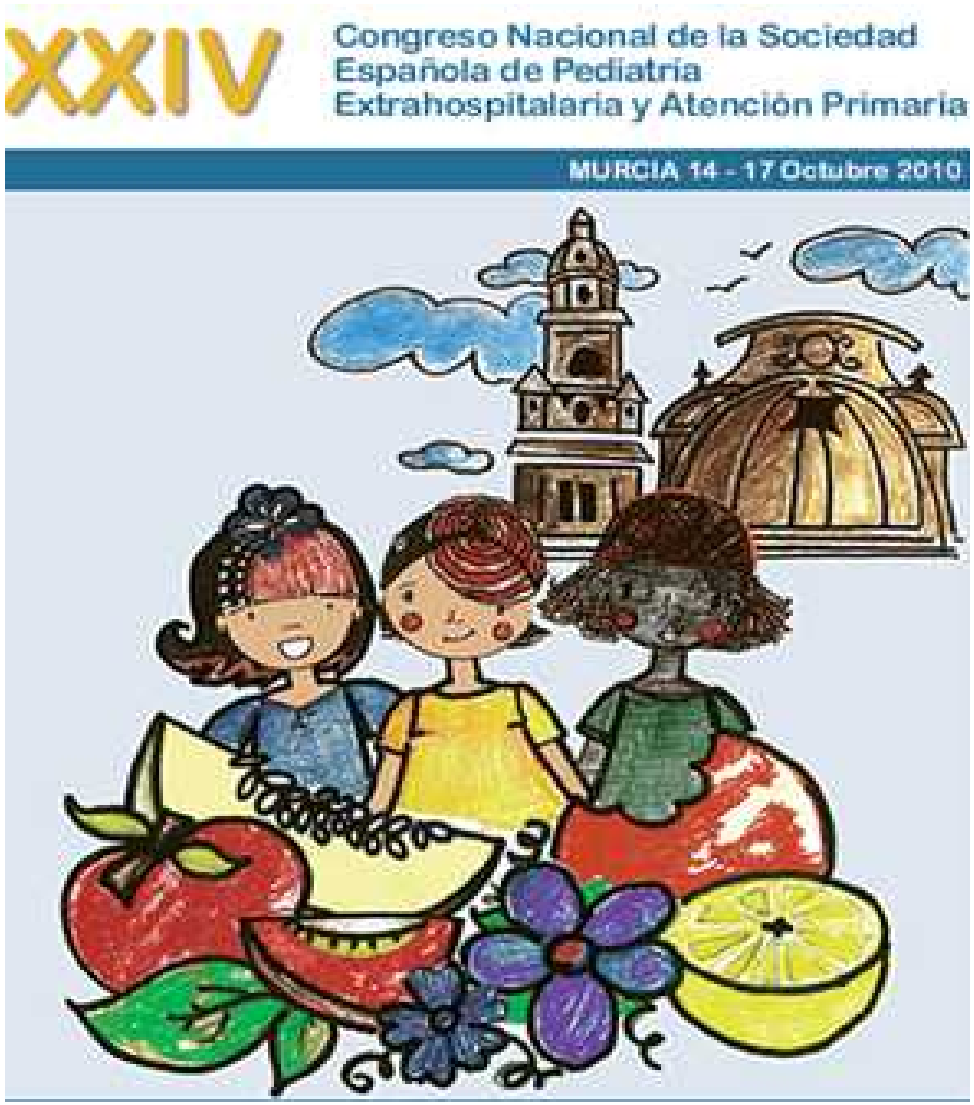
Fundación de Estudios Médicos
de Molina de Segura

BIOLOGÍA HUMANA, SALUD Y HÁBITOS SALUDABLES
9 noviembre 2010
Temas 10. Los niños, la epigenética y los hábitos saludables.

J. A. Lozano



Infancia, epigenética y buenos hábitos

Adaptación de la Conferencia extraordinaria Nestlé. Prof. José Antonio Lozano Teruel. 15.10.2010

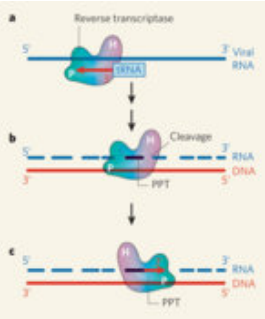
J. A. Lozano

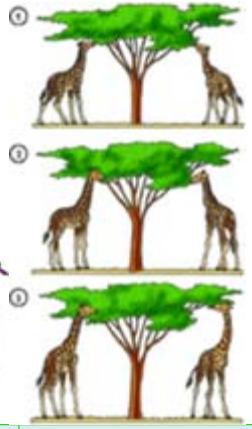
Los grandes dogmas biológicos se han desmoronado

La ciencia sigue sorprendiéndonos…

Un buen ejemplo es el de la epigenética y su relación con el desarrollo infantil y el medio amiente

Proyecto Genoma Humano



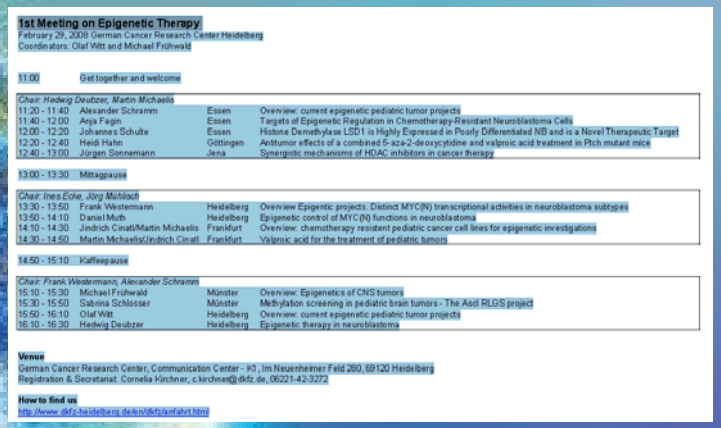


Flujo informativo (ADN → ARN → proteínas)	Un gen → Una enzima (Beadle y Tatum) 1941	Inalterabilidad de los genes	Un 98% de nuestro genoma es “ADN basura”, no codificante	El lamarquismo es radicalmente falso	La selección natural es el mecanismo característico de la evolución
Transcriptasa inversa; retrovirus	27.000 genes; 300.000 proteínas?	Muchos mecanismos de alteraciones	Mecanismos de regulación/control desconocidos. Codificar ARNi , ARNmi, etc.	La epigenética es una realidad científica	Participan muchos procesos

J. A. Lozano

A modo de guión

1. Más allá de la secuencia genética…
2. Epigenética
   - ¿Qué es?
   - Origen e historia
3. Los mecanismos epigenéticos
4. Epigenética, infancia, salud
5. Los hábitos: El diálogo genoma-ambioma



1st Meeting on Epigenetic Therapy
February 29, 2008 German Cancer Research Center Heidelberg
Coordinators: Olaf Witt and Michael Frühwald

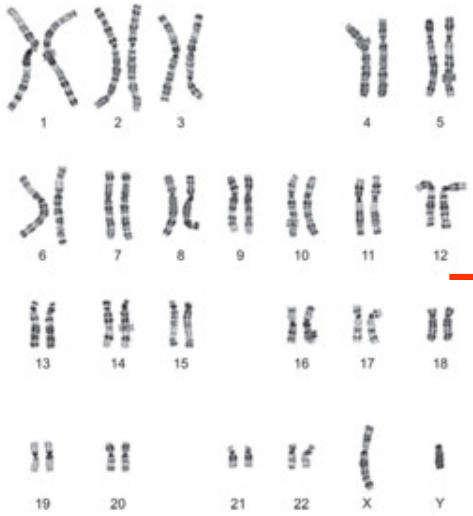
11:00	Get together and welcome		
Chair: Hedwig Deubzer, Martin Michaelis			
11:20 - 11:40	Alexander Schramm	Essen	Overview: current epigenetic pediatric tumor projects
11:40 - 12:00	Anja Fagin	Essen	Targets of Epigenetic Regulation in Chemotherapy-Resistant Neuroblastoma Cells
12:00 - 12:20	Johannes Schulte	Essen	Histone Demethylase LSD1 is Highly Expressed in Poorly Differentiated NB and is a Novel Therapeutic Target
12:20 - 12:40	Heidi Hahn	Göttingen	Antitumor effects of a combined 5-aza-2-deoxycytidine and valproic acid treatment in Ptch mutant mice
12:40 - 13:00	Jürgen Sonnemann	Jena	Synergistic mechanisms of HDAC inhibitors in cancer therapy
13:00 - 13:30	Mittagpause		
Chair: Ines Eche, Jörg Mühlhoff			
13:30 - 13:50	Frank Westermann	Heidelberg	Overview Epigentic projects. Distinct MYC(N) transcriptional activities in neuroblastoma subtypes
13:50 - 14:10	Daniel Muth	Heidelberg	Epigenetic control of MYC(N) functions in neuroblastoma
14:10 - 14:30	Jindrich Cinatl/Martin Michaelis	Frankfurt	Overview: chemotherapy resistent pediatric cancer cell lines for epigenetic investigations
14:30 - 14:50	Martin Michaelis/Jindrich Cinatl	Frankfurt	Valproic acid for the treatment of pediatric tumors
14:50 - 15:10	Kaffeepause		
Chair: Frank Westermann, Alexander Schramm			
15:10 - 15:30	Michael Frühwald	Münster	Overview: Epigenetics of CNS tumors
15:30 - 15:50	Sabrina Schlosser	Münster	Methylation screening in pediatric brain tumors - The Asd RLGS project
15:50 - 16:10	Olaf Witt	Heidelberg	Overview: current epigenetic pediatric tumor projects
16:10 - 16:30	Hedwig Deubzer	Heidelberg	Epigenetic therapy in neuroblastoma

