

?



¿Cuál es la participación  
y con qué  
independencia?



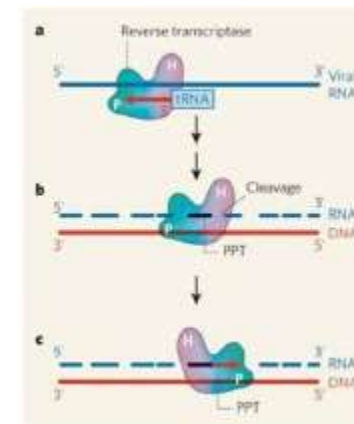


# Los grandes dogmas biológicos se han desmoronado : 6 ejemplos recientes

1. Flujo informativo  
(ADN → ARN → proteínas)



Transcriptasa inversa; retrovirus



# Los grandes dogmas biológicos se han desmoronado

## 2. Un gen → Una enzima

Beadle y Tatum (1941)



George Wells  
Beadle  
(1903 - 1989)

Edward Lawrie  
Tatum  
(1909 - 1975)



Parece ser:

25.000 genes; 300.000 proteínas?

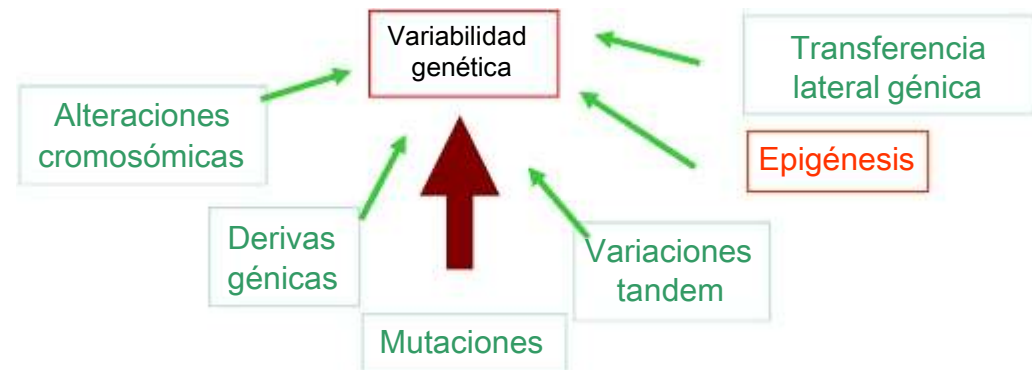
ESPECIES	CROMOSOMAS	GENES	PAIRES DE BASES (MILLONES)
HUMANO (Homo sapiens)	46 (23 pares)	28-35,000	~ 3,100*
RATÓN (Mus musculus)	40	22.5-30,000	~ 2,700
PEZ SOPLADOR (Fugu rubripes)	44	~ 31,000	~ 365
MOSQUITO DE MALARIA (Anopheles gambiae)	6	~ 14,000	~ 289
CHORRO DE MAR (Cliona intestinalis)	28	~ 16,000	~ 160
MOSCA DE LA FRUTA (Drosophila melanogaster)	8	~ 14,000	~ 137
LOMBRIZ INTESTINAL (Caenorhabditis elegans)	12	19,000	~ 97
BACTERIA (Escherichia coli)	1 (cromonema)	~ 5,000	~ 4.1

# Los grandes dogmas biológicos se han desmoronado

## 3. Inalterabilidad de los genes a lo largo de la vida



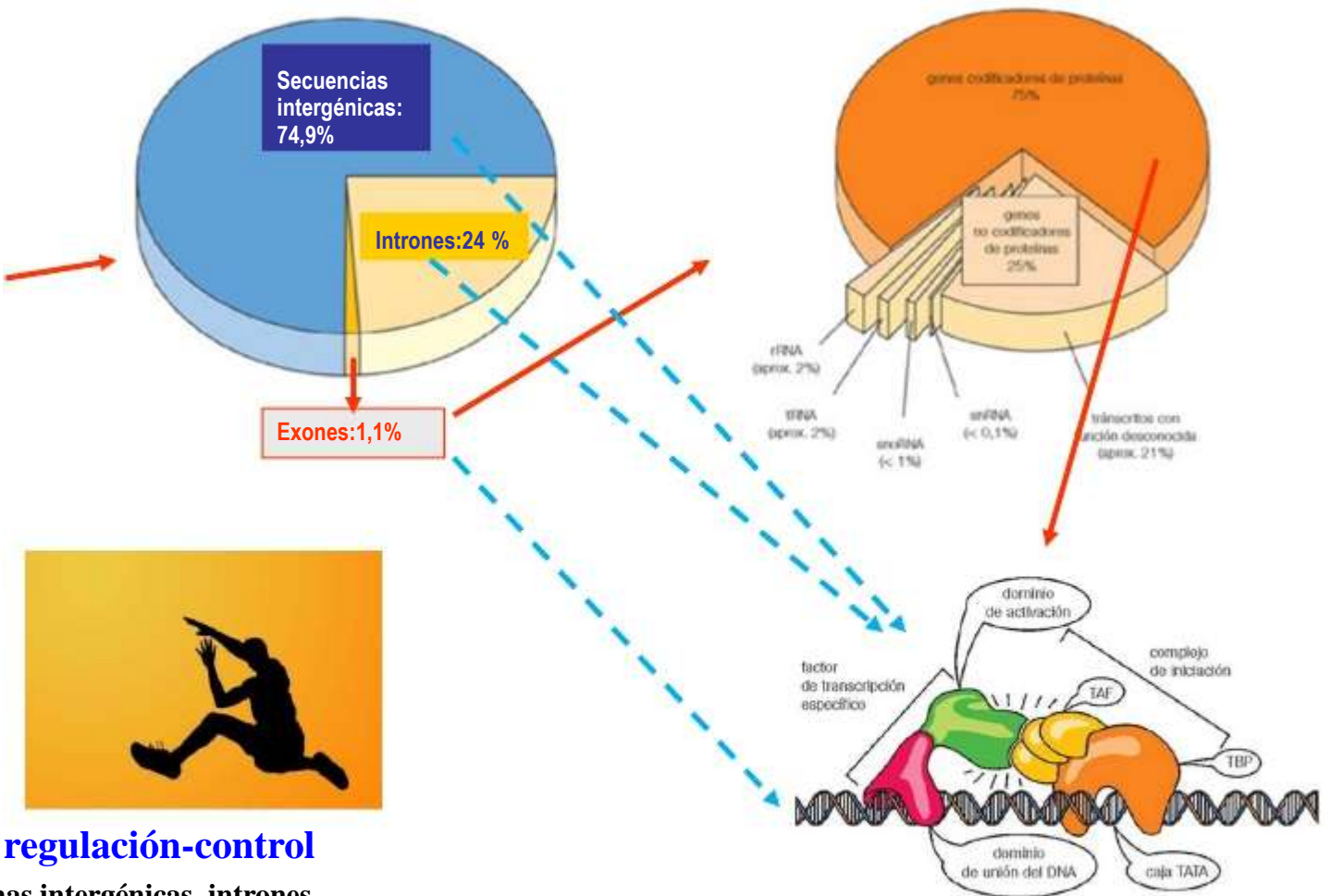
Muchos mecanismos de alteraciones



# Los grandes dogmas biológicos se han desmoronado

4. Un 98% de nuestro genoma es "ADN basura", no codificante

Mecanismos de regulación/control desconocidos. Codificar ARNi, ARNm, etc.



**Elementos de regulación-control**

**Ubicación:** zonas intergénicas, intrones

**Variabilidad:** promotores, enhancer (potenciador)

**20.9** Mecanismo de actuación de factores de transcripción específicos. Los activadores se unen en general a secuencias de regulación que se encuentran más abajo y mediante sus dominios de activación fomentan el reclutamiento del complejo de iniciación vía TBP/TAF; de esta manera pueden aumentar de forma enérgica la frecuencia de transcripción del gen regulado. Los represores tienen el efecto contrario.

# Los grandes dogmas biológicos se han desmoronado

5. El lamarquismo es radicalmente falso

La epigenética es una realidad científica

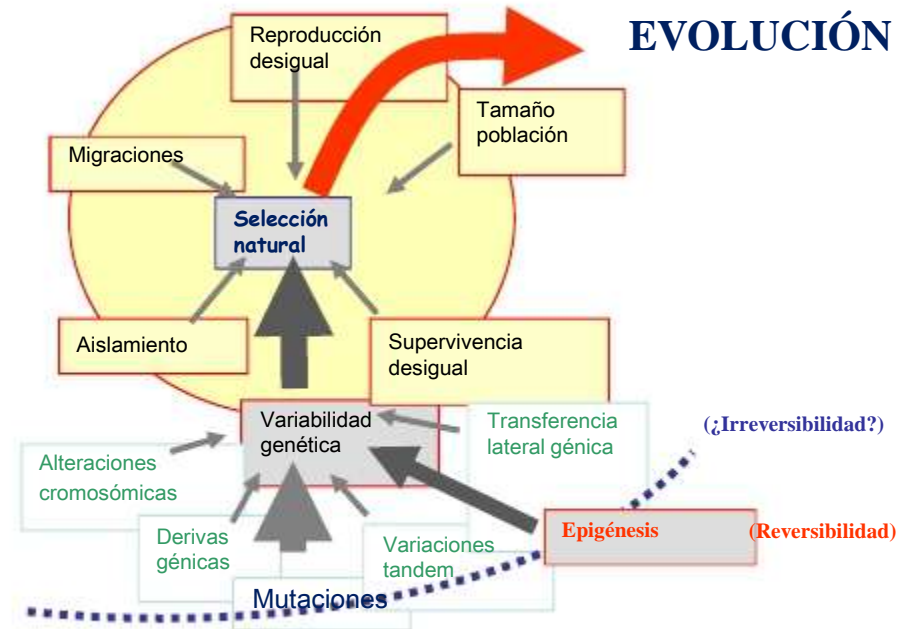




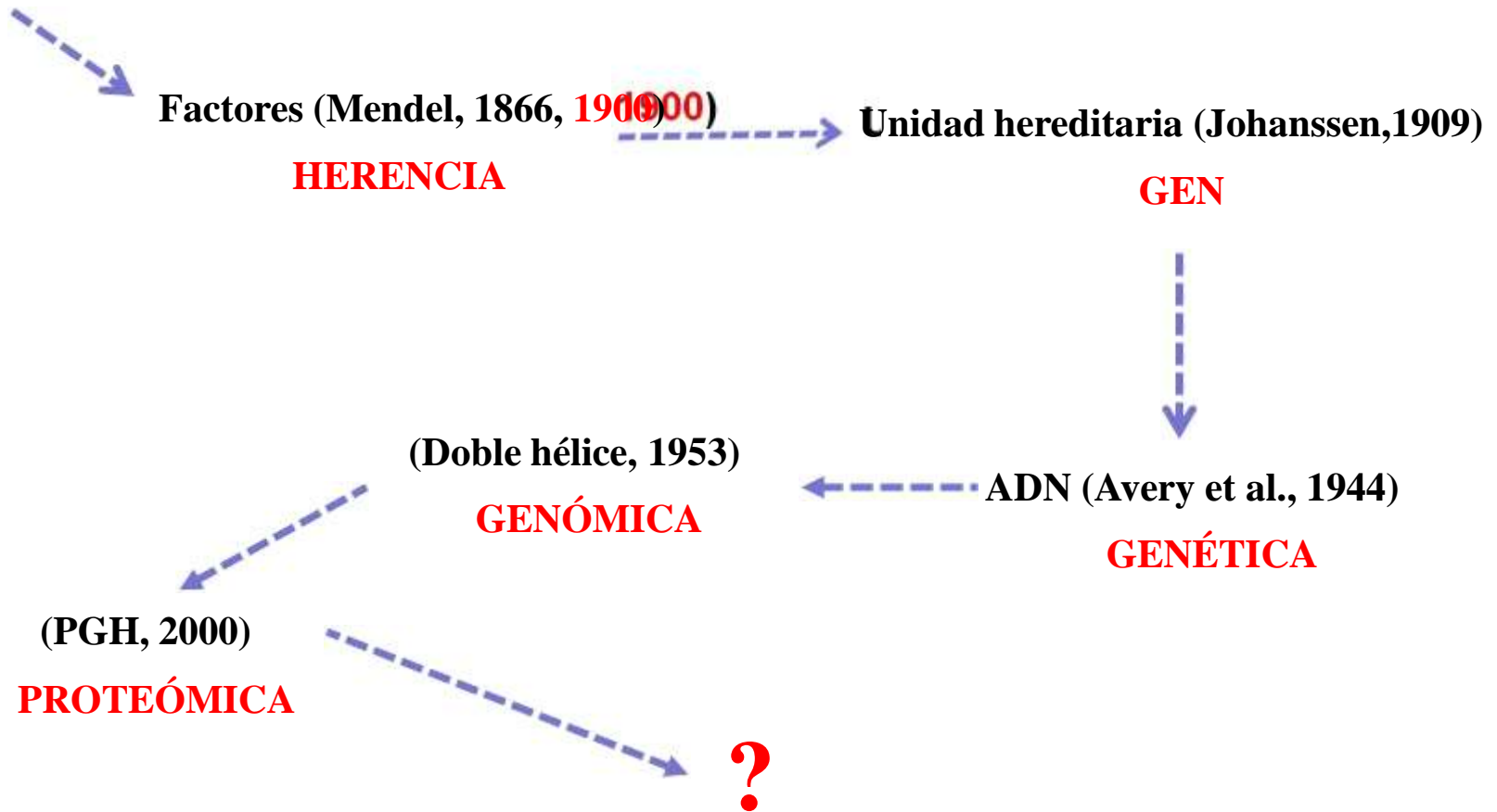
# Los grandes dogmas biológicos se han desmoronado

6. La selección natural es el mecanismo característico de la evolución

Participan muchos procesos

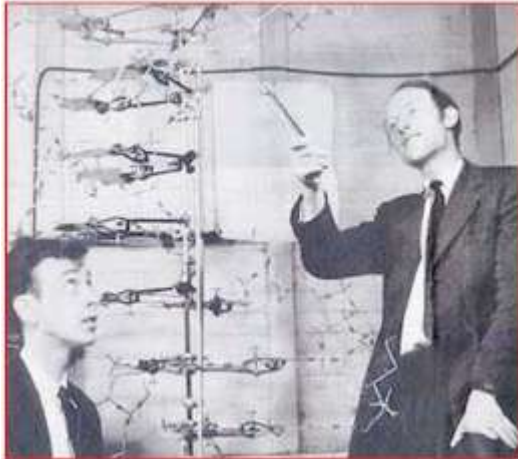


# ¿Qué ha sucedido?

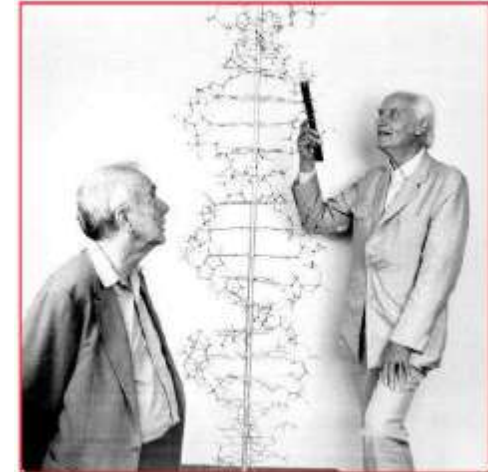




## ¡¡¡PIFIAS CIENTIFICAS!!!



25 abril 1953 (1993)



- “Ahora sabemos que el destino del hombre está en nuestros genes (Watson, 1989)

## !!!LAS MAYORES PIFIAS CIENTIFICAS!!!



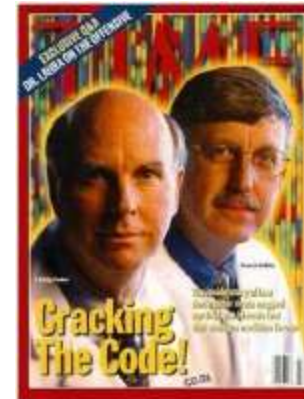
J. Craig Venter



Año 2000. Primer borrador



Francis Collins

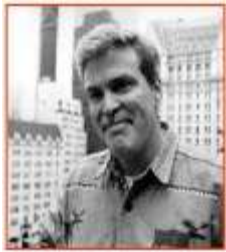


- *“La secuencia del genoma proveerá la explicación última de lo que es un ser humano (Gilbert, 1987)”*
- *“El conocimiento proveniente del Proyecto del Genoma Humano podrá resolver los problemas de la miseria y el crimen, y ayudar a los pobres, los débiles y los desamparados” (Koshland, 1991)”*



# La ciencia sigue sorprendiéndonos...

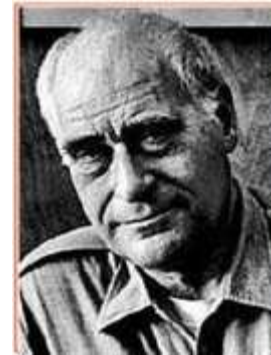
Un ejemplo es el de la epigenética y su relación con los hábitos de vida y el medio ambiente



John Horgan



Gunther Stent

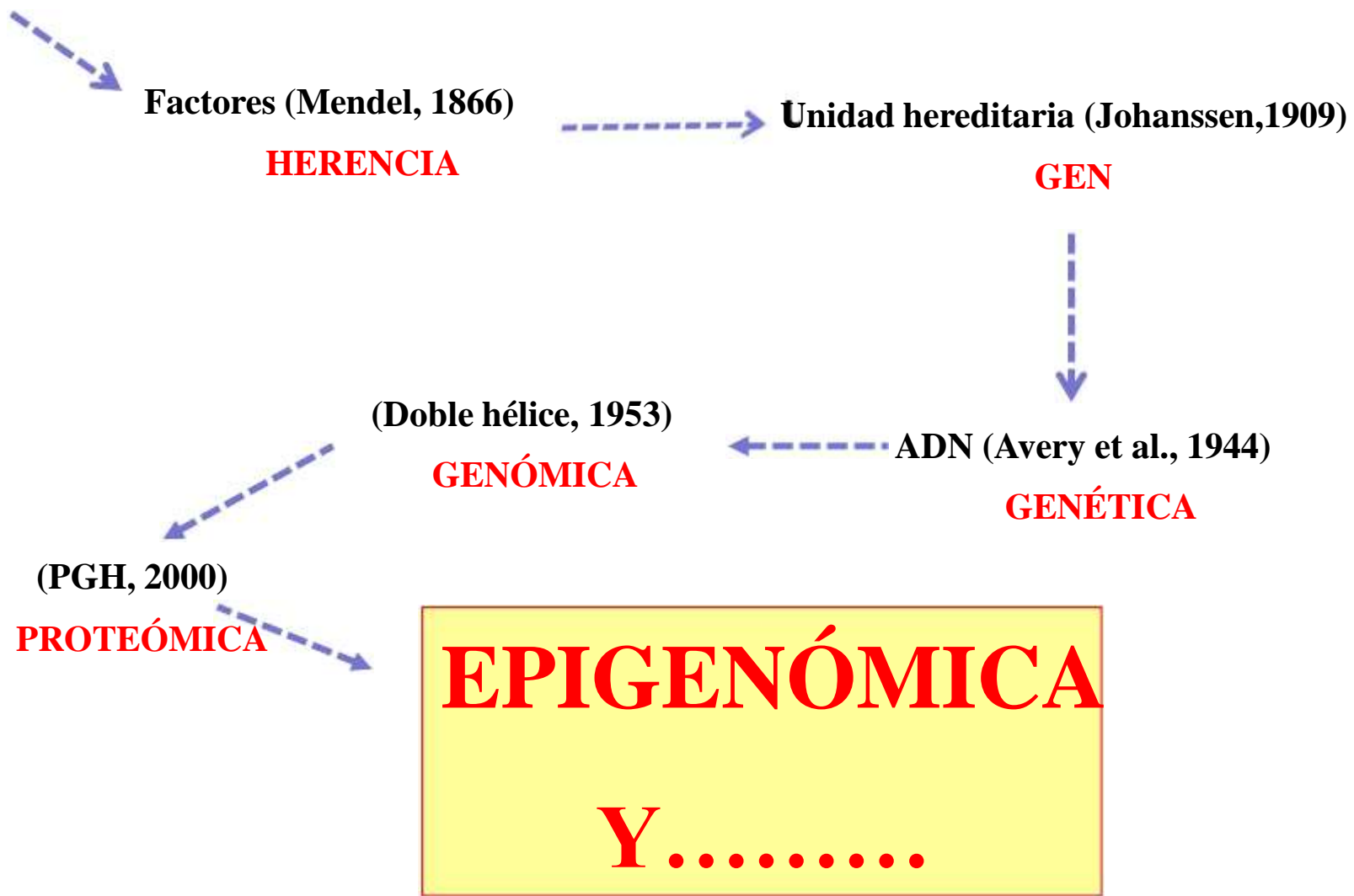


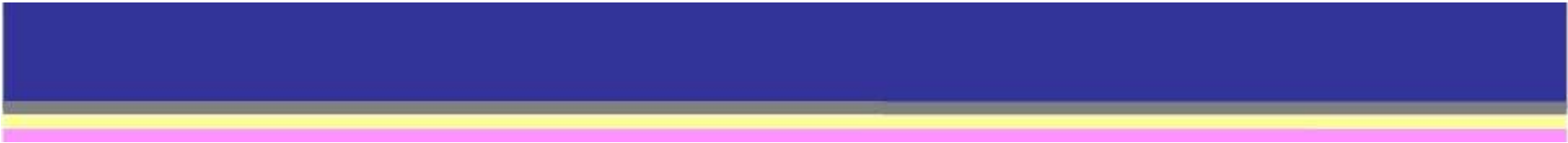
Aún quedan algunos grandes misterios...pero la biología evolucionista...simplemente rellenará algunos detalles del paradigma darwiniano



Winston Churchill

"Esto no es el fin. No es siquiera el principio del fin. Pero quizá sea el fin del principio."







# A modo de gui3n



1 M1s all1 de la secuencia gen1tica...

2 Epigen1tica  
¿Qu1 es?  
Origen e historia

3 Los mecanismos epigen1ticos

4 Epigen1tica, infancia, salud

5 Los h1bitos: El di1logo genoma-ambioma

**1st Meeting on Epigenetic Therapy**  
February 13, 2010, San Diego, California, Sheraton San Diego Hotel  
Sponsored by: Dana-Farber Cancer Institute

TIME	TOPIC	MODERATOR
11:00 - 11:40	Alcohol de Deshidrogenasa	Enrico
11:40 - 12:00	Arginina	Enrico
12:00 - 12:30	Asparagina	Enrico
12:30 - 12:45	Glutamina	Enrico
12:45 - 1:00	Metiltransferasa	Enrico
1:00 - 1:30	Metiltransferasa	Enrico
1:30 - 1:45	Metiltransferasa	Enrico
1:45 - 2:00	Metiltransferasa	Enrico
2:00 - 2:30	Metiltransferasa	Enrico
2:30 - 2:45	Metiltransferasa	Enrico
2:45 - 3:00	Metiltransferasa	Enrico
3:00 - 3:15	Metiltransferasa	Enrico
3:15 - 3:30	Metiltransferasa	Enrico
3:30 - 3:45	Metiltransferasa	Enrico
3:45 - 4:00	Metiltransferasa	Enrico
4:00 - 4:15	Metiltransferasa	Enrico
4:15 - 4:30	Metiltransferasa	Enrico
4:30 - 4:45	Metiltransferasa	Enrico
4:45 - 5:00	Metiltransferasa	Enrico

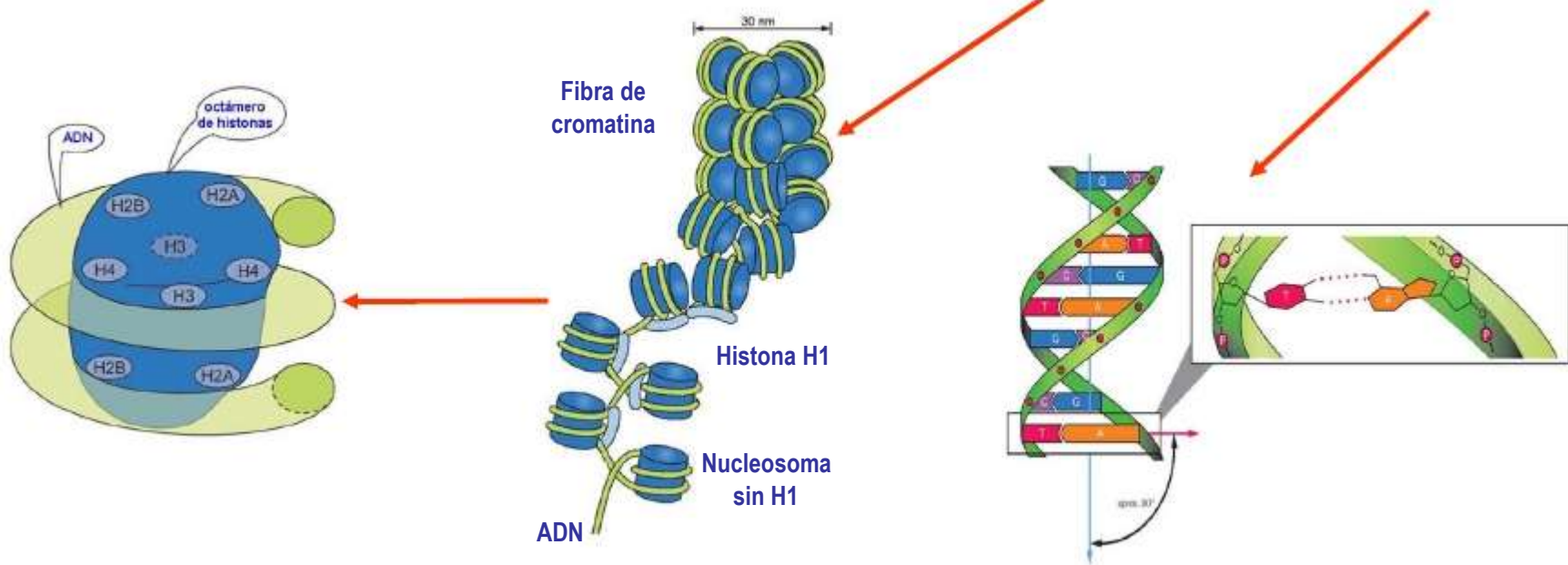
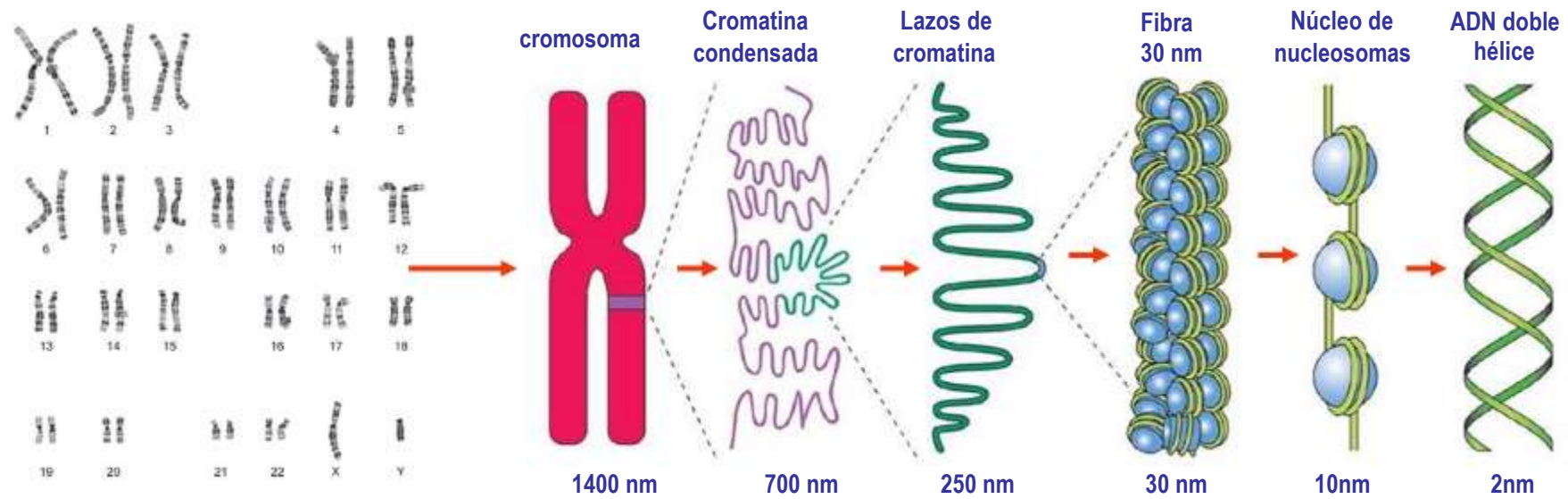


1

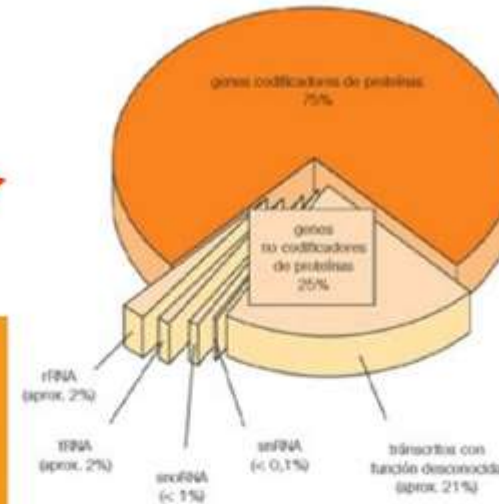
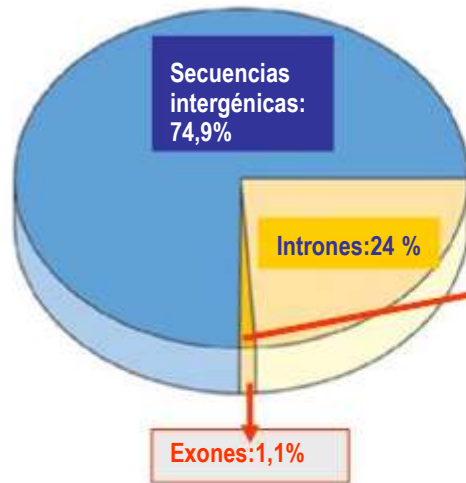
Más allá de la secuencia genética...