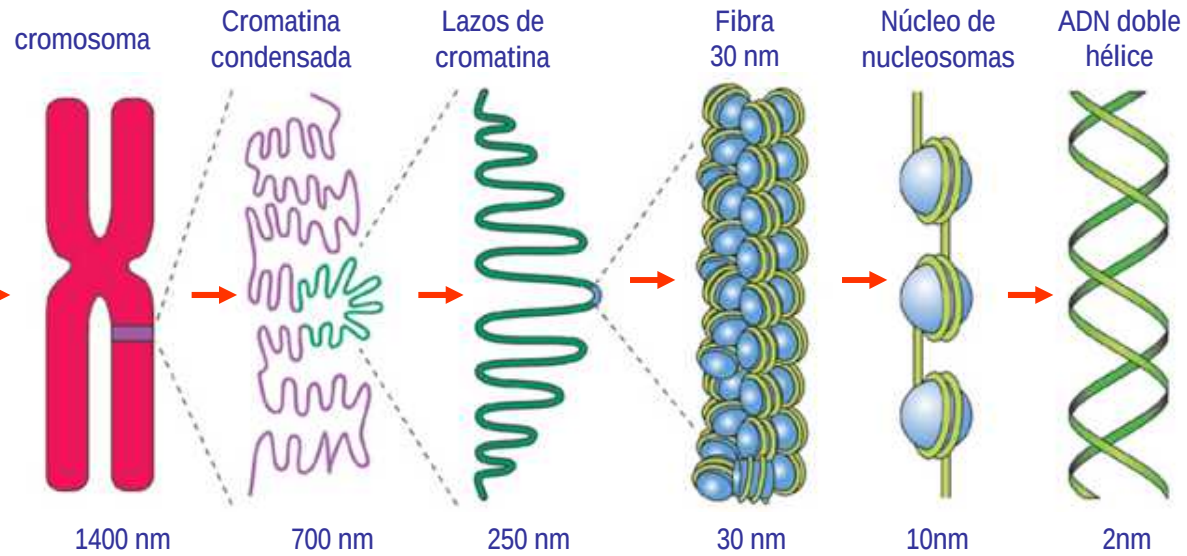
Venue
German Cancer Research Center, Communication Center - K1, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
Registration & Secretariat: Cornelia Kirchner, c.kirchner@dkfz.de, 06221-42-3272

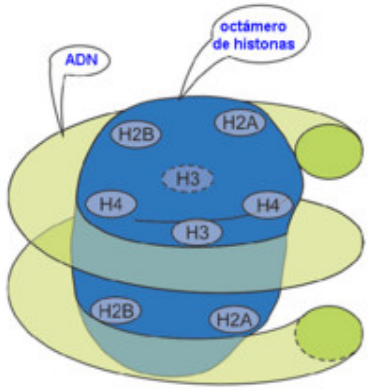
How to find us
http://www.dkfz-heidelberg.de/en/dkfz/anfahrt.html

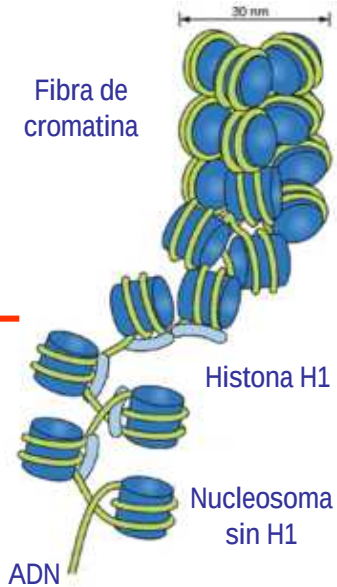
1 Más allá de la secuencia genética…

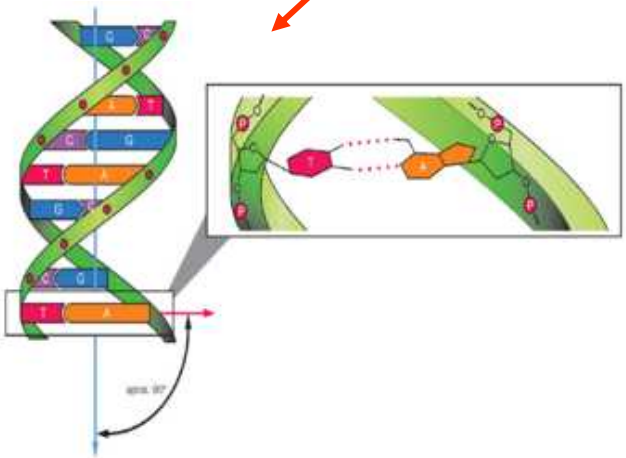
Organización genómica





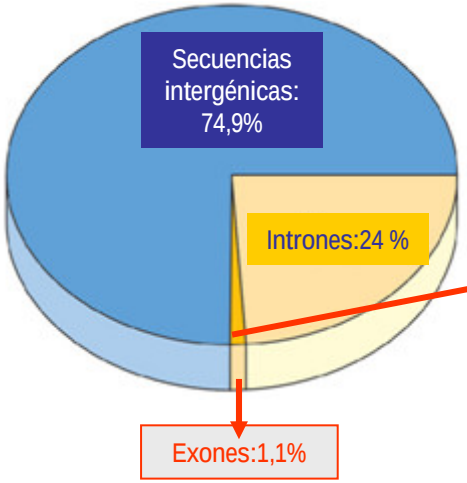


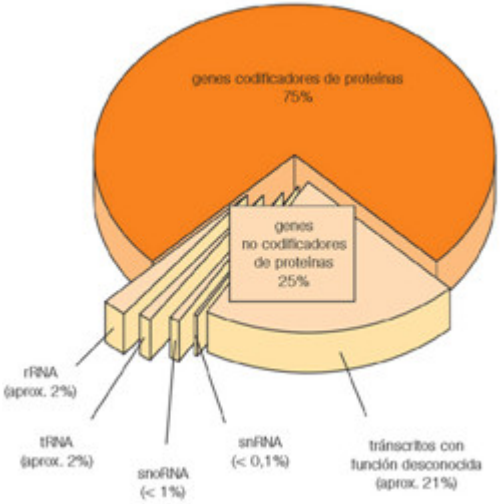




J. A. Lozano

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

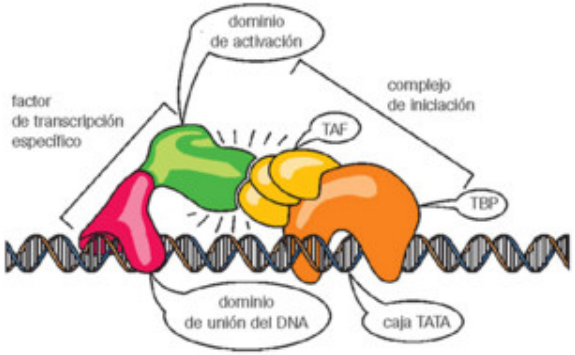




Elementos de regulación-control

Ubicación: zonas intergénicas, intrones

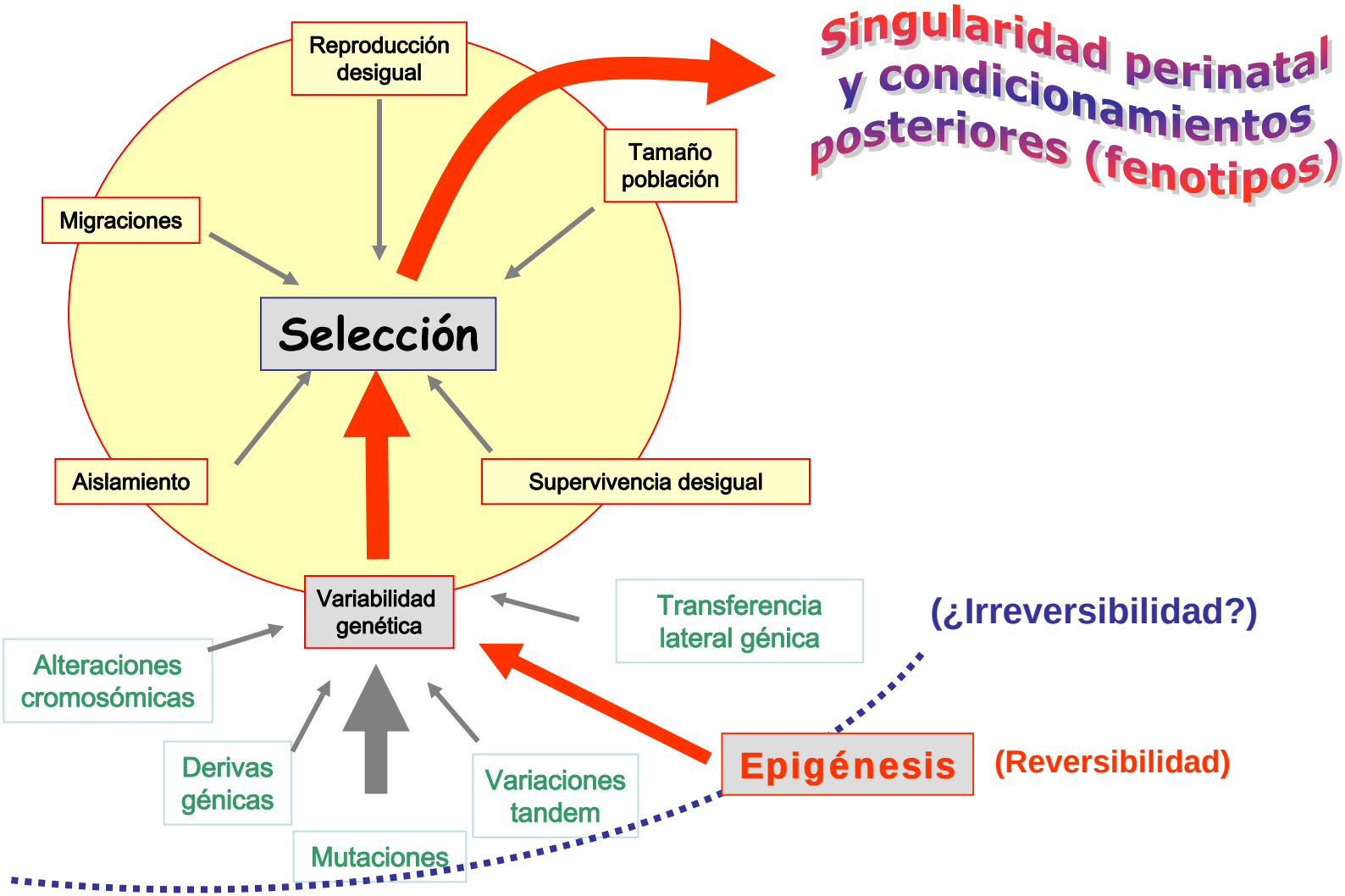
Variabilidad: promotores, enhancer (potenciador



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.

J. A. Lozano

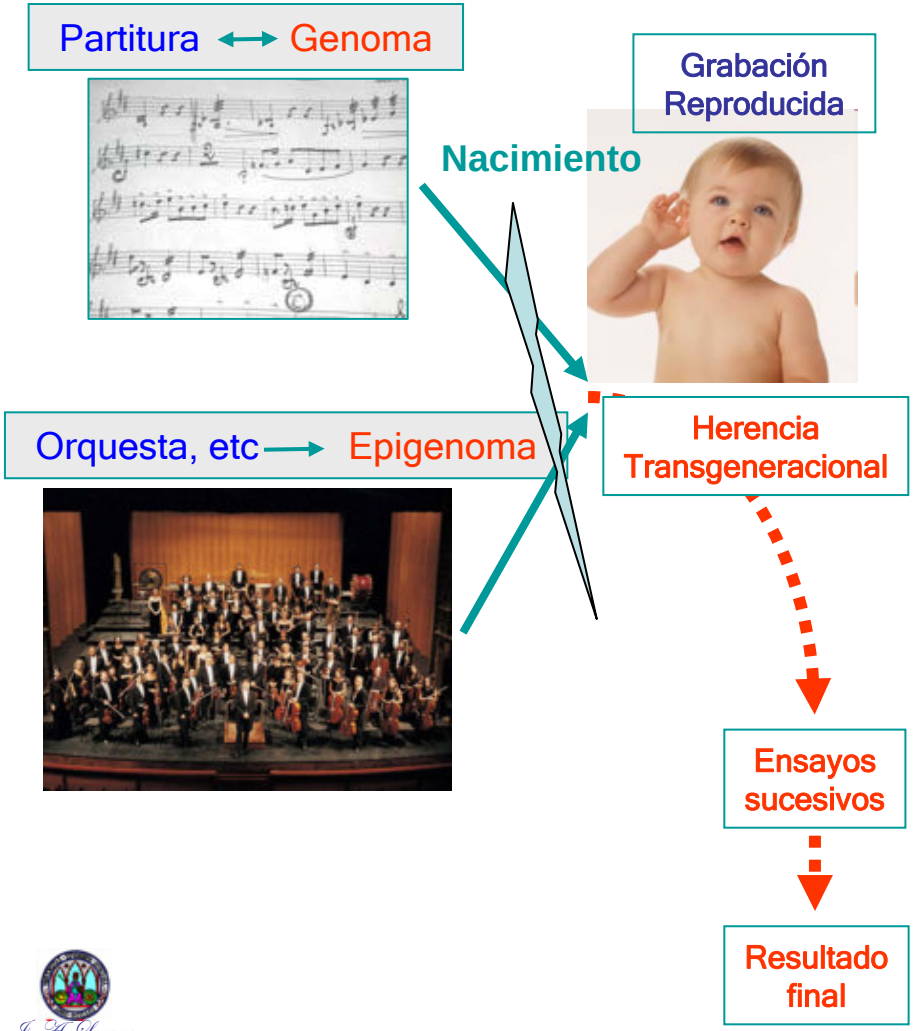
Relación entre genotipo y fenotipo



2

La epigenética
- Origen
- Historia

Epigenética: mi descripción (¿originalidad?)



EPIGENÉTICA

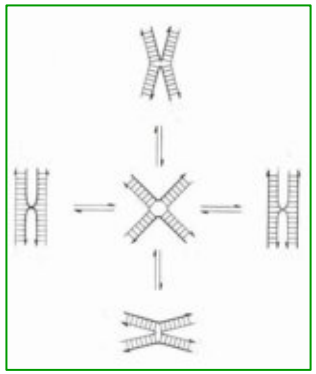
- Cambios (heredables) en la función génica que se producen por causas externas sin un cambio en la secuencia del ADN.
- Símil musical: Partitura + orquesta (director, instrumentos y músicos) + local. Así, con una misma partitura, puedan existir versiones de la obra muy diferentes.
- Nuestro genoma es 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.

J. A. Lozano

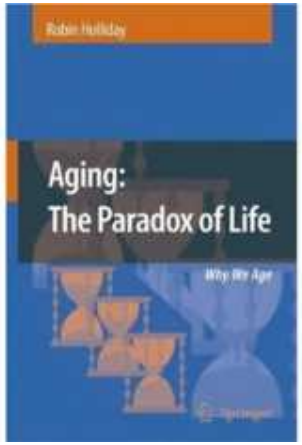
Epigenética. Concepto. Robin Holliday: científico, escritor y escultor

(1932-)

Gran genético. “La estructura Holliday”



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



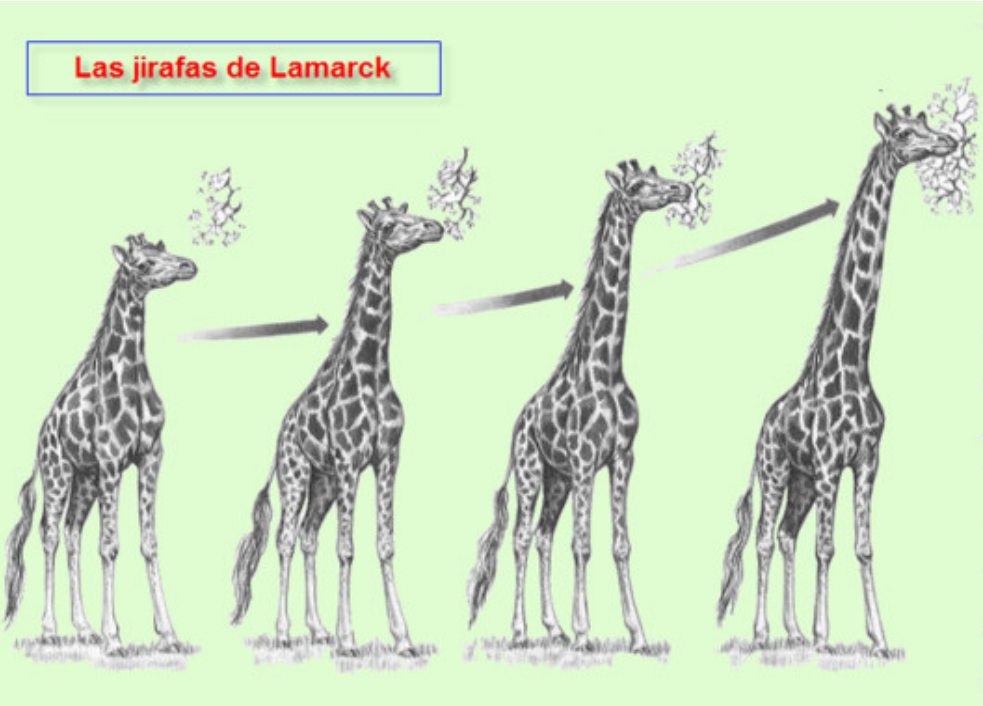
2002. Definición de Epigenética “los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y/o por meiosis, que no entrañan una modificación en la secuencia del ADN y que pueden ser reversibles”

Un precursor polémico: Lamarck

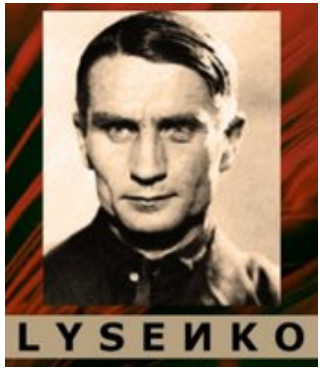
- Lamarck: **Ruptura con el concepto creacionista y fijista.**. La transformación reside en los propios organismos, al margen de intervenciones divinas directas y constantes para la creación de las especies.

- **La función hace al órgano y los caracteres adquiridos se heredan**

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

La aplicación del lamarkismo 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

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.

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?

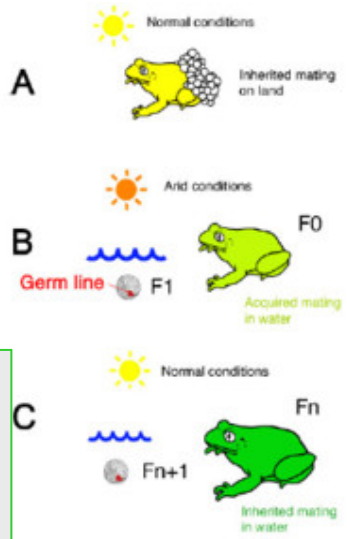
¿epigenética?

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
- Los rasgos posteriormente eran transmisibles.
- No obtuvo gran aceptación porque los científicos lo interpreron como un ataque directo a las teorías de Darwin y Mendel.



Los acontecimientos

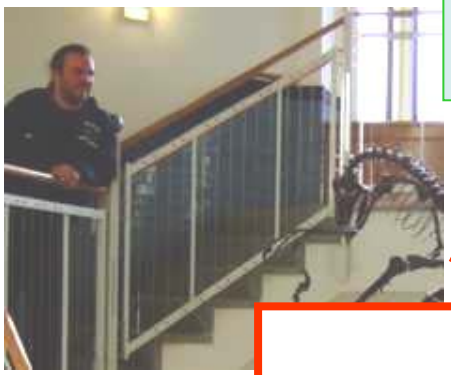
- I Guerra Mundial: bombardeo del centro de Kammerer
- Sólo se salvó un sapo, en un bote de formol.
- En 1926, Gladwyn Kingsley Noble,acusó de fraude a Kammerer: al sapo le habían inyectado tinta negra para simular el aspecto de las almohadillas.
- Seis semanas después Kammerer se suicidó.

Las dudas

- Posteriormente se descubrió la existencia de un espécimen natural de sapo con almohadillas nupciales: los sapos parteros tienen potencialidad para desarrollarlas.
- La recogida de la muestra por Noble fue bastante tiempo después de que Kammerer ya no trabajara allí.
- En 1971 el escritor Arthur Koestler usó el tema para escribir un libro.