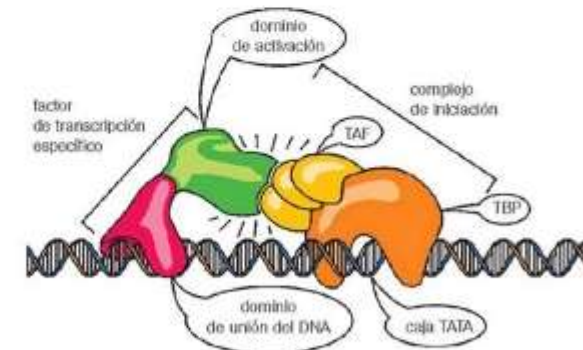
## El gran salto: desde la secuencias a la regulación/control



### Elementos de regulación-control

Ubicación: zonas intergénicas, intrones

Variabilidad: promotores, enhancer (potenciador)



**20.9** Mecanismo de actuación de factores de transcripción específicos. Los activadores se unen en general a secuencias de regulación que se encuentran más abajo y mediante sus dominios de activación fomentan el reclutamiento del complejo de iniciación vía TBP/TAF; de esta manera pueden aumentar de forma enérgica la frecuencia de transcripción del gen regulado. Los represores tienen el efecto contrario.



DNA

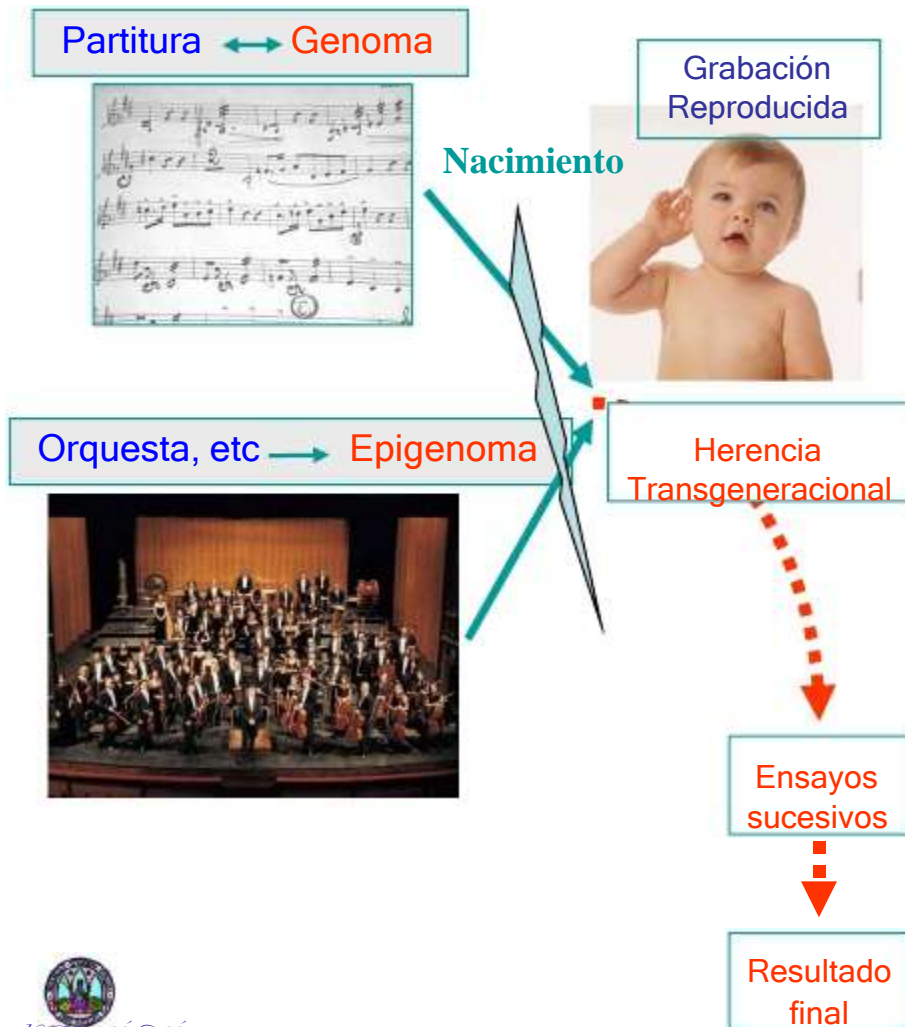
2

La epigenética  
- Origen  
- Historia

# Epigenética: mi descripción (¿originalidad?)

## EPIGENÉTICA

•Cambios (heredables) en la función génica que se producen por causas externas sin un cambio en la secuencia del ADN.



•**Símil musical: Partitura + orquesta (director, instrumentos y músicos) + local. Así, con una misma partitura, puedan existir versiones de la obra muy diferentes.**

• Nuestro genoma es lo invariable, como la partitura que posee la potencialidad de expresarse de un modo u otro (en versión humana los grandes rasgos fenotípicos: rubio, moreno, alto, bajo, etc.)

• **La forma concreta de interpretar esa partitura (en versión biológica, el control y regulación de nuestros genes) es lo que hace aparecer un individuo concreto, con sus singularidad biológica.**

• La variedad epigenética es importante porque se relaciona con el desarrollo, susceptibilidad a sufrir ciertas patologías como cánceres, enfermedades priónicas, etc.

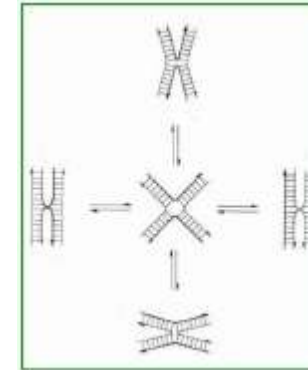


# Epigenética. Concepto. Robin Holliday: científico, escritor y escultor



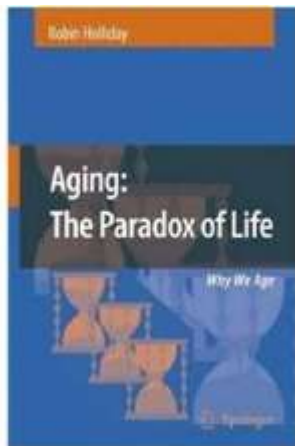
(1932- )

Gran genético. “La estructura Holliday”  
de la recombinación genética



1975. Demostración de que la metilación del ADN causaba  
silenciamentos genéticos en mamíferos

**2002. Definición de Epigenética “los cambios en la  
función de los genes que son heredables por mitosis  
y/o por meiosis, que no entrañan una modificación en  
la secuencia del ADN y que pueden ser reversibles”**



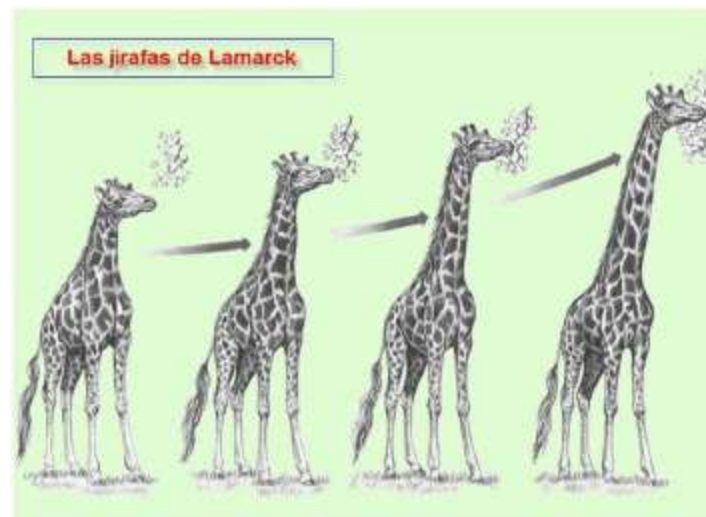
# Un precursor polémico: Lamarck y los caracteres adquiridos



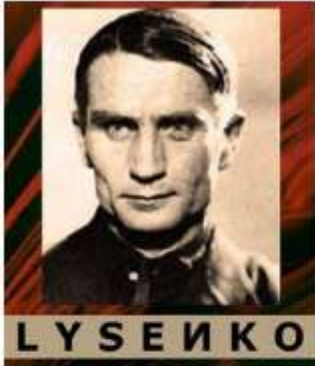
•Cambios evolutivos extremadamente lentos que dependen de circunstancias externas favorables determinando la transformación progresiva de las facultades de los organismos; éstos se van diversificando y **legando a su descendencia los caracteres adquiridos.**

- El descrédito del lamarckismo arrastró consigo, injustamente, al resto de su obra:
- Un excelente libro "Flora de Francia" con claves dicotómicas clasificatorias
- **El primer científico en utilizar la palabra biología para referirse a las ciencias de la vida**
- **Acuñó la palabra invertebrados**
- Escribió una impresionante "Historia natural de los animales invertebrados" (1815-1822), en siete tomos.

Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet,  
Chevalier de **Lamarck** (1744-1829)



# Un precursor fraudulento: Lysenko



Los peligros de los dogmas ideológicos:  
Trofim D. Lysenko (1898-1976) un lamarckista fanático



## Ideología marxista:

- la humanidad es moldeable más allá de lo que la naturaleza impone
- la herencia genética no puede ser un factor limitante. La genética era una superstición burguesa
- para el nuevo hombre soviético no había determinismos: lo realmente importante era el entorno.
- el material genético es titubeante en estadios tempranos del desarrollo de cualquier especie, que podría transformarse en otra distinta si se desarrollaba en condiciones ambientales adecuadas, es decir, si se la reeducaba convenientemente.
- los nuevos caracteres adquiridos se transmitirían a su descendencia.

- Epoca: Stalin-Kruschev. 1929-1965**
- Vernalización-michurinismo-lysenkismo
  - Negación de genes y cromosomas, supersticiones materialistas
  - Negación de competencia intraespecie
  - Defensa de competencia interespecie
  - Cultivo de árboles “en grupo”: 15% supervivencia
  - Adaptación de naranjos a zonas polares
- Cruce de toros pequeños con vacas grandes: producción láctea arruinada

**La aplicación del lamarckismo** por Trofim D. Lysenko, durante más de 30 años, causó la destrucción ciencia biológica soviética, un daño irreparable a la agricultura soviética y tremendas hambrunas

- La anécdota**, tras una conferencia:
- C: ¿Terminan heredándose todos los caracteres adquiridos?
  - L: ¡¡¡SÍ!!!
  - C: La inmensa mayoría de las mujeres rusas han sido madres. ¿Por qué, tras tantas generaciones, siguen naciendo las mujeres con himen?





# Epigenética: Kammerer, ¿el descubridor?



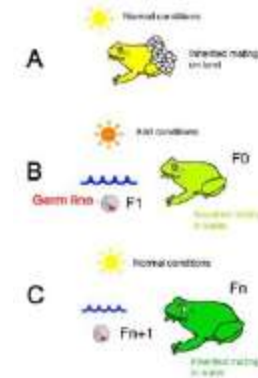
¿epigenética?

## Los hechos

- Paul Kammerer (1880-1926), biólogo lamarckista austriaco.
- Ocho años de trabajo investigando sobre el sapo partero. Suele vivir en el agua y se traslada a un lugar seco para procrear.
- Kammerer les obligó a vivir en un terrario inhábil para la procreación.
- Los animales obligados a reproducirse en el agua. Aunque la mayoría morían, un 5% sobrevivían.
- **Interesante:** los sapos supervivientes, devueltos a sus condiciones naturales seguían procreando en el agua.
- Además, tras varias generaciones, los sapos parteros desarrollaban unas almohadillas oscuras nupciales en las patas.

## La interpretación

- Kammerer interpretó todo ello como rasgos adaptativos adquiridos como consecuencia de las condiciones sometidas (las almohadillas ayudarían a que no se les escurriera la hembra en el momento clave reproductivo).
- Los rasgos posteriormente eran transmisibles.



## Los acontecimientos

- I Guerra Mundial: bombardeo del centro de Kammerer, aniquilación de sus sapos
- Sólo se salvó uno, en un bote de formol.
- En 1926, Gladwyn Kingsley Noble, del Museo Americano de Historia Natural, acusó de fraude a Kammerer: a ese espécimen le habían inyectado tinta negra para simular el aspecto de las almohadillas.
- Seis semanas después Kammerer se suicidó.
- La imagen de Kammerer quedó muy dañada, su legado científico se fue al traste y su nombre quedó asociado a la infamia científica



# El caso Kammerer: Las novedades

Alexander O. Vargas  
Paleontólogo  
Universidad de Chile



## Did Paul Kammerer Discover Epigenetic Inheritance? A Modern Look at the Controversial Midwife Toad Experiments

ALEXANDER O. VARGAS\*  
Laboratory of Ontogeny and Biology, Department of Biology, Faculty of Science, University of Chile, Las Palmeras, Navea, Quinta, Santiago, Chile

**ABSTRACT** The controversy surrounding the alleged Lamarckian fraud of Paul Kammerer's midwife toad experiments has intrigued generations of biologists. A re-examination of his descriptions of hybrid crosses of treated and untreated toads reveals parent-of-origin effects like those documented in epigenetic inheritance. Modification of the extracellular matrix of the egg as described by Kammerer provides a plausible cause for altered gene methylation patterns. Traits such as altered egg and adult body size in Kammerer's "treated" toads are inherited epigenetically in other tetrapods. A preliminary model involving the environmental silencing of a maternally inherited allele can be attempted to explain the midwife toad experiments. Given available molecular tools and our current understanding of epigenetics, new experimentation with the midwife toad is strongly encouraged. *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)* 312B: 2009. © 2009 Wiley-Liss, Inc.

How to cite this article: Vargas AO. 2009. Did Paul Kammerer discover epigenetic inheritance? a modern look at the controversial midwife toad experiments. *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)* 312B (page range).

Paul Kammerer, a renowned Lamarckian experimentalist in the early 20th century, conducted midwife toad experiments in 1903 shortly after an article published in *Nature* (Muller, '03) presented evidence suggesting he could have committed fraud in his experiments of inheritance of acquired traits in the midwife toad, *Alytes obstetricans*. These demanding experiments spanned several years and have never been properly re-attempted. The case remains unresolved: several authors have considered that Kammerer's experiments were probably authentic (Koezler, '11; Gould, '32; Ghaff, 2008, 2009), but the shadow of doubt has made any citation of his work objectionable (Ziska, '04). His entire scientific legacy now exists in their reanalysis, and Kammerer is now often cited as a historic example of Lamarckian midwife toad fraud (for a recent review on Kammerer, see Gilbert and Epel, 2008). Here, I point out some aspects of the description of Kammerer's midwife toad experiments in his book "The Inheritance of Acquired Traits" (Kammerer, '04) that shows remarkable resemblance to currently known epigenetic mechanisms, which are very

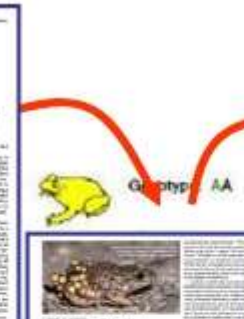
unlikely to have been a fabrication of Kammerer's imagination.

### The experiment

The midwife toad is a species with highly terrestrial habits for an amphibian, copulating and fertilizing the eggs on land. Unlike closely related toads of more aquatic lifestyles, such as *Bombina* and *Bombus* (San Mauro et al., 2004), strings of fertilized eggs are not deposited in water, but rather the male of the midwife toad wraps them around his legs, and carries them on land until to the lake during their embryonic development (Fig. 1A). Thus, early embryos are first exposed to air: they are early delivered into the water later, upon emerging from

Send reprint requests to Alexander O. Vargas, Laboratory of Ontogeny and Biology, Department of Biology, Faculty of Science, University of Chile, Las Palmeras 800, Pudahuel, Quinta 430, Santiago, Chile. E-mail: [koosv@scf.usc.uchile.cl](mailto:koosv@scf.usc.uchile.cl)  
Received: 12 January 2009; Revised: 22 July 2009; Accepted: 25 July 2009  
Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/ajb.a.13101

© 2009 WILEY-LISS, INC.