J. A. Lozano

El caso Kammerer: Las novedades



Alexander O. Vargas
Paleontólogo
Universidad de Chile

EDITORIAL

Paul Kammerer's Midwife Toads: About the Reliability of Experiments and Our Ability to Make Sense of Them

The Case of the Midwife Toad: Fraud or Epigenetics?

sinc

Relvindican al controvertido Paul Kammerer como padre de la epigenética

JOURNAL OF EXPERIMENTAL ZOOLOGY (MOL DEV EVOL) 312B (2009)

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

ALEXANDER O. VARGAS*
Laboratory of Ontogeny and Phylogeny, Department of Biology, Faculty of Science, University of Chile, Las Palmeras, Ñuñoa, Casilla, 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 nontreated 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, committed suicide in 1926, shortly after an article published in *Nature* (Noble, '26) 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 unsolved: several different authors have considered that Kammerer's experiments were probably authentic (Koestler, '71; Gould, '72; Gilboff, 2005, 2006), but the shadow of doubt has made any citation of his work objectionable (Zirkle, '54). His entire scientific legacy nowadays is thus nonexistent, and Kammerer is more often cited as a historic example of Lamarckian scientific 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, '24) that shows remarkable resemblances 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 its eggs on land. Unlike closely related toads of more aquatic lifestyles, such as *Discoglossus* and *Bombina* (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 stuck to the legs during their embryonic development (Fig. 1A). Thus, early embryos are first exposed to air: they are only delivered into the water later, upon emerging from

Grant sponsor: Government of Chile FONDECYT; Grant number: 11080258.
*Correspondence to: Alexander O. Vargas, Laboratory of Ontogeny and Phylogeny, Department of Biology, Faculty of Science, University of Chile, Las Palmeras 3425, Ñuñoa, Casilla 653, Santiago, Chile. E-mail: thearchosaur@gmail.com, alexvargas@uchile.cl
Received 12 January 2009; Revised 23 July 2009; Accepted 25 July 2009
Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/jez.b.21319

© 2009 WILEY-LISS, INC.

laverdad.es

CIENCIA Y SALUD

8. BIOLOGÍA Y FISIOLOGÍA

8.5. Evolución y Genética

INTRIGAS EPIGENÉTICAS

03-10-2009

Actualmente, la realidad científica de la existencia de una cierta herencia epigenética es incuestionable. La podemos definir como los cambios heredables en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del ADN. Podemos acudir a un símil que, al menos, los lectores amantes de la música comprenderán. Por una parte existe la partitura. Por otro, la orquesta con sus instrumentos, músicos y director. La conjunción entre ambas hace que, con una misma partitura, puedan existir versiones de la obra muy diferentes. Pues bien, 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.) pero 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 susceptibilidades biológicas únicas. Por ello, parafraseando la frase de Watson, el alfabeto genético, los genes, serían como la palabra de Dios pero la epigenética, su traducción, equivalente a su mano.

¿Por qué es importante la Epigenética, el Epigenoma? Porque continuamente se van encontrando más relaciones del mismo con la susceptibilidad a sufrir ciertas patologías como cánceres, con las enfermedades priónicas, etc. El entendimiento de estos factores podría revolucionar la biología evolutiva y del desarrollo, y afectar a materias tan diversas como la medicina o la agricultura.

KAMMERER

Paul Kammerer (1880-1926) fue un biólogo lamarckista austríaco. Tras experimentar con otras especies, Kammerer dedicó ocho años de trabajo a investigar sobre el sapo partero, un anfibio que suele vivir en el agua pero que se traslada a un lugar seco para procrear. Kammerer obligó a vivir a estos sapos en un terrario tan cálido y seco que era inhábil para la procreación por lo que los animales se veían obligados a reproducirse en el agua y aunque la mayoría de las camadas morían, un 5% de ellas consiguieron sobrevivir.

Lo interesante fue que los sapos supervivientes, cuando eran devueltos a sus condiciones naturales escogían seguir procreando en el agua, aparte de que tras varias generaciones los sapos parteros desarrollaban unas almohadillas oscuras nupciales en las patas. Kammerer interpretó todo ello como rasgos adaptativos adquiridos como consecuencia de las condiciones a las que se les había situado (las almohadillas ayudarían a los sapos a que no se les escurriera la hembra en el momento clave reproductivo), rasgos que posteriormente ya eran transmisibles. Kammerer publicó varios artículos en revistas prestigiosas y viajó por Europa mostrando sus ejemplares. Pero no obtuvo gran aceptación porque los científicos interpretaban sus experimentos como un ataque directo a las teorías de Darwin y Mendel. Durante la I Guerra Mundial el centro en el que investigaba Kammerer sufrió importantes daños lo que significó la aniquilación de sus sapos, de los que sólo se salvó uno, en un bote de formol. Pero, en 1926, Gladwyn Kingsley Noble, del Museo Americano de Historia Natural, acusó de fraude a Kammerer al descubrir y denunciar que a ese espécimen le habían inoculado tinta negra para simular el aspecto de las almohadillas. Seis semanas después de la denuncia Kammerer se suicidó.

DUDAS

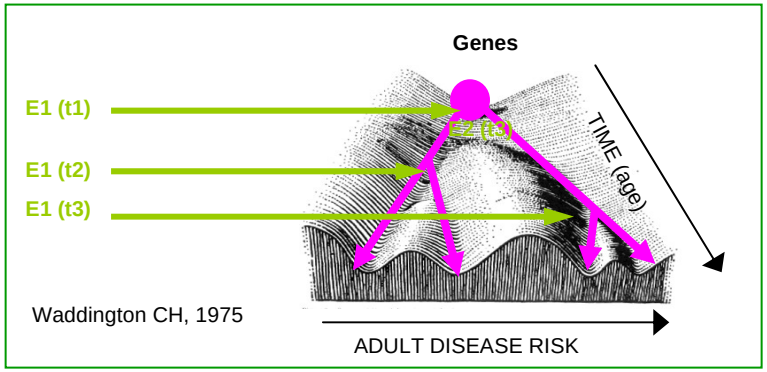
La imagen de Kammerer quedó muy dañada, su legado científico se fue al traste y su nombre quedó asociado a la infamia científica, aunque al cabo de un tiempo, se descubriera la existencia de un espécimen natural de sapo con almohadillas nupciales, lo que demostraba que los sapos parteros tenían el potencial para desarrollarlas. También, que la recogida de la muestra por Noble se realizó cuando hacía tiempo que Kammerer ya no trabajaba en ese laboratorio. En 1971 el escritor Arthur Koestler usó el tema para escribir un libro en el que suponía que los experimentos de Kammerer con el sapo partero habían sido manipulado por un simpatizante nazi en la Universidad de Viena pues Kammerer era como un ardiente pacifista y socialista En cuanto a la reciente revisión publicada por Alexander Vargas afirma que los misteriosos (en su época) hallazgos de Kammerer podrían adaptarse muy bien a una clara interpretación epigenética actual.

J. A. Lozano

Epigenética: El nacimiento oficial. Waddington, 1942

Conrad Hal Waddington (1905-1975):

- **"la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo"**
- **La metáfora del paisaje epigenético.**



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

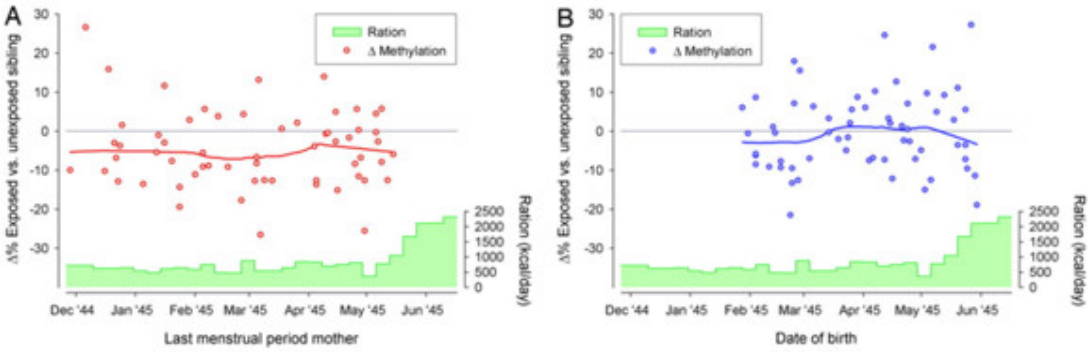
Las generaciones posteriores han quedado afectadas (peso al nacer, asma, etc) lo que implica que el efecto del hambre en las madres holandesas se había perpetuado hasta afectar a sus nietos.

J. A. Lozano

Las madres holandesas

Regiones de metilación diferencial del factor de crecimiento semejante a insulina

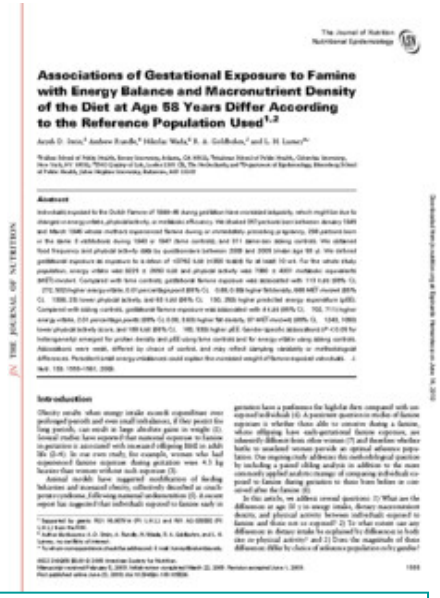
Difference in IGF2 DMR methylation between individuals prenatally exposed to famine and their same-sex sibling.



Heijmans B T et al. PNAS 2008;105:17046-17049

Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans

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



Associations of Gestational Exposure to Famine with Energy Balance and Macronutrient Density of the Diet at Age 58 Years Differ According to the Reference Population Used

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

DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific

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

J. A. Lozano

J. A. Lozano

Un camposanto sueco 2

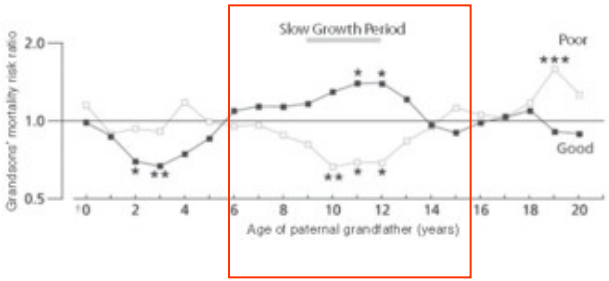
Suecia

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

J. A. Lozano

Un camposanto sueco

2

ARTICLE

Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity

Gunnar Kaati[1,2], Lars Olov Bygren[2,3], M... and Michael Sjöström[5]

[1]Department of Public Health and Clinical Medi... Nutrition, Karolinska Institutet, Stockholm, Sw... University, Umeå, Sweden; [4]Clinical and Mo... London, UK.

European Journal of Human Genetics (2007) 15, 784–790
© 2007 Nature Publishing Group All rights reserved 1018-4813/$30.00
www.nature.com/ejhg

VIEWPOINT

Time to take epigenetic inheritance seriously

Marcus E Pembrey*,1

...ical and Molecular Genetics Unit, Institute of Child Heal...

European Journal of Human Genet...

European Journal of Human Genetics (2002) 10, 669–671
© 2002 Nature Publishing Group All rights reserved 1018–4813/02 $25.00
www.nature.com/ejhg

LONGEVITY DETERMINED BY PATERNAL ANCESTORS' NUTRITION DURING THEIR SLOW GROWTH PERIOD

...ygren[1)], Gunnar Kaati[1)] and Sören Edvinsson[2)]

...y Medicine and Rehabilitation, Social Medicine, Umeå ... Sweden.
...meå University, S 90187 Umeå, Sweden.

Received 22 XI 1999

ABSTRACT

...often impinge on later generations in a socio-economic manner, giving ... in life. Overfeeding and overeating might not be an exception. The ...ists but one direct mechanism could be genomic imprinting and loss of ...hormonal "feedforward" control loop has been proposed, that links ... with the grandchild's growth. The mechanism has been speculated to be ...g, to their nutritional state, directly modifying the setting of the gametes ...e genes. This study raises the question: Can overnutrition during a child's ...ggers such direct mechanisms and partly determine mortality?
...ected by follow-up a cohort born in 1905 in Överkalix parish, ...den. The probands were characterised by their parents' or grandparents' ...g their own slow growth period. Availability of food in the area was defined ...orical data on harvests and food prices, records of local community meetings ...al historical facts.
...re was a surfeit of food in the environment when the paternal grandfather was a 9-12 ...boy a shortening of the proband survival could be demonstrated. The influence of ...maternal grandparents' and paternal grandmothers' access to food during their slow ...eriod was discounted in a multivariable analysis. The results are indicative of very ...gnificant mechanisms in human adaptation to the social environment.

...ds: Genomic imprinting, childhood nutrition, offspring.

1. INTRODUCTION

...feeding of children and adolescents may program their own lipid and other ...c systems for life (McGill, 1998). A mother's own nutrition during her ...d can influence her child's disease risk as an adult as to cardiovascular ... diabetes mellitus type II and hypertension (Martyn *et al.*, 1996) and the ...probably cover a wider range of disease determinants (Signorelli and ...nulos, 1998). The nutrition of the grandmother during pregnancy influences ...er's nutrition during her fetal life and influences the grandchild's birth weight

...*t Biotheoretica* 49: 53–59, 2001.
...001 *Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.*

European Journal of Human Genetics (2006) 14, 159–166
© 2006 Nature Publishing Group All rights reserved 1018-4813/06 $30.00
www.nature.com/ejhg

ARTICLE

Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans

Marcus E Pembrey*[,1,2], Lars Olov Bygren[3,6], Gunnar Kaati[4], Sören Edvinsson[5], Kate Northstone[2], Michael Sjöström[5], Jean Golding[2] and The ALSPAC Study Team[2]

[1]*Clinical and Molecular Genetics Unit, Institute of Child Health, University College London, England, UK;* [2]*Avon Longitudinal Study of Parents and Children, Bristol University, England, UK;* [3]*Department of Community Medicine and Rehabilitation, Social Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden;* [4]*Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden;* [5]*Demographic Database, Umeå University, Umeå, Sweden;* [6]*Department of Biosciences, Preventive Nutrition Karolinska Institute, Karolinska, Sweden*

doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00972.x

Human inheritance, differences and diseases: putting genes in their place. Part II

Marcus Pembrey
Institute of Child Health, University College London, London, UK

The nature of inheritance

Once people think beyond the type of inheritance that governments like to tax, they tend to equate biological inheritance from parents with the information contained in the genes, the DNA sequences and their variations. However, it is important to recognise that much of the information transfer from one generation to the next is via that large fully functioning cell, the ovum. DNA does not transmit 'livingness'. This comes with the egg sailing like a self-contained spaceship from one generation to the next. It brings the cell membrane with all its signalling, the cytoplasm with all its

the parental generation influences gene expressi... the next generation. Below I have used genetic ... of growth to illustrate different aspects of inheri...

There is increasing evidence that studying ... growth might allow us to gain insight into the d... opmental origins of some adult diseases,[1,2] as there ... well-established association of low birthweight ... certain patterns of early growth with later cardi... cular disease[3] and type 2 diabetes.[4,5] How might ... robust association across many decades be m... tained? There are three broad possibilities. It coul... social and lifestyle patterning, a persistence o...

Paediatr Perinat Epidemiol. 2008 Sep;22(5):497-504.

Human inheritance, differences and diseases: putting genes in their place. Part I.

Pembrey M.
Institute of Child Health, University College London, London, UK. m.pembrey@bristol.ac.uk

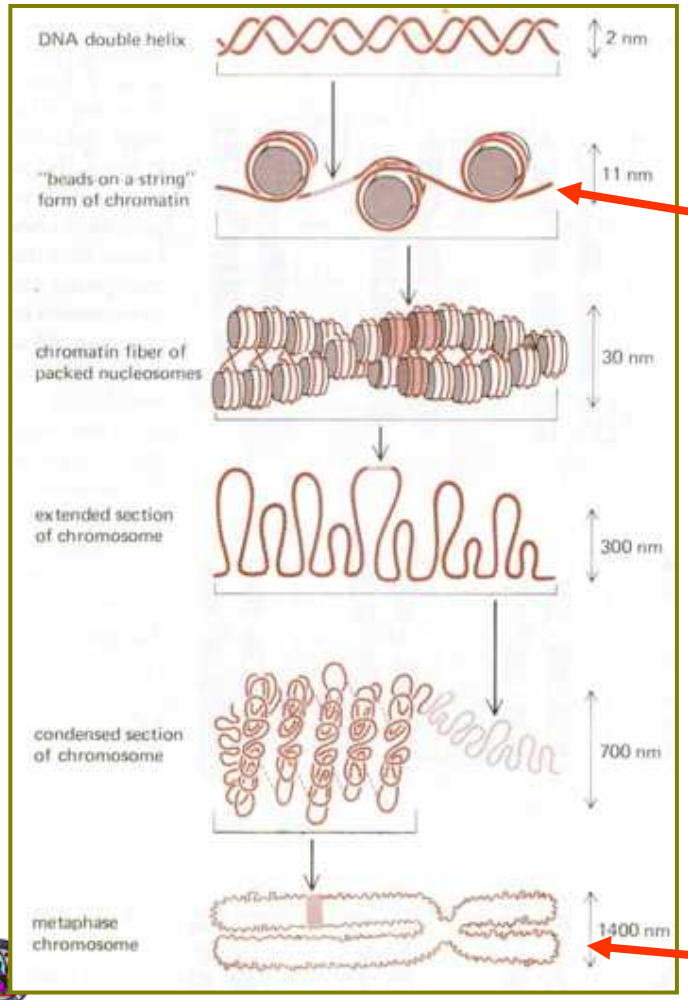
PMID: 18782256 [PubMed - indexed for MEDLINE]

J. A. Lozano

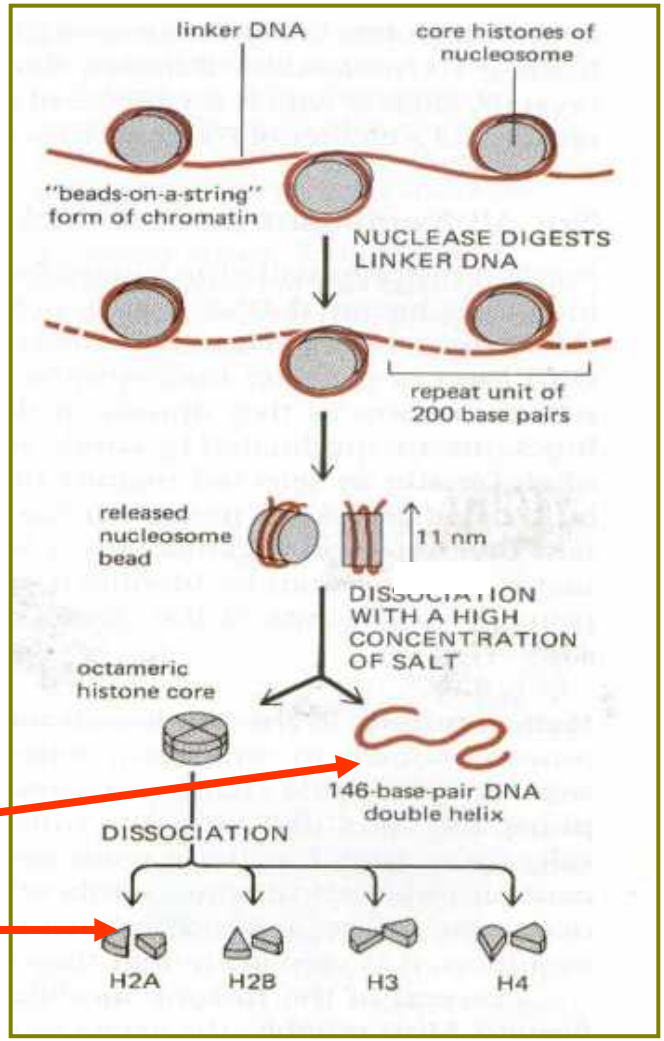
Paediatric and Perinatal Epidemiology
Volume 22, Issue 6 (p 507-513)