1919-1936

# Epigenética: Popularización de la idea. Las madres holandesas

## Los hechos

Zona occidental de Holanda

Cerca del final de la Segunda Guerra Mundial

Hambre y sufrimientos

Las raciones oficiales eran casi exclusivamente pan y patatas

A finales de noviembre de 1944 su contenido energético fue de 900 kcal diarias

En abril de 1945 había bajado a 700 kcal diarias

Murieron más de 30.000 personas

La hambruna finalizó en el momento de la liberación

## La sorpresa

Las generaciones posteriores han quedado afectadas (peso al nacer, asma, etc) lo que implica que el efecto del hambre en las madres holandesas se había perpetuado hasta afectar a sus nietos.



PNAS, vol. 105 (44), 17046–17049, 2008

Journal of Nutrition, online  
doi:10.3945/jn.109.105536, June 23, 2009

Human Molecular Genetics,  
Vol 18, 21 4046–4053, 2009

# Popularización del concepto. Un camposanto sueco



Suecia



Cementerio

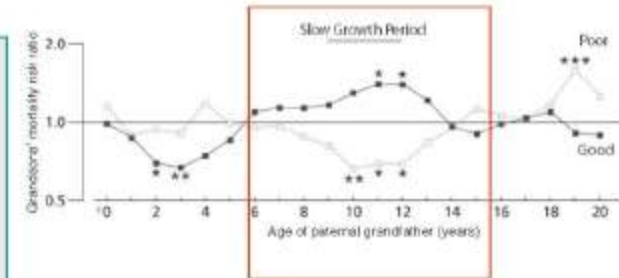


Prof. Olov Larsen Bygren  
Prof. Marcus Pembrey



Överkalix

- Prof. Bygren: investigador Universidad Umea. Suecia
- Prof. Pembrey: Prof. Genética Clínica, Institute of Child Health, Londres
- Carta de Pembrey a Bygren, año 2000
- 100 años de registros parroquiales, producción y consumo alimentos (en los abuelos, fundamentalmente desde el nacimiento a los 20 años), etc
- 20 años de investigaciones previas y colaborativas



- Los efectos ambientales se transmiten generacionalmente
- Hambrunas en momentos críticos de la vida de los abuelos afectan la esperanza de vida de los nietos
- Relación también con el tipo de patología de los nietos (diabetes)
- Existencia de “periodos sensibles de desarrollo”. Las abuelas, durante su desarrollo fetal, los abuelos, inmediatamente antes de la pubertad
- Ello correspondía a la respectiva formación de óvulos y espermatozoides de los abuelos



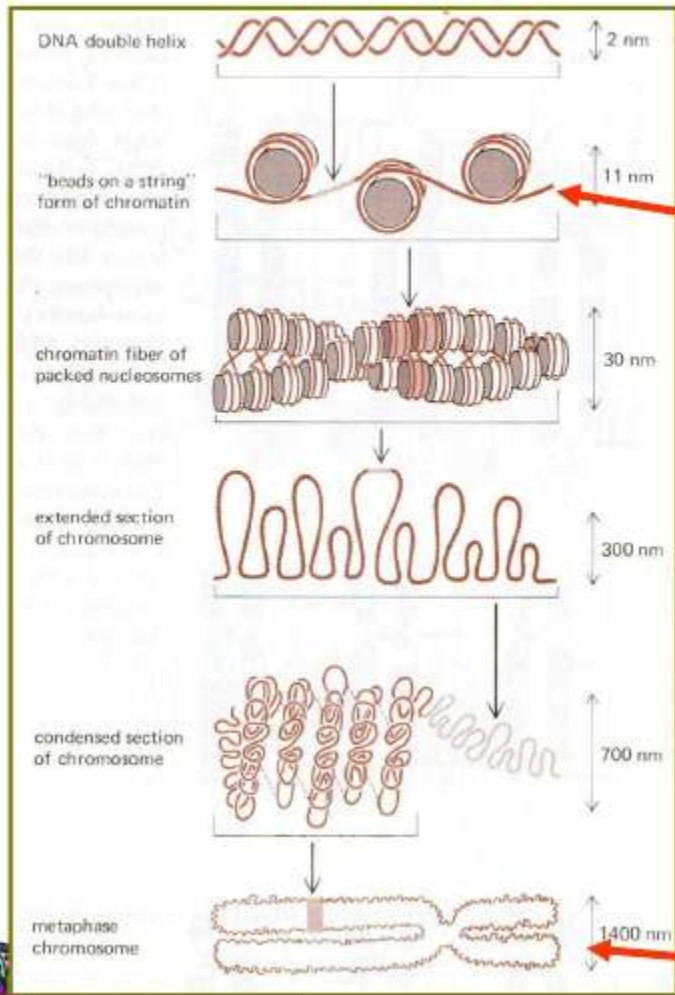
A young child with dark hair is holding a large globe of the Earth. The child is looking down at the globe. The background is a lush green forest with ferns and other plants. The globe shows the Americas and parts of Europe and Africa. A blue semi-transparent box with yellow text is overlaid on the right side of the image.

### 3 La epigenética: Mecanismos y Actuaciones.



# El material genético

## Estructura cromatina: histonas y ADN

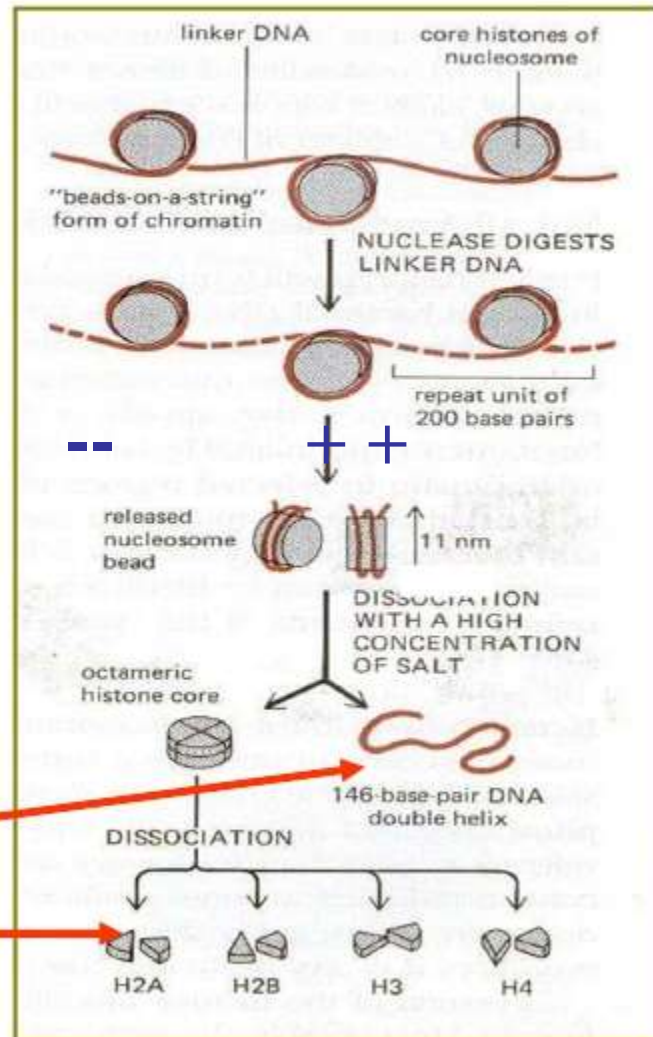


nucleosoma

ADN

histonas

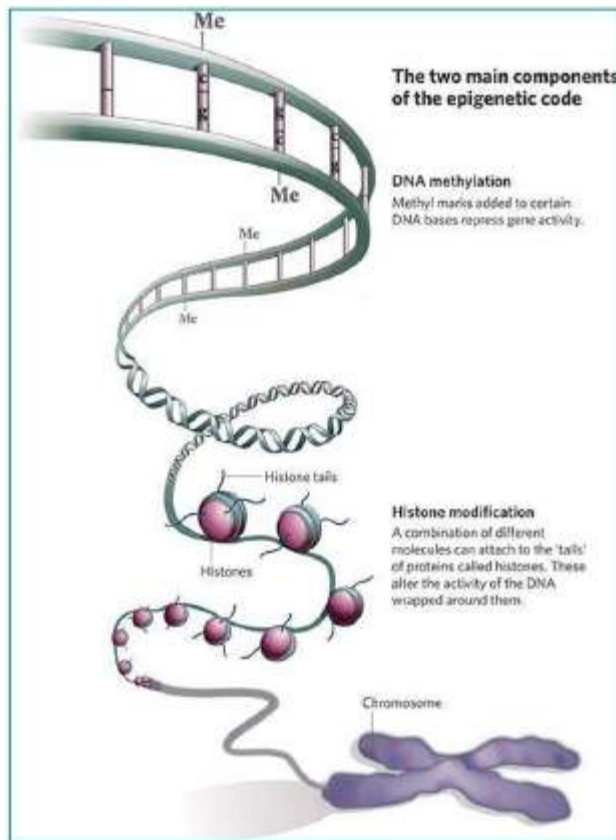
cromosoma



# Mecanismos

## EPIGENÉTICA

Cambios en la expresión genética, **heredables mitótica o meióticamente**, que no implican cambios en la secuencia de ADN.



1. Alteración en el ADN
2. Alteración histonas
3. Alteración en la asociación ADN-histonas
4. Alteración en el control/regulación de la

expresión de la información genética

Los más investigados:

## 1. METILACIÓN DEL ADN

Proceso que ocurre mayoritariamente en regiones genómicas repetitivas (no codificables en proteínas) que poseen restos CpG. La metilación del ADN (citosina) reprime la transcripción directamente (inhibiendo el enlace a factores de transcripción) e indirectamente al favorecer la acción de proteínas enlazantes a metil-CpG que son inhibidoras de la transcripción o represoras-modeladoras de las actividades de la cromatina.

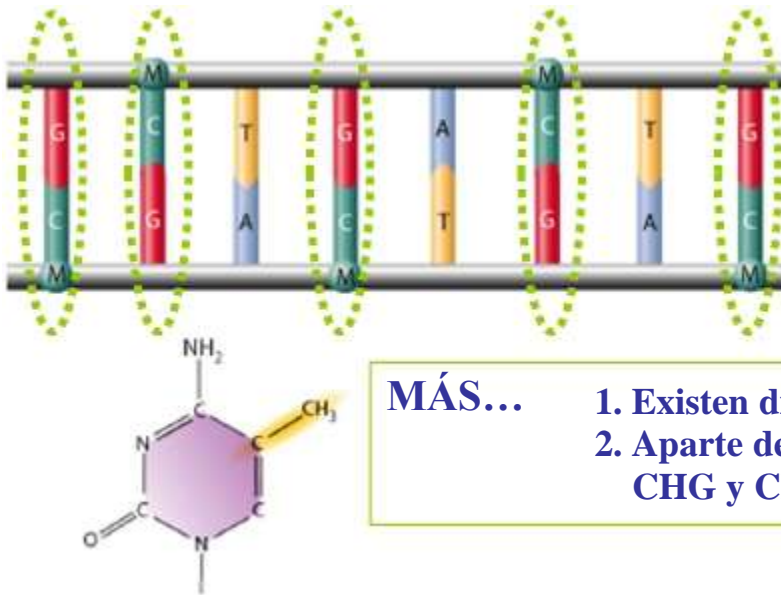
## 2. MODIFICACIÓN DE HISTONAS

Destacan las de los extremos de las histonas H3 y H4 que pueden ser modificadas covalentemente en varios de sus residuos aminoacídicos, por metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinización, etc. pudiendo modificar diferentes procesos biológicos como la expresión genética, la reparación de ADN o la condensación cromosómica.



# METILACIÓN DEL ADN

Las islas CpG son regiones del ADN entre 0.5 y 5 Kb. Un Kb: mil pares de bases (pb). Un pb equivale a 3.4 Å. Presentan una proporción de dinucleótidos CG del 55% y suponen alrededor del 1% del genoma humano.



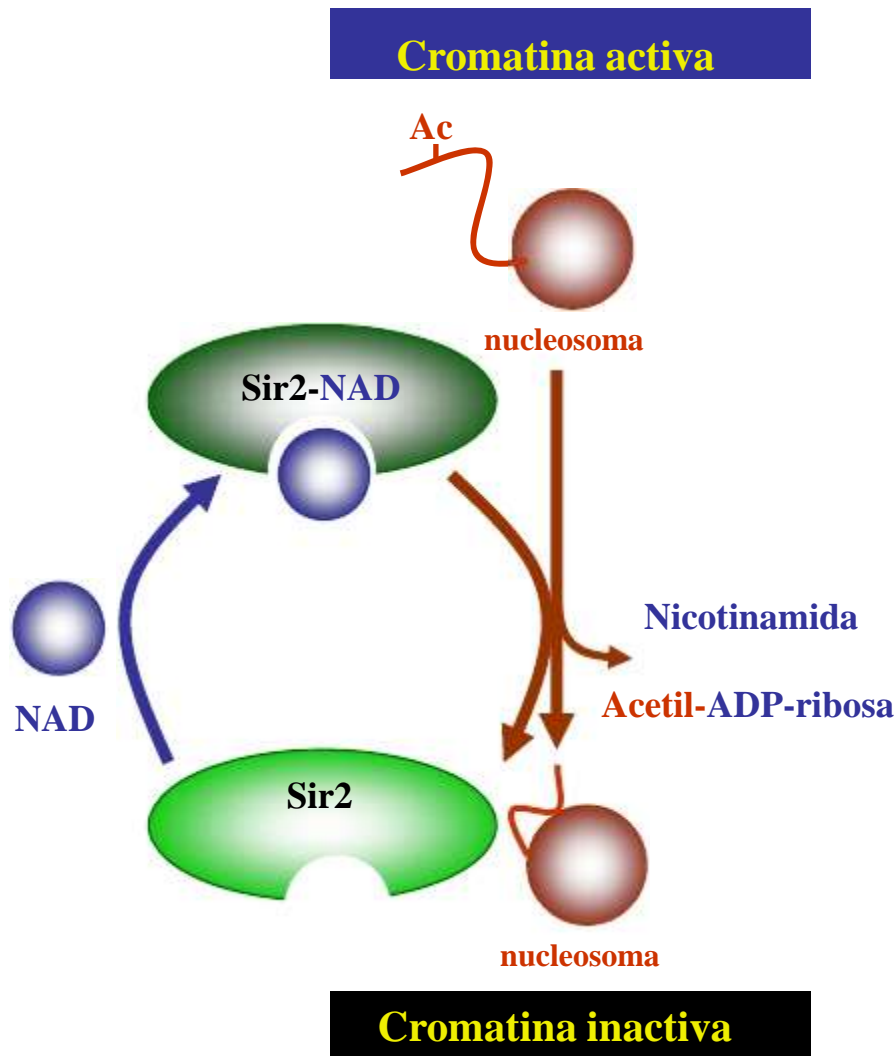
En situación “normal” estas “islas” no se encuentran metiladas. Su metilación provoca que determinados genes se puedan inhibir (o expresar).

MÁS...

1. Existen diversas ADN metiltransferasas
2. Aparte de islas CG, otras posibilidades como CHG y CHH en que H puede ser A, T o C

Esas zonas no intervienen directamente en procesos relacionados con la expresión de la información genética.

## 1.2 Modificaciones epigenéticas de histonas: ¿sirtuinas?



Una enzima extraña (histona deacetilasa):

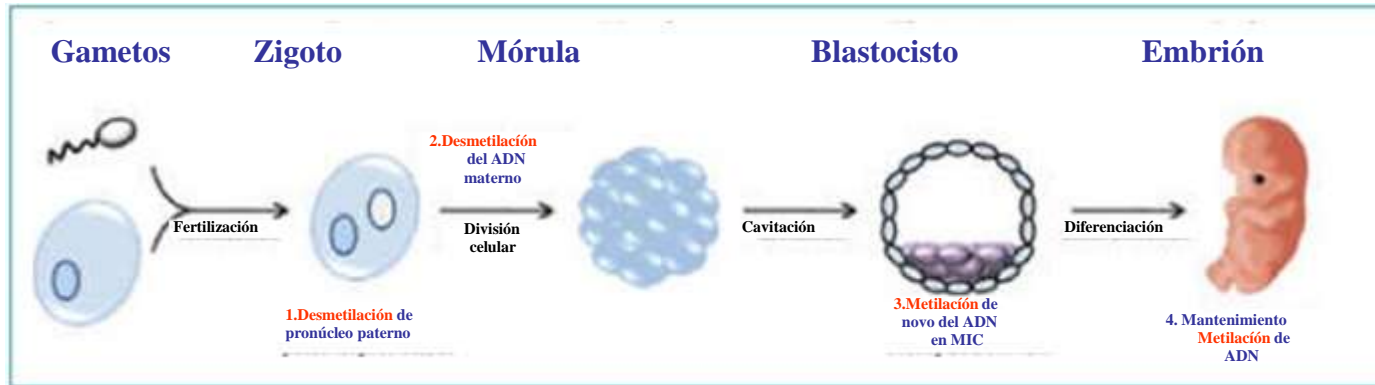
- Rompe NAD a nicotinamida y ADP-ribosa
- Extrae el acetilo de histonas y otras proteínas
- El nucleosoma se empaqueta
- La cromatina se inactiva: silenciamiento de transcripciones de genes

Relación directa entre mayor nivel de expresión de Sir2, **menor metabolismo energético y mayor longevidad**



## 2. Actuaciones epigenéticas. ¿cuándo?

### 2. 1. Durante el desarrollo:

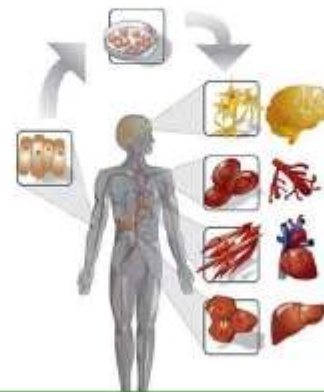


1. Antes de la primera división celular zigótica
2. El ADN de procedencia maternal se desmetila tras varias divisiones celulares.
3. En la masa interna celular (MIC) que se diferenciarán posteriormente
4. Los patrones de metilación se conservarán cuando las células diferenciadas realicen mitosis.

### 2. 2. En células diferenciadas, incluyendo neuronas y neuronas



### 2. 2. En células madre pluripotentes



**En el recorrido genotipo (ADN) → fenotipo la epigenética juega un papel esencial.**



# 3. Regulación epigenética del genoma: ¿dónde?

## 3. 1. En promotores:

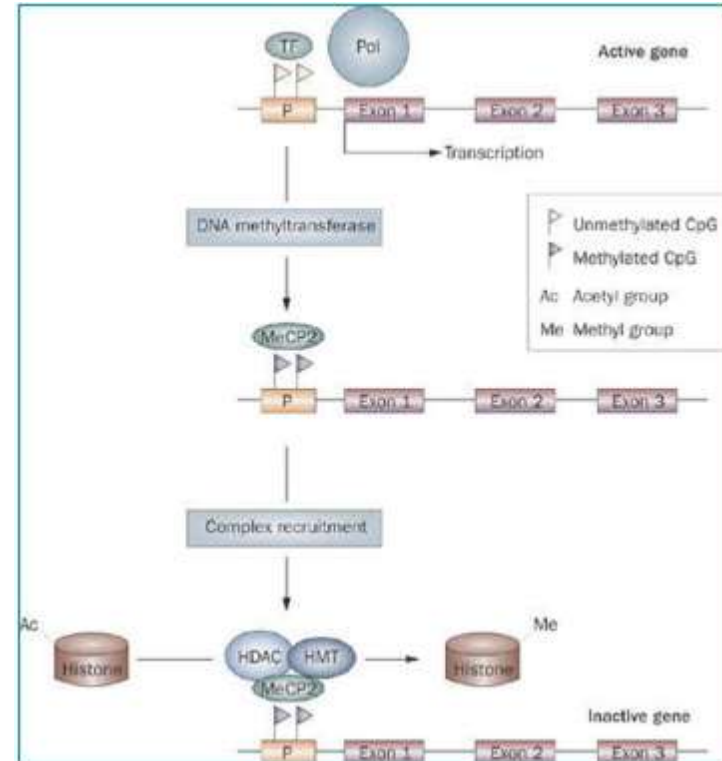
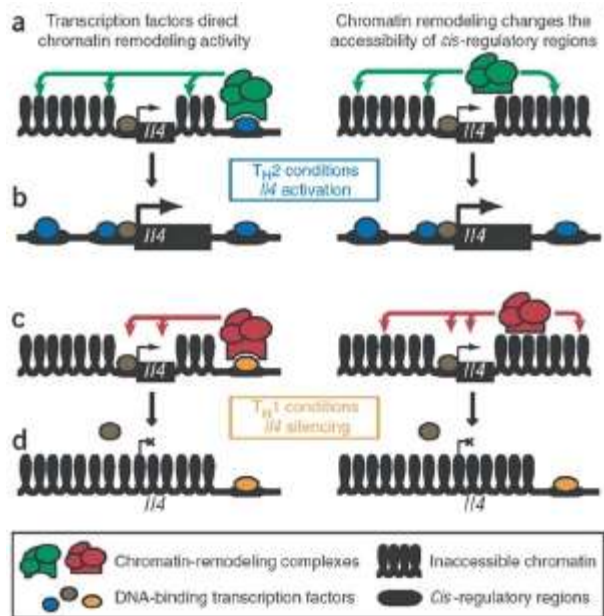
promotores con baja, intermedia o altas CpG

De: Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases

Peter D. Gluckman, Mark A. Hanson, Tatjana Buklijas, Felicia M. Low & Alan S. Beedle

Nature Reviews Endocrinology 5, 401-408 (July 2009)

## 3. 2. En regiones reguladoras distales



De: An epigenetic view of helper T cell  
K Mark Ansel, Dong U Lee & Anjana Rao  
Nature Immunology 4, 616 - 623 (2003)

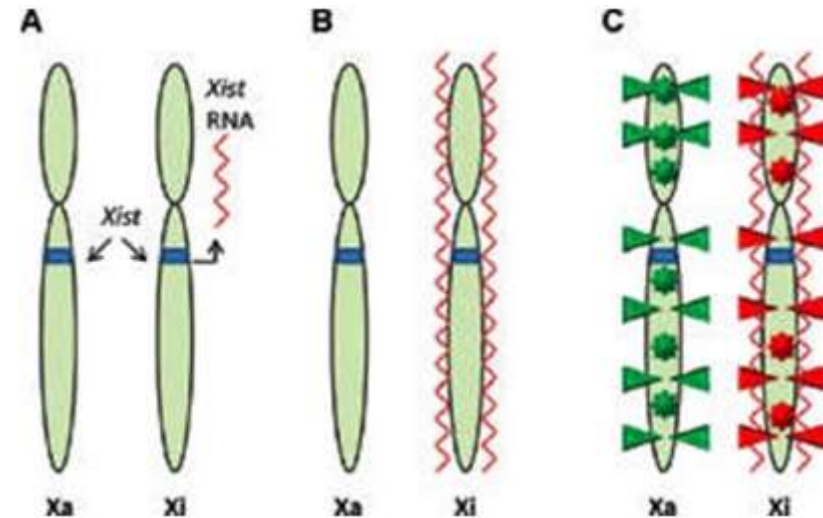


## 3.4 En inactivación del cromosoma X

### INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

Tiene lugar en las hembras mamíferas cuando uno de los cromosomas de la pareja X se inactiva. Al inicio del desarrollo embrionario en las hembras uno de los dos cromosomas se inactiva

permanentemente para asegurar la compensación de dosis con respecto al macho. El proceso de inactivación conlleva una serie de mecanismos epigenéticos sobre el cromosoma inactivado, incluyendo cambios en metilación de ADN y modificaciones de histonas.



A) La porción no codificadora de ARN Xist se transcribe (rojo) desde la porción Xist del ADN del cromosoma inactivo Xi.

B) Xist se va enlazando a lo largo del cromosoma Xi.

C) El cromosoma silenciado Xi sufre modificaciones en las histonas (triángulos rojos) y en la metilación del ADN de zonas promotoras e intragénicas (estrellas rojas).

El cromosoma X activo Xa muestra modificaciones activantes de histonas (triángulos verdes) y metilaciones genéticas (estrellas verdes).

**Sinergia entre metilación de ADN, hipocetilación de histonas y acción de Xist para mantener la inactivación del cromosoma X.**

# Síndromes por defectos epigenéticos

Los defectos de “impronta” están estrechamente relacionados con la carcinogénesis y diversas enfermedades genéticas humanas como los síndrome de Angelman, de Prader-Willi y de Beckwith-Wiedemann.

En el el síndrome de Angelman (incidencia 1/10.000- 1/30.000) los problemas son de “imprinting” materno.

Se pierde la expresión del gen materno UBE3A, en la región chr15q11-13, y sólo es “imprimado” en cerebro.

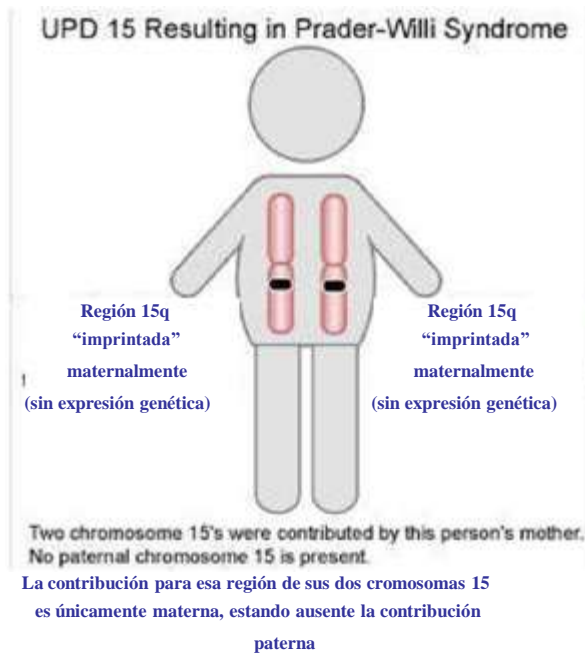
Resultado: ataxia, síndrome de “la marioneta feliz” o de los “niños títeres”, epilepsia, temblores, y retardo mental severo.



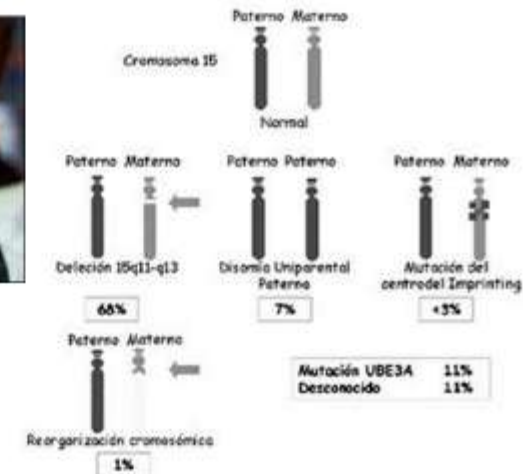
Angelman



Prader-Willi

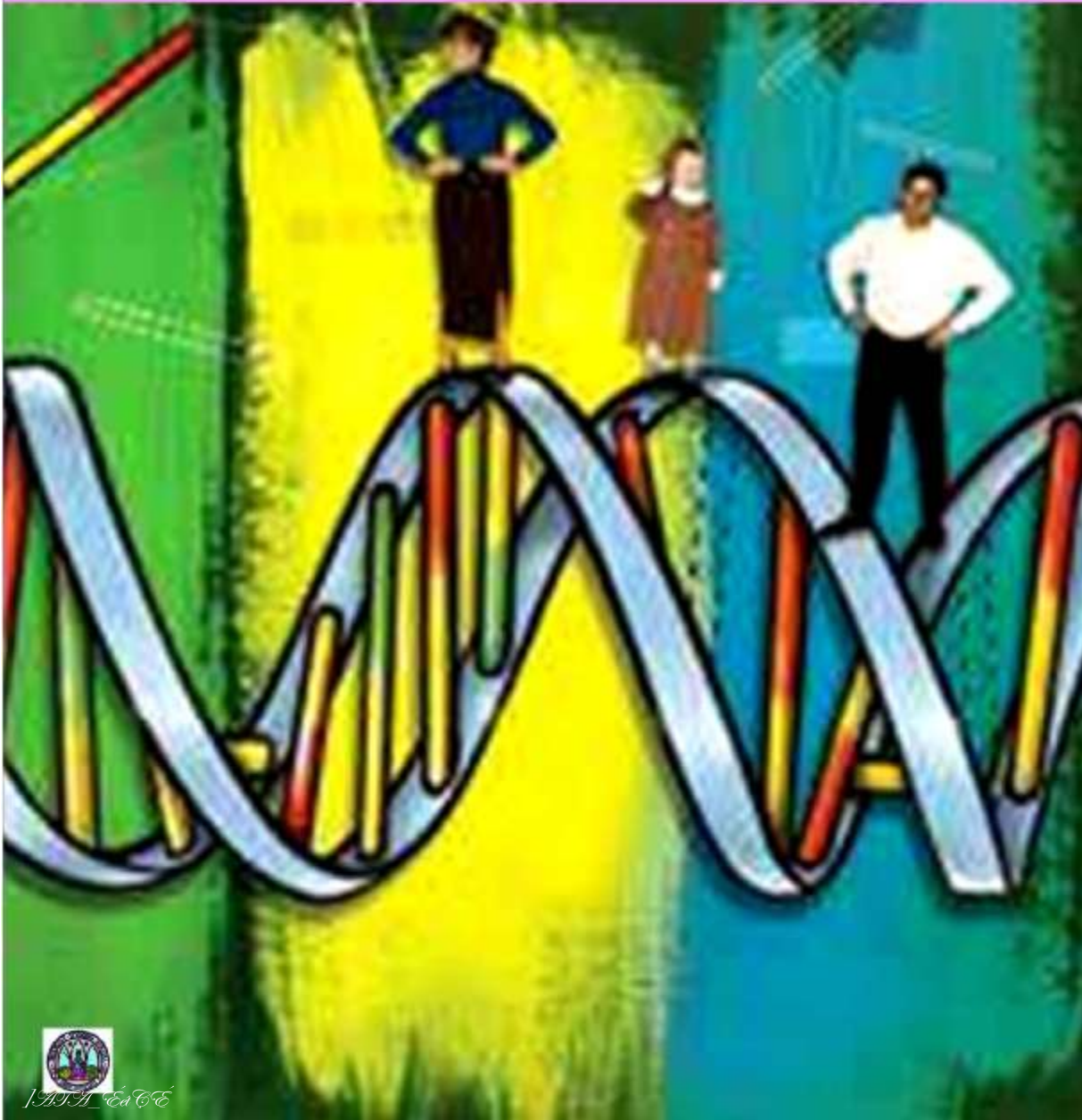


Beckwith-Wiedemann





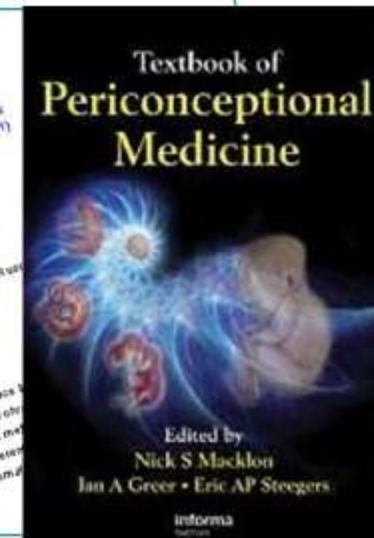
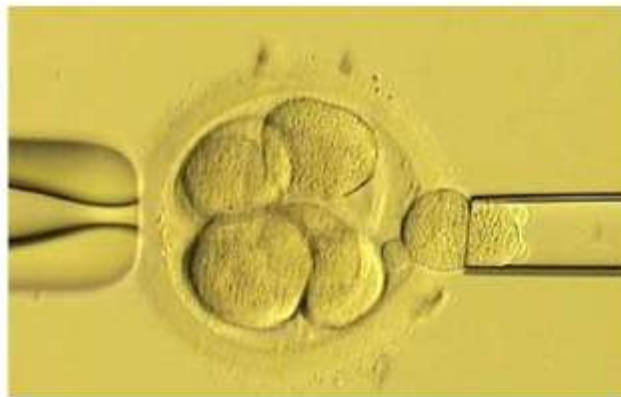
# Epigenética y sus efectos posteriores



## 4.2 Epigenética y periodo prenatal

### 4.2.1 Técnicas de reproducción asistida

- En más de 400 investigaciones publicadas en revistas internacionales sobre aspectos epigenéticos en Ginecología y Medicina Reproductiva. La mayoría de ellos relacionados con los cambios epigenéticos y sus consecuencias con el uso de diversas técnicas de reproducción asistida.