3 La epigenética: Mecanismos y Actuaciones.

Estructura cromatina: histonas y ADN



nucleosoma

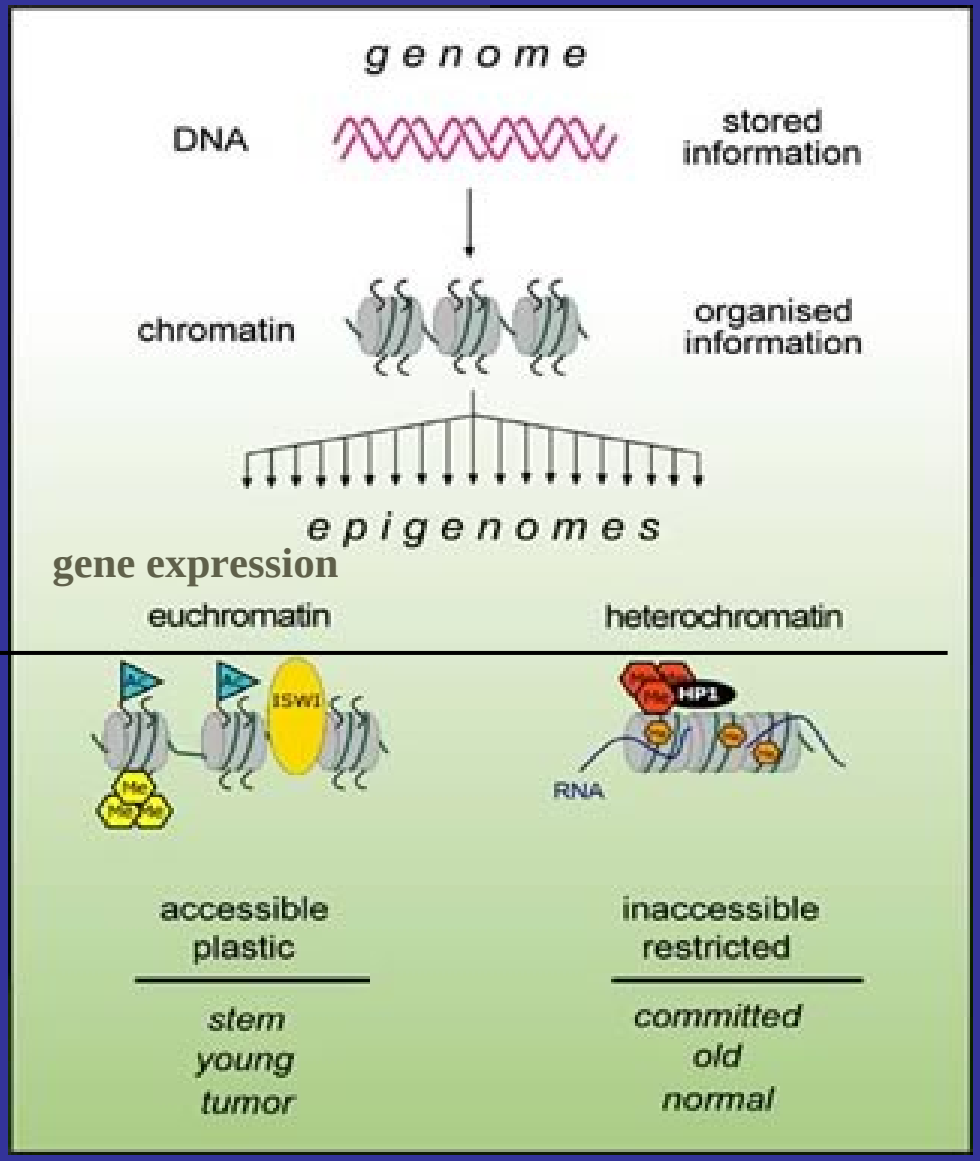


ADN

histonas

cromosoma

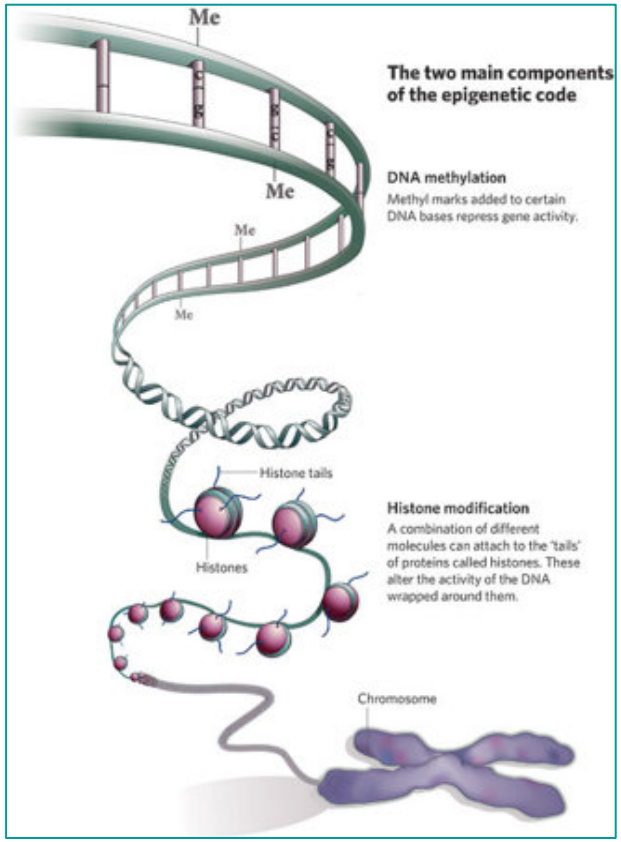
Epigenoma



gene silencing

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. **Alteracción en la asociación ADN-histonas**
4. **Alteración en el control/regulación de la expresión de la información genética**



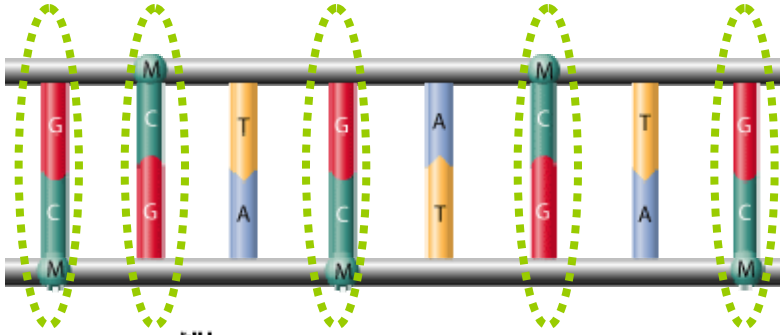
Los más investigados:

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.

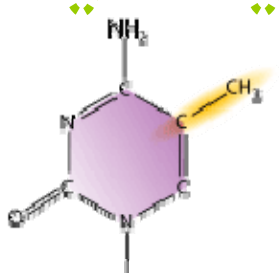
2. MODIFICACIÓN DE HISTONAS
Destacan las de los extremos de las histonas H3 y H4 que pueden ser modificadas covalentemente en varios de sus residuos aminoacídicos, por metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinización, etc. pudiendo modificar diferentes procesos biológicos como la expresión genética,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

1.1 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).

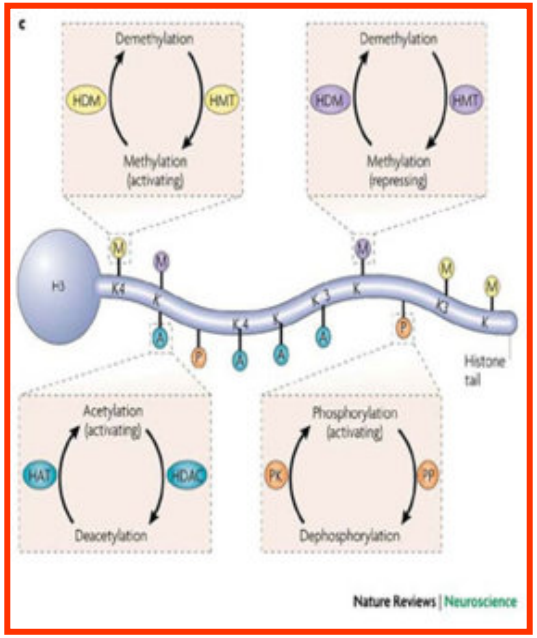


MÁS…

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

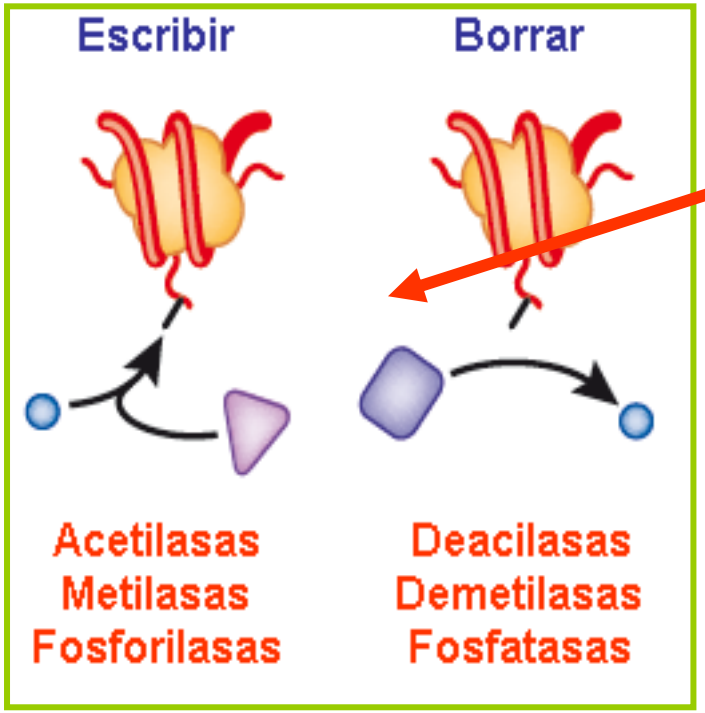
Esas zonas no intervienen directamente en procesos relacionados con la expresión de la información genética.

1.2 Modificaciones epigenéticas de histonas



Multiplicidad y reversibilidad

¡¡¡ Las enzimas pueden ser modificadas por multitud de factores ambientales!!!

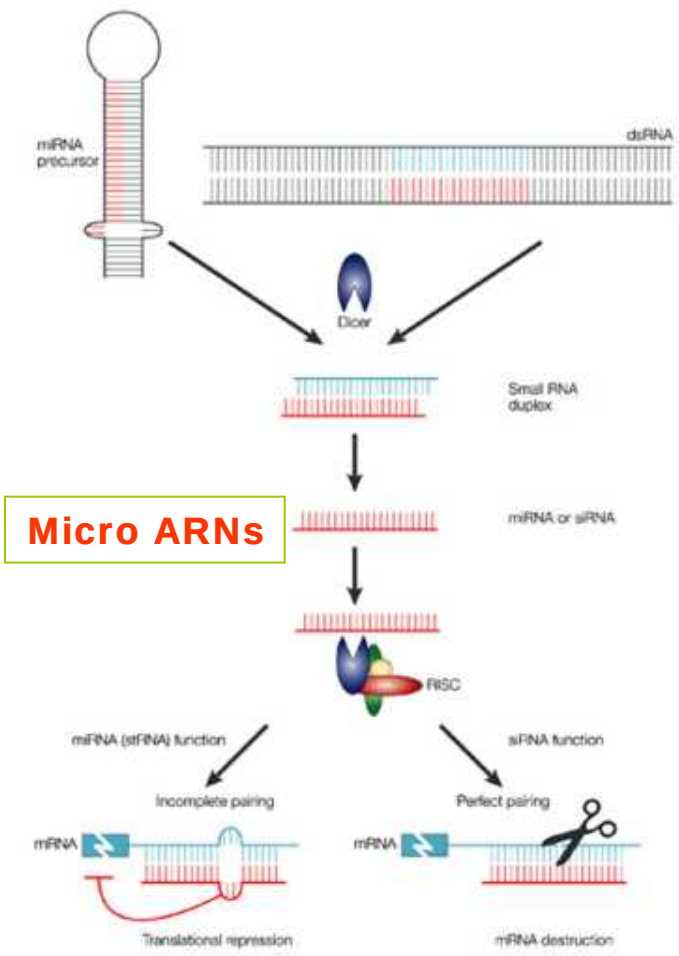


¡¡¡Más de 100 enzimas ya identificadas!!!