- En el cultivo in vitro de embriones animales (humanos) se dan modificaciones epigenéticas.

Consecuencias (discutidas): en niños nacidos por FIV algunas patologías epigenéticas son 3-6 veces más frecuentes

## 4.2 Epigenética y periodo prenatal

4

### 4.2.2 Embarazo y nutrición: el experimento con los ratones agouti

“idénticos” genéticamente

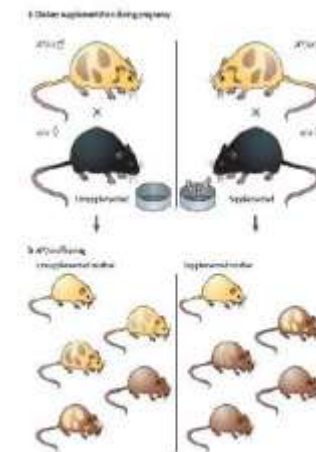
- Numerosos estudios epidemiológicos y experimentales
- Malnutrición madre → Malnutrición feto → alteraciones epigenéticas (metilaciones), retardo de crecimiento intrauterino.
- A más largo plazo, menor progreso intelectual, de adultos diversas enfermedades, incluso crónicas

Amarillo  
Obeso  
Cancer  
Diabetes  
Vida corta



Marrón  
Delgado  
Saludable  
Longevo

- Ratón agouti, con gen agouti: amarillo
- Dos grupos y dos dietas: a) normal; b) + ác. fólico + vit B12 + betaina + colina
- Los agouti machos x agouti hembras y **dieta suplementada: descendencia delgados, color marrón oscuro y con menores riesgos de cáncer y diabetes: ¡¡Diferente fenotipo!!**
- Agouti y marrones, misma secuencia genética. En los marrones oscuros el gen agouti no se expresaba debido a la metilación del ADN de un transposón



- El Bisfenol A (BPA), usado en la producción de polímeros policarbonatos y epoxídicos de envolturas de alimentos dificulta la metilación del gen
- Posteriormente, el mismo grupo: **el suplemento de colina a hembras preñadas un patrón de metilación que silencia un gen limitador de la división celular en el centro de la memoria cerebral. Resultado: gran aumento de la memoria en su progeñe.**



## 4.2 Epigenética y periodo prenatal

4

### 4.2.3 Embarazo, tabaco y epigenética

#### Hechos

Más de un 20% de fumadoras siguen fumando durante el embarazo  
En USA son fumadoras un 12% de todas las embarazadas  
Dejar de fumar evitaría un 6% de las muertes de prematuros y un 30% de las debidas a SMSL  
Algunos fetos son muy sensibles, mientras otros no lo son.  
Unas 300 investigaciones publicadas entre enero 2010-septiembre 2010 en revistas JCI sobre este tema.



#### Transgenerational tobacco smoke exposure and childhood cancer: An observational study

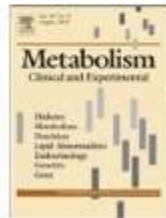
Juan A Ortega-García<sup>1</sup>, Marlene Martin<sup>1</sup>,  
María T López-Fernández<sup>2</sup>, Jose L Fuster-  
Solier<sup>2</sup>, Joaquín Donat-Colomer<sup>2</sup>, Blanca  
López-Ibor<sup>4</sup>, Luz Claudio<sup>5</sup>, Josep Ferris-  
Tortajada<sup>5</sup>

Journal of Paediatrics and  
Child Health

Volume 46, Issue 6, pages  
291-295, June 2010

investigadores de los hospitales La Fe  
de Valencia, Virgen de la Arrixaca  
(Murcia) y Hospital de Madrid

La exposición al tabaco durante los embarazos  
de la madre y de la abuela incrementa el riesgo  
de cáncer en los descendientes.



#### In utero tobacco exposure epigenetically modifies placental CYP1A1 expression

*In Press, Corrected Proof*, Available online 11 May 2010

Melissa Suter, Adi Abramovici, Lori Showalter, Min Hu, Cynthia Do Shope, Michael Varner, Kjersti Aagaard-Tillery

Preview Purchase PDF (432 K) | Related Articles



**Efecto genético:** deleción con inactivación del gen GSTST1 relacionado con eliminación de metabolitos peligrosos derivados del metabolismo de los componentes del humo.

**Efecto epigenético:** aumento epigenético de la expresión del gen placentario CYP1A1

La suma de los dos efectos: Más formación de un peligroso aducto del ADN-hidrocarburo aromático policíclico (epigenético) y menor excreción del aducto (genético)

El que se produzca o no el efecto genético es responsable primario de que los niños sufran o no afectaciones durante el embarazo (desarrollo, peso) y posteriormente (asma, susceptibilidad a enfermedades)



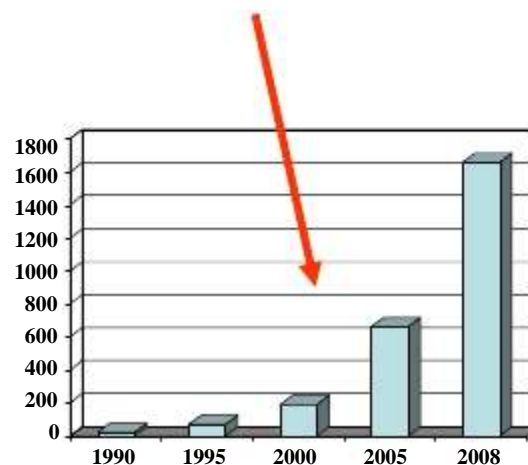
## 4.2 Epigenética y periodo prenatal

### 4.2.4 Embarazo, alcohol y epigenética

#### Hechos:

- Los efectos perjudiciales de la ingesta de alcohol durante el embarazo son bien conocidos: desarrollo fetal, hiperactividad, irregularidades faciales, déficit cognitivo y de atención, desajustes de memoria, descoordinación motora, mal funcionamiento psicosocial, etc. (síndrome alcohólico fetal)
- La investigación de los posibles mecanismos epigenéticos implicados se ha incrementado mucho recientemente
- Se han establecido diversos mecanismos epigenéticos y se han comenzado a conocer su base molecular

#### Publicaciones:



BIOLOGY OF REPRODUCTION 81, 601 (2009)  
Published online before print 20 May 2009  
DOI 10.1093/biolreprod/dln016

#### Minireview

#### Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The Epigenetic Perspective<sup>1</sup>

Philip C. Haycock<sup>2</sup>

Division of Human Genetics, University of the Witwatersrand and National Health Laboratory Service, Johannesburg, South Africa

#### ABSTRACT

Ethanol is a classic teratogen capable of inducing a wide range of developmental abnormalities. Studies in animal models suggest that differences in timing and dosage underlie this

First delineated in 1973 [3, 4], FAS encompasses three broad domains: prenatal and/or postnatal growth retardation; distinctive facial features (short palpebral fissures, smooth philtrum, thin vermilion border of the upper lip); and brain damage. Fetal alcohol spectrum disorder has also been



## 4.2 Epigenética y periodo prenatal

### 4.2.5 Estrés y maltrato materno

El maltrato de la madre durante el embarazo, a corto plazo afecta a un retardo de crecimiento intrauterino.

A largo plazo los niños presentan anomalías por fallo en la regulación del eje hipotálamo – hipófisis - adrenal.

La base molecular epigenética parece consistir en la metilación del gen NR3C1 (receptor de gluco-corticoides), proceso que depende del estado anímico de la madre.

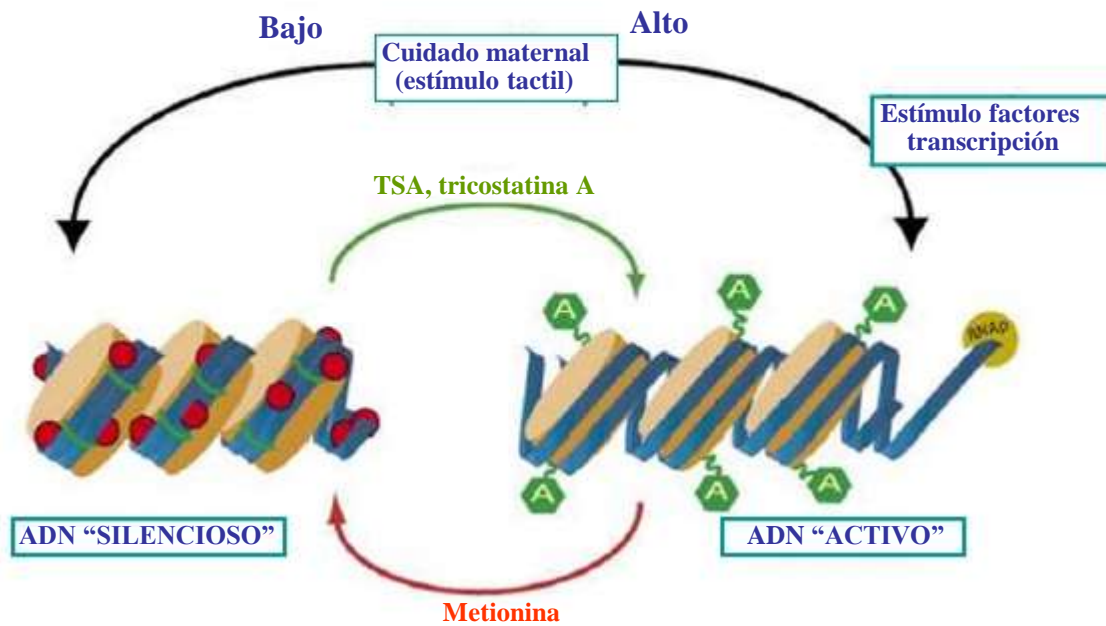
El estrés temprano o en el embarazo lleva a consecuencias de largo plazo de comportamiento y neurobiológicas de la descendencia: ansiedad, depresión, exceso de fármacos, desajustes de memoria.

Los niveles altos asociados de corticosterona maternos pueden ser la causa de las modificaciones epigenéticas.



# 4.3 Epigenética y periodo postnatal

## Cuidados maternos y desarrollo



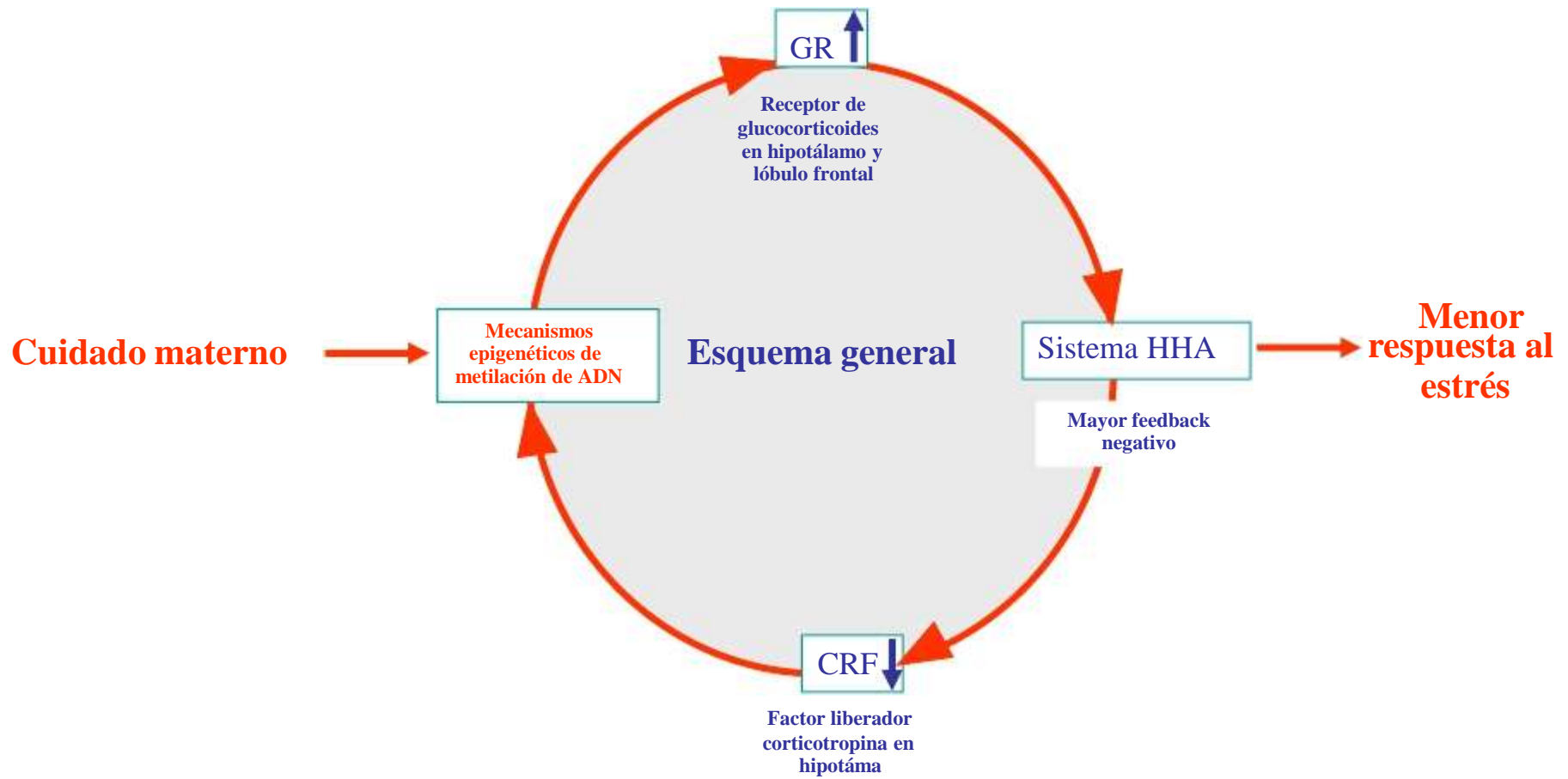
Michael Meaney, profesor de la Universidad McGill



Desde 1988, el grupo de este gran investigador han publicado un gran número de experimentos aclarando los mecanismos epigenéticos por los que la conducta materna, en ratas, afecta a la respuesta al estrés de sus crías

# 4.3 Epigenética y periodo postnatal

## Cuidados maternos y desarrollo. Un esquema simplificado





5

## Los hábitos: el diálogo genoma-ambiente



## ¿Estrés oxidativo-ROS-epigenética?



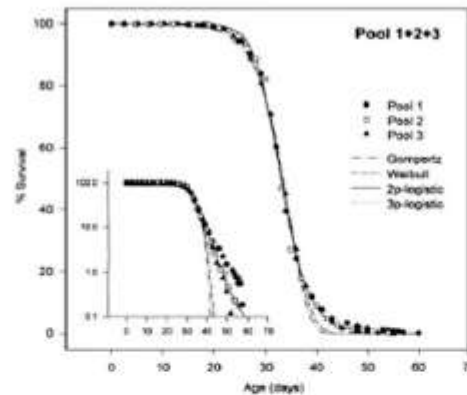
**Un ejemplo:** Epigenetic Changes Induced by ROS in....  
Seung-Oe Lim et al.  
Gastroenterology 2008;135:2128–2140

## Epigenetic drift in aging identical twins

George M. Martin\*

Departments of Pathology and Genome Sciences, University of Washington, Seattle, WA 98195

Those of you, like this author, who have managed to stay alive for close to eight decades or more, will have had the experience of observing increasing degrees of phenotypic discordances among our identical twin friends as we age together. They may succumb to the same disease, but often the age of onset is years or even decades apart. An interesting example is a report of twins, both of whom developed histologically confirmed dementia of the Alzheimer's type: one had the diagnosis in her late 60s but the other was not diagnosed until age 83 (1). The conventional wisdom is that the bulk of these differences can be attributable to good or bad luck with one's environmental exposures, to the quality of medical and spousal care (or abuse), or to learned behavioral differences in how we exercise (perhaps mentally and physically) and what we eat,



Los políticos gemelos polacos Lech y Jaroslaw Kaczynski

COMMENTARY

The fact that there was an association between the extent of environmental differences between twins (lifestyles, time spent together, etc.) and the degree of epigenetic shifts cannot definitively answer that question. Moreover,

There is widespread "epigenetic drift" associated with aging.

The reported epigenetic shifts in these aging identical twins could have arisen through endogenous, stochastic mechanisms, independent of environmental perturbations, or could have resulted from such environmental perturbations.

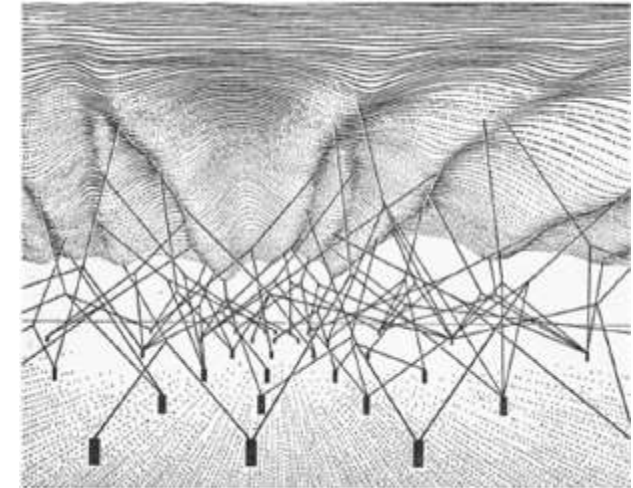
Definitive Analyses Require Special Methodologies to Account for Shifts in Cellular Population Heterogeneity







La Epigenética se semeja a un sistema de "interruptores" genéticos que encienden y apagan los genes. El ambiente (nutrición, estrés, etc.) que la gente experimenta puede controlar estos interruptores y causar efectos hereditarios en los seres humanos.



Conrad H. Waddington,  
*Strategy of the Genes*



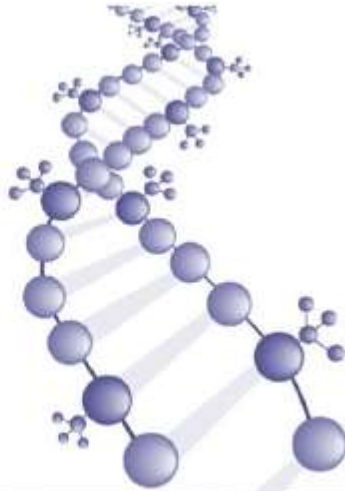


## Proyecto epigenoma humano

[www.epigenome.org](http://www.epigenome.org)

# HEP

Human  
Epigenome  
Project



### Human epigenome project

“El Proyecto epigenoma humano tiene como objetivo identificar, catalogar e interpretar los patrones de metilación genómicos del ADN de todos los genes humanos en todos los tejidos principales”.

<http://nihroadmap.nih.gov/epigenomics/>



### Roadmap Epigenomics Project

Inicio en el 2008

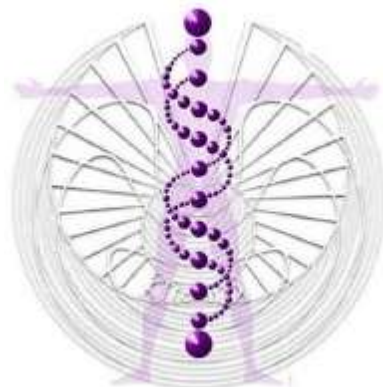
NIH; 190 millones de dólares

Datos obtenidos en diferentes centros: coincidentes

La epigenética puede ayudar a explicar por qué nuestra secuencia genómica es más bien el comienzo del entendimiento de los genes que el final.



**Un ambiente favorable mejora la función y el estado redox de las células inmunitarias. (en ratones).  
Prof.ª Mónica de la Fuente**



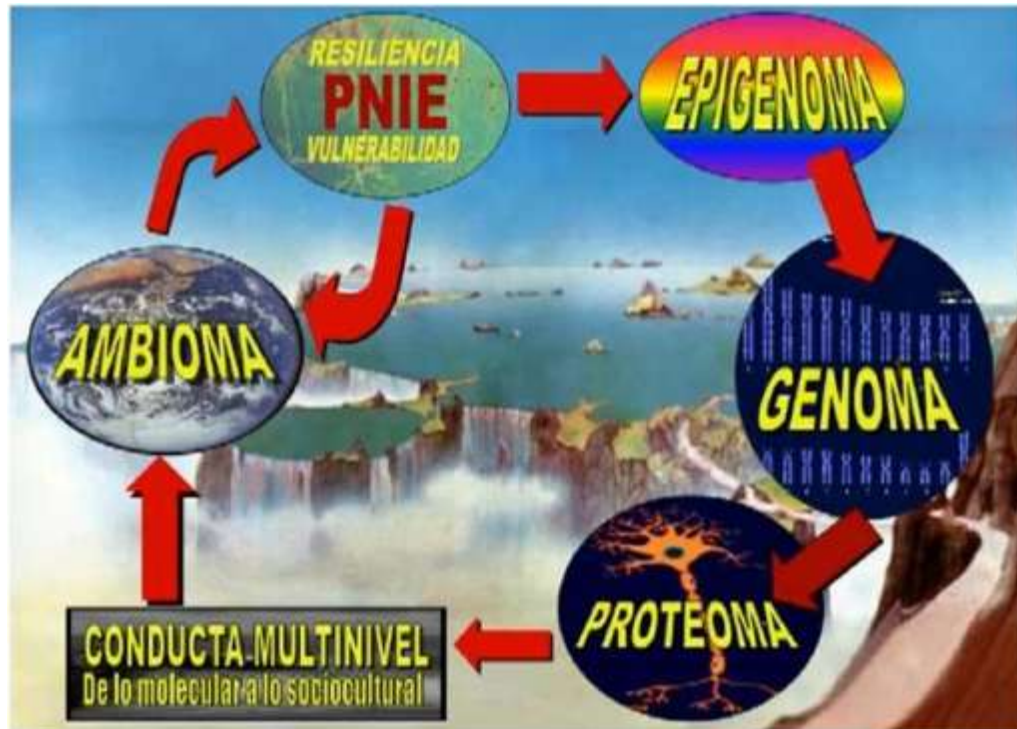
**¡¡Guardianes de nuestro genoma!!**



**Todos somos los guardianes de nuestro genoma".  
Marcus Pembrey**

La vida de nuestros abuelos y de nuestros padres, el aire que respiraban, los alimentos que comieron, el medio en que se desarrollaron, nos pueden afectar directamente, décadas más tarde, a pesar de nunca haber experimentando estas cosas nosotros. Por ello, lo que nosotros hagamos en nuestra vida, a su vez, podría afectar a nuestros hijos y nietos futuros.





## Las preguntas finales:

- ¿Conocemos TODOS los mecanismos de modificaciones epigenéticas?
- ¿En cuántos procesos fisiopatológicos intervienen?
- ¿En qué niveles, desde el molecular al de organismo?
- **¿Con qué importancia relativa?**
- ¿Cuáles serían las mejores recomendaciones epigenéticas para la madre durante la etapa prenatal, durante el embarazo?
- ¿Y, para todos, en la postnatal y educativa?
- ¿Cuál sería la mejor forma de preservar nuestro genoma para transmitirlo a nuestros descendientes?
- ¿Qué relaciones exactas existen entre Epigenética y enfermedades?
- ¿Podemos desarrollar terapias epigenéticas eficaces?
- etc., etc., etc.....

!!! MÁS INVESTIGACIÓN!!!



# Interés brechas científicas: Telómeros/Telomerasa



27 septiembre 2012

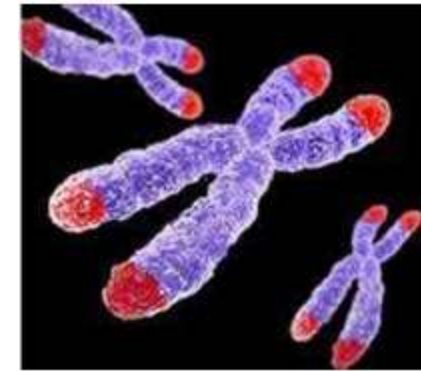
Cell Reports  
Report

Cell  
PRESS  
Open  
ACCESS

## The Rate of Increase of Short Telomeres Predicts Longevity in Mammals

Elsa Vera,<sup>1,3</sup> Bruno Bernardes de Jesus,<sup>1,3</sup> Miguel Foronda,<sup>1</sup> Juana M. Flores,<sup>2</sup> and María A. Blasco<sup>1,\*</sup>

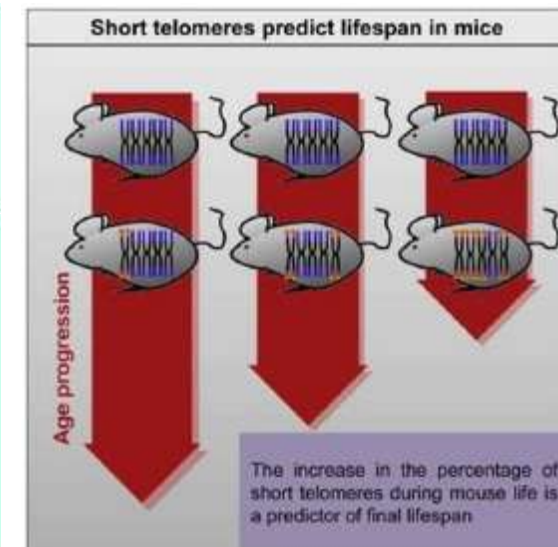
<sup>1</sup>Telomeres and Telomerase Group, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Research Center, Melchor Fernández Almagro 3, E-28002 Madrid, Spain  
<sup>2</sup>Department of Animal Surgery and Medicine, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 28029 Madrid, Spain  
<sup>3</sup>These authors contributed equally to this work  
\*Correspondence: mblasco@cnic.es  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2012.08.023>



Los telómeros cambian de tamaño porque disminuyen con cada división celular, y se sabía que la presencia de muchos telómeros cortos estaba relacionada con enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la depresión o el envejecimiento.

Aquellos que iban acumulando más telómeros cortos "vivieron de media unas 105 semanas, mientras que los que presentaron un menor incremento vivieron de media 140 semanas", precisa Blasco, quien añade que "aunque la comparación entre humanos y ratones no es exacta, podemos decir que un ratón de 600 días (aproximadamente 86 semanas) equivale a un humano de 60 años".

Este ritmo de disminución no está programado de nacimiento, sino que puede verse afectado por factores como el género, la edad o la zona geográfica,



# Interés brechas científicas: Terapia génica

## El país

Rango del artículo | 15 may 2012 | El País (1ª Edición) | E. DE B., Madrid

### Una terapia génica alarga la vida un 24% en ratones

Un experimento con terapia génica ha conseguido prolongar la vida en ratones hasta un 24%, aparte de retrasar la aparición de síntomas asociados con el envejecimiento. El trabajo, que ha liderado la directora del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), María Blasco, y en el que también han participado Eduard Ayuso y Fátima Bosch, del Centro de Biotecnología Animal y Terapia Génica de la Universidad Autónoma de Barcelona, se publica en la revista EMBO Molecular Medicine.

El ensayo se basa en estimular la actuación de una proteína, la telomerasa. Esta máquina celular es la encargada de reparar los telómeros, que son los extremos de los cromosomas, y el campo en el que Blasco ha concentrado su investigación. La diferencia es que la directora del CNIO ha estado casi siempre preocupada en cómo inactivar esta función en las células cancerígenas para evitar que proliferen, mientras que esta vez se ha probado y diseñado un método para aumentarla.

SOCIEDAD / INVESTIGACIÓN ESPAÑOLA

### Prueban con éxito la primera terapia génica contra el envejecimiento

• El tratamiento actúa directamente sobre los genes y prolonga los años de vida saludables

RAMÓN DEL REALDO / EMBE  
Día: 15/05/2012 - 07:18h



CNIO  
María Blasco, directora del CNIO y Bruno Bernardes, autores de la investigación

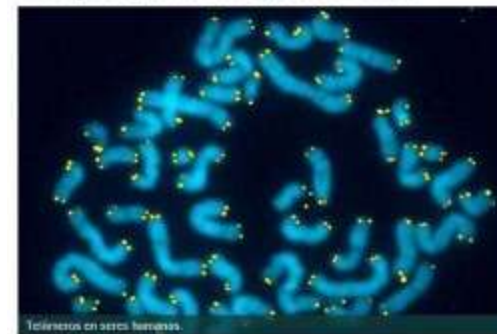
¿Modificaría sus genes para vivir más y mejor? Científicos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) han dado un paso clave para ralentizar el «reloj biológico» actuando por primera vez sobre los genes. Lo han hecho con terapia génica, una técnica que cura

• COMENTARIOS  
• OPINIONES

## El mundo

INVESTIGACIÓN | Terapia antienvejecimiento

### Investigadores españoles prueban con éxito la primera terapia para alargar la vida



Telómeros en seres humanos

Europa Press | Madrid

Actualizado: martes 15/05/2012 10:08 horas

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) han probado con éxito la primera terapia génica contra el decaimiento del organismo asociado al envejecimiento. Por el momento, la terapia antienvejecimiento ha conseguido, con un solo tratamiento, prolongar la vida de ratones hasta en un 24%.