1.4 Otros mecanismos epigenéticos.

MICRO ARNs

- Son pequeños ARNs endógenos de unos ~22 nucleótidos de longitud que actúan como reostatos celulares en el ajuste fino de la expresión genética durante el desarrollo y diferenciación.
- Interfieren con los ARNm de secuencias parciales complementarias reprimiendo su traducción hasta la correspondiente proteína.
- Mediante su interacción con secuencias homólogas controlan la estabilidad y traducción de los ARNm. Pueden ser de diferentes tipos: ARNi (interferencia), ARNt (temporales), ARN nc (no codificantes), etc.

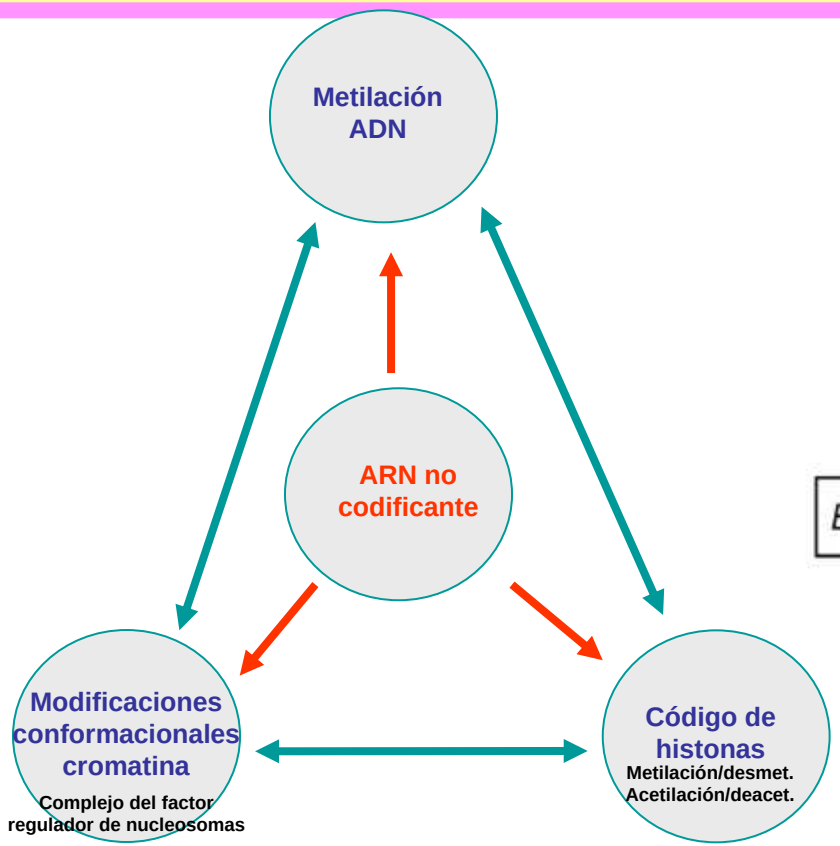


Micro ARNs

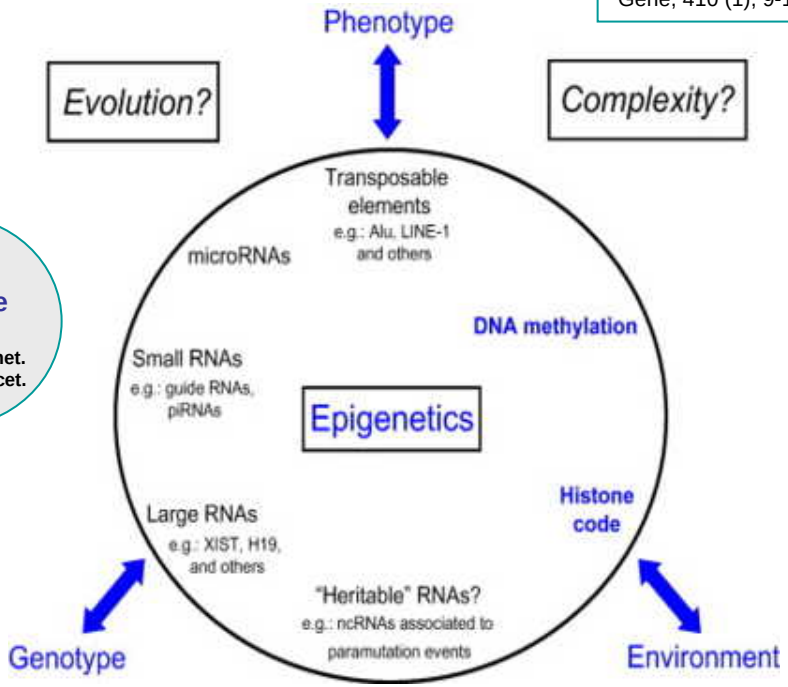
MACRO ARNs

- En los últimos años numerosos datos sugieren que, además de los micro ARNs, zonas grandes de ARNs no codificantes, pueden tener un papel importante, epigenético, en el control de la expresión genética.
- En algunos casos se han aclarado posibles mecanismos en los que se ejerce la acción sobre promotores, con la participación de ciertas metilasas.

1.4 La epigenética como factor unificador



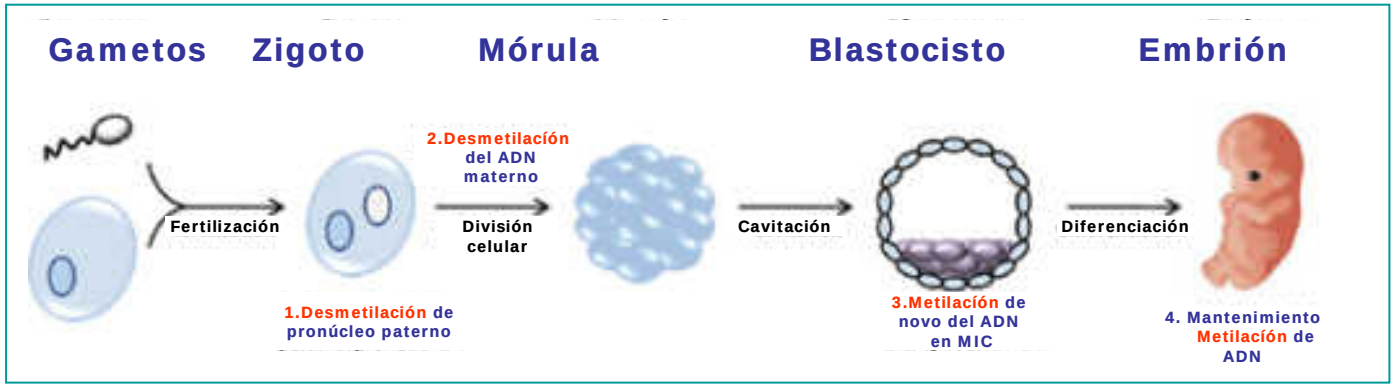
Adaptado de:
Fabrício F. Costa
Non-coding RNAs, epigenetics and complexity
Gene, 410 (1), 9-17, 2008



J. A. Lozano

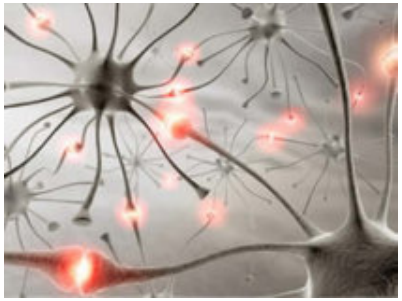
2. Actuaciones epigenéticas. ¿cuándo?

2. 1. Durante el desarrollo:

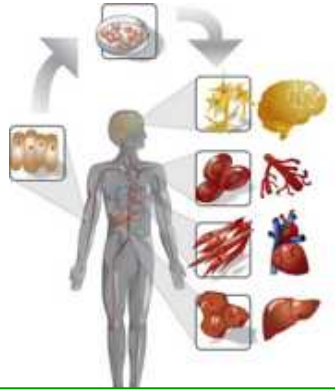


1. Antes de la primera división celular zigótica
2. El ADN de procedencia maternal se desmetila tras varias divisones celulares.
3. En la masa interna celular (MIC) que se diferenciarán posteriormente
4. Los patrones de metilación se conservarán cuando las células diferenciadas realicen mitosis.

2. 2. En células en diferenciación



2. 3. En células diferenciadas,
incluyendo neuronas

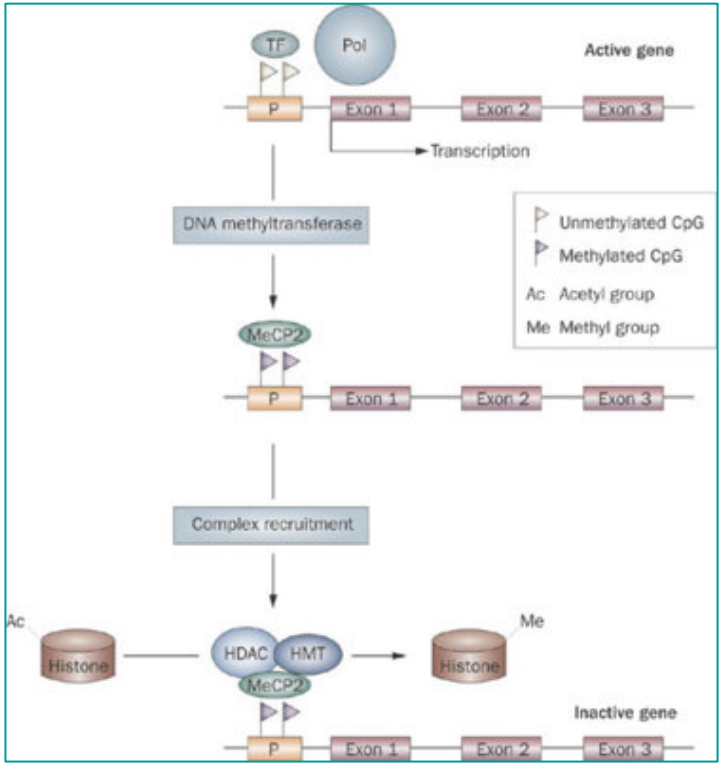


2. 4. En células madre pluripotentes

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

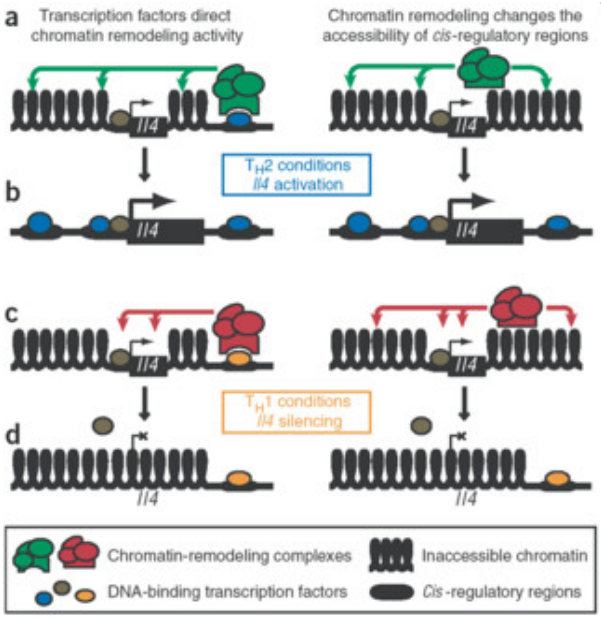
3. Regulación epigenética del genoma: ¿dónde?