ABC



J.A. Lozano

Murcia, 17 mayo 2012.



# Interés brechas científicas: El proyecto ENCODE

News & Opinion

## Getting to Know the Genome

A massive project involving hundreds of scientists suggests that very little—if any—of the human genome is truly non-functional.

By Ed Yong | September 5, 2012

8 Comments | Print | Email | Facebook | Twitter | LinkedIn | Stumble | Tweet this



NATURE

more than the 1.5 percent of the genome contains actual instructions for making proteins. The

In 2001, the Human Genome Project produced a near-complete readout of the human species' DNA. But researchers had little idea about how those As, Gs, Cs, and Ts were used, controlled, or organized, much less how they code for a living, breathing human.

That knowledge gap has just got a little smaller. A massive international project called ENCODE, the Encyclopedia of DNA Elements, has cataloged every nucleotide within the genome that does something—which, it turns out, is significantly

- “ADN basura”
- 80% funciones
- Interruptores
- 1 Interruptor en varios genes
- 1 gen ligado a muchos interruptores

## The ever deepening mystery of the human genome

05 September 2012 by Linda Geddes  
Magazine issue 2891. [Subscribe and save](#)  
For similar stories, visit the [Genetics Topic Guide](#)

The more we learn out about the secrets of the human genome, the less we seem to know about all that DNA actually does. But there are some clues:

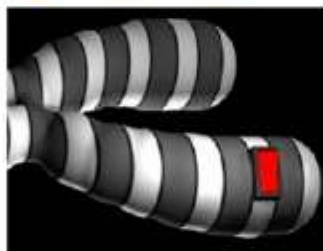
**Editorial:** "Don't junk the 'junk DNA' just yet"

"HEART disorder: 99 per cent probability, early fatal potential. Life expectancy: 30.2 years."

At birth, the time and cause of Vincent's death were already known. His inferior genes meant that the best job he could hope to get was as a cleaner, rather than realising his ambition of becoming an astronaut.

Thus begins the film *Gattaca*, set in a future when a person's potential is thought to be determined by their genes. *Gattaca* was released in 1997 during the middle of the Human Genome Project, and its plot reflected what was

PRINT SEND SHARE



llevado a replantear el concepto de gen, que en la era post-ENCODE se definiría como “la unión de las secuencias genómicas que codifican un conjunto coherente de productos funcionales, potencialmente solapantes”. Esta definición hace hincapié en el producto



## News and Comment



### What's next for ENCODE?

**Shantanu Maru**  
First they sequenced it. Now they've surveyed its interlands. But no one knows how much more information the human genome holds, or when to stop looking for it.



### The Making of ENCODE

**Sean Olney**  
To be successful, consortia need clear management, codes of conduct and participants who are committed to working for the common good, says ENCODE lead analysis coordinator Ewan Birney.



### ENCODE explained

**Joseph R. Coste**  
The Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) project dishes up a hearty banquet of data that illuminate the roles of the functional elements of the human genome. Here, six scientists describe the project and discuss how the data are influencing research directions across many fields.



### A dog in the machine

**Sarah Skipp**  
If they remain vigilant, early-career researchers can benefit greatly from taking part in big international collaborations.

## Multimedia



### Voices of ENCODE

In this video, ENCODE's lead coordinator, Ewan Birney, and Nature editor Magdalena Skipper talk about the challenges of managing a huge genetics project and what we've learnt about our genomes.



### ENCODE: The story of you

Ever since a monk called Mendel started breeding pea plants we've been learning about our genomes. The latest chapter in our story is ENCODE, an ambitious project which aims to characterise all the functional elements in the human genome. This animation shows how ENCODE is the next major step along this path.

Murcia, 17 mayo 2012.

# PODEMOS HACER MUCHO

## Longevidad: Papel de los de genes

Investigaciones familiares,  
sobre gemelos univitelinos  
y otras

•FGRP: Florida Geriatric  
Research Program

•>7000 participantes

•Década del 2000

•Periodo tiempo: 25 años

### *El factor Matusalén*

•25-30% características condicionantes de la duración del ciclo vital, están genéticamente determinadas

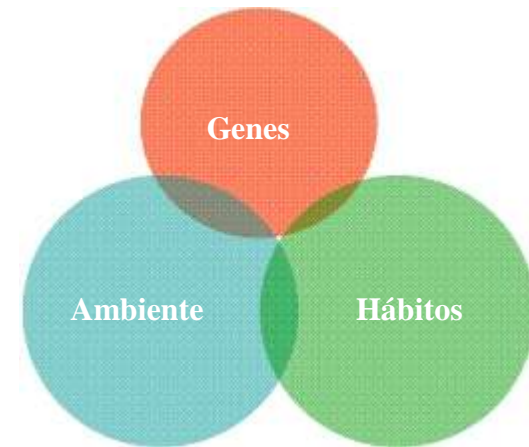
•70-75% relacionadas con hábitos de vida

Buena aptitud mental

Relaciones humanas positivas

Aceptación de las limitaciones

Hábitos saludables: alimentación,  
Actividad física...



*El objetivo es evitar daño celular  
y fortalecer el sistema inmune.*

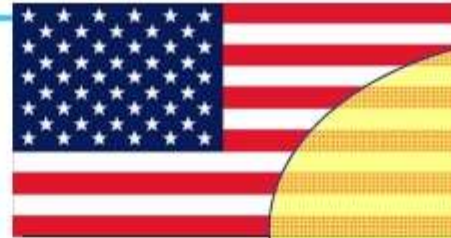
1. Alimentación sana
2. Actividad física
3. Control del estrés y actitud psíquica
4. Buen uso recursos sanitarios
5. Dormir bien y
6. No tabaco ni alcohol.

# Mayor densidad de centenarios con mejor calidad de vida



**Sardos (Cerdeña)**

- . Vino tinto moderadamente
- . Trabajo compartido en los matrimonios
- . Comen queso pecorino (y otros alimentos con ácidos grasos omega-3)



- . Comen frutos secos y legumbres
- . Observan el descanso semanal
- . Tienen una intensa fe

**Adventistas (americanos)**

- . No fuman
- . Activa vida social
- . Alimentación principal: Frutas, hortalizas, cereales integrales
- . Actividad física continuada
- . La familia es prioritaria

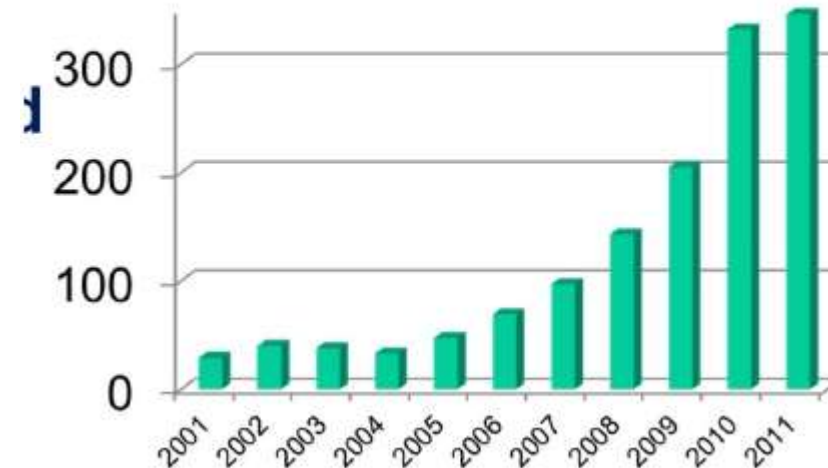


**Okinawa (Japón)**

- . Extremo sentido de la amistad
- . Comida frugal en pequeñas porciones
- . Le encuentran un sentido a la vida

## Epigenética y hábitos saludables en envejecimiento

- Alimentación sana
- Actividad física
- **Control del estrés y actitud psicológica**
- Uso recursos sanitarios
- *Dormir bien y*
- *No tabaco ni alcohol.*



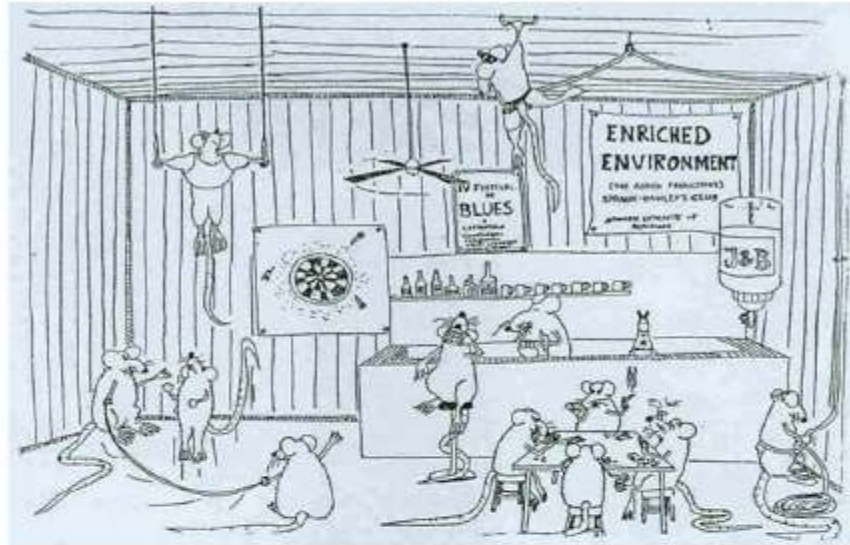
Número de publicaciones internacionales con la palabras aging en su título  
Entre los años 2001 y 2011



# Estrés



Mónica de la Fuente



En ratones, el enriquecimiento ambiental

**MEJORA LA FUNCIÓN  
Y EL ESTADO REDOX DE LAS  
CÉLULAS INMUNITARIAS Y  
AUMENTA SU LONGEVIDAD**

"Allí va Romero en un ataúd,  
que por ganar dinero, perdió la salud,  
y por recuperar la salud, perdió el dinero;  
y, ya sin dinero y sin salud,  
allí va Romero en un ataúd"  
(copla popular) .

**Tener una actitud positiva y dominar  
el estrés aumenta la esperanza de vida**



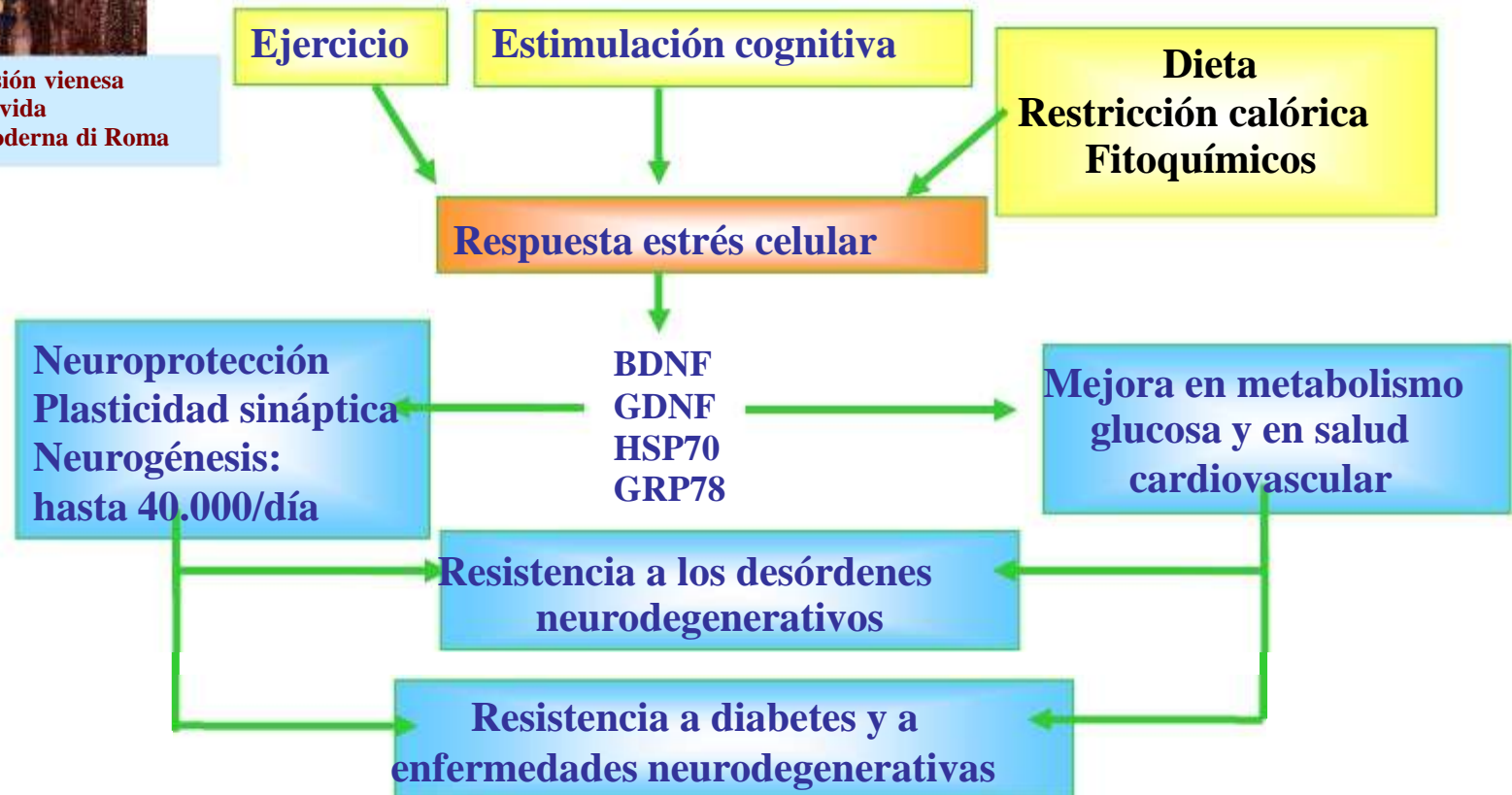
Gustav Klimt (1905), Secesión vienesa  
Las 3 edades de la vida  
Galleria Nazionale d'Arte Moderna di Roma

Nature Review Neuroscience,  
7, 278-294, abril 2006

**Ageing and neuronal vulnerability**

Mark P Mattison\*\* and Tim Magnus\*

Abstract | Everyone ages, but only some will develop a neurodegenerative disorder in the process. Disease might occur when cells fail to respond adaptively to age-related increases in oxidative, metabolic and toxic stress, thereby resulting in the accumulation of damaged proteins, DNA and mitochondria. Determinants of neuronal vulnerability might include cell size and location, metabolism of disease-specific proteins and a repertoire of signal transduction pathways and stress resistance mechanisms. Emerging evidence on protein interaction networks that monitor and respond to the normal ageing process suggests that successful neural ageing is possible for most people, but also cautions that cues for neurodegenerative disorders are unlikely in the near future.



ASIMILAR Y APLICAR LOS NUEVOS  
CONOCIMIENTOS CIENTÍFICOS

“Un nuevo mundo se está abriendo, uno que es mucho más complejo que el mundo genómico”



“..Y los tres Magos de Oriente trajeron tres presentes: Gingseng, ginkgo biloba y resveratrol”