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)

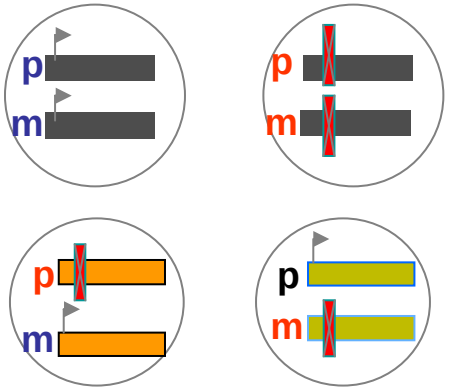
3. 3. En Impronta ("imprinting") ¿"impresión", "sellado genómico"?

Mayoría de los genes: los alelos maternos y paternos se expresan bialélicamente o se silencian bialélicamente

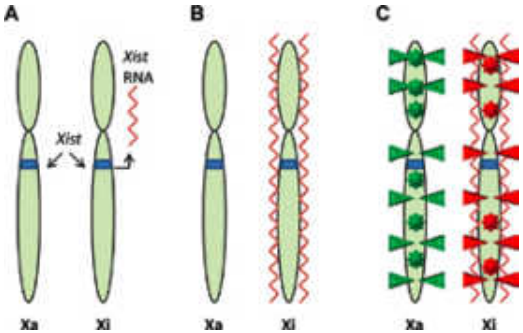
IMPRONTA GENÓMICA

Ciertos genes son expresados solamente por un alelo, mientras el otro es metilado (inactivado). Se considera un proceso epigenético y existen ejemplos en insectos, mamíferos y flores.

- **Genes "imprintados": Del 0,1-1% de todos los genes**
- **Papel clave en desarrollo embrionario, función placentaria, cognición y comportamiento maternal**
- **Los alelos maternos y paternos poseen modificaciones epigenéticas diferentes**



Se expresa la copia materna | **Se expresa la copia paterna**



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.

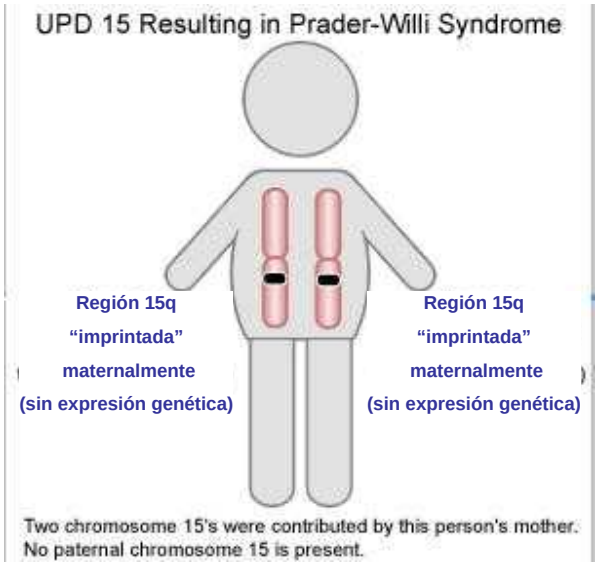
En el el síndrome de Angelman (incidencia 1/10.000- 1/30.000) los problemas son de "imprinting" materno.

Se pierde la expresión del gen materno UB3A, en la región chr15q11-13, y sólo es "imprintado" en cerebro.

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

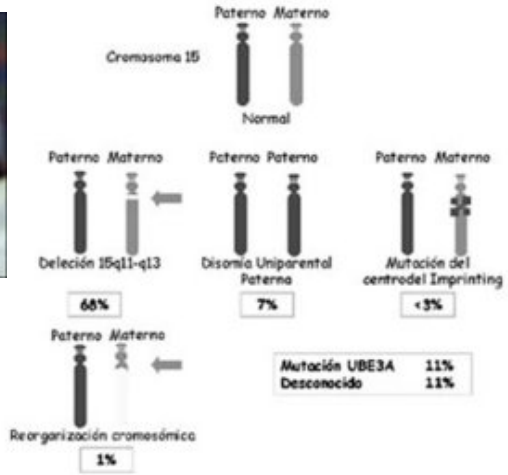
Angelman

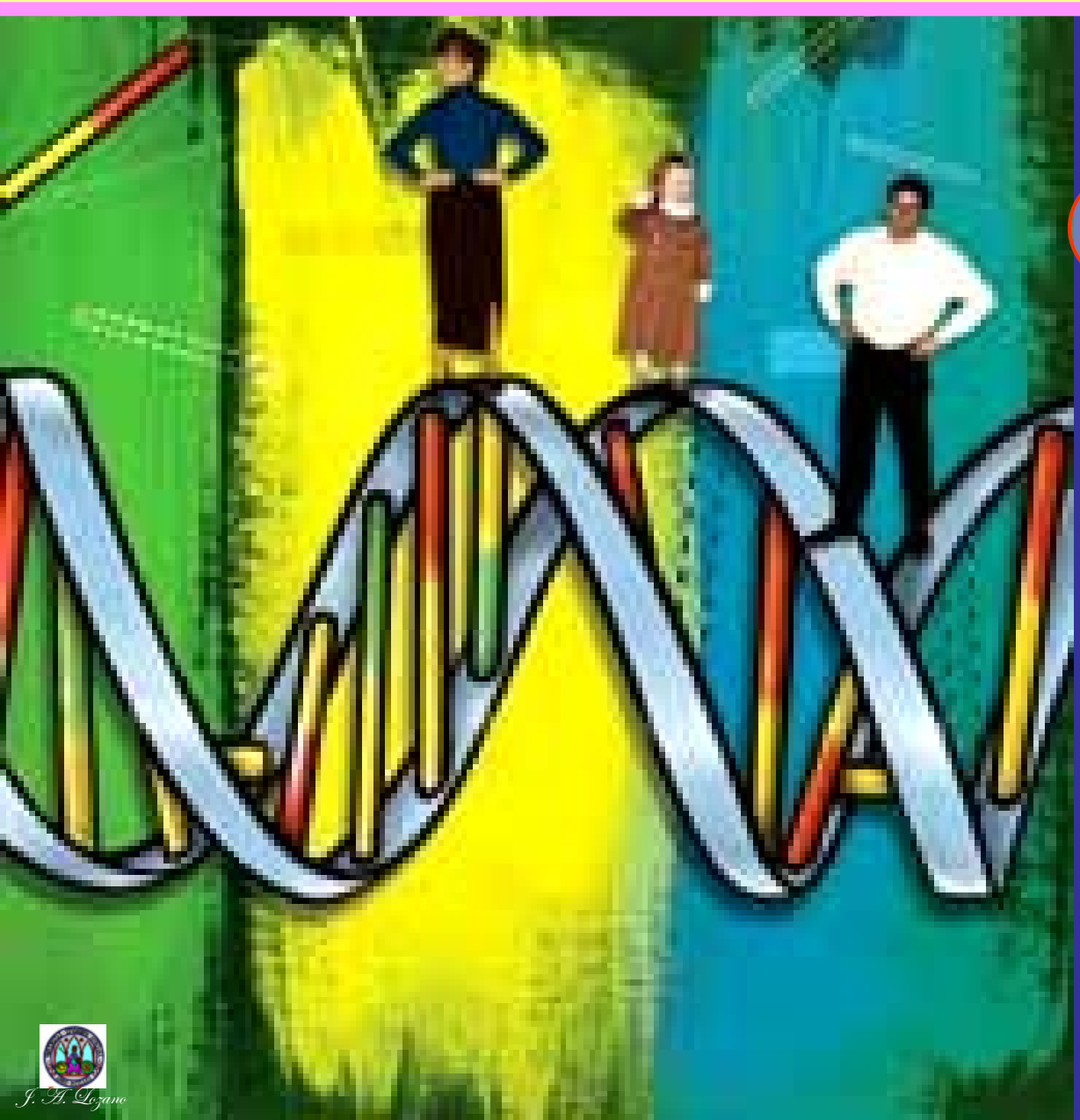
Prader-Willi



La contribución para esa región de sus dos cromosomas 15 es únicamente materna, estando ausente la contribución paterna

Beckwith-Wiedemann





4

Epigenética, Infancia y salud

J. A. Lozano

4.1.1 Ejemplos ya comentados (Holanda, Suecia)

4.1.2 Las enfermedades adquiridas por los progenitores en el periodo pre-concepción pueden convertirse en hereditarias

SCIENTIFIC AMERICAN

Monday, August 9, 2010
JR Minkel

How Acquired Diseases Become Hereditary Illnesses

New understanding of epigenetics, or the molecular processes that control genes, show how it underlies hereditary forms of obesity and cancer

One of the primary goals of genetics over the past decade has been to understand human health and disease in terms of differences in DNA from person to person. But even a relatively straightforward trait such as height has resisted attempts to reduce it to a particular combination of genes. In light of this shortcoming, some investigators see room for an increased focus on an alternative explanation for heritable traits: epigenetics, the molecular processes that control a gene's potential to act. Evidence now suggests that epigenetics can lead to inherited forms of obesity and cancer.

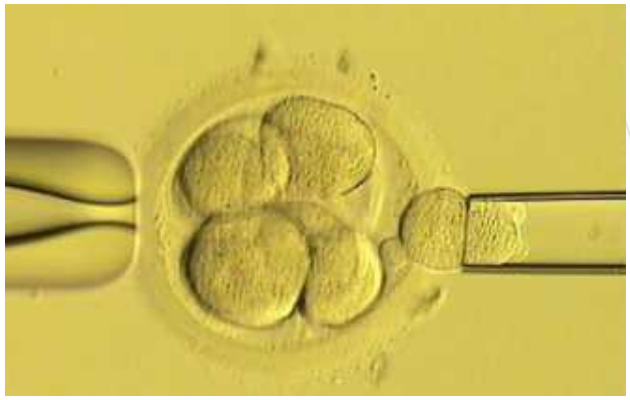
Transposones y retrotransposones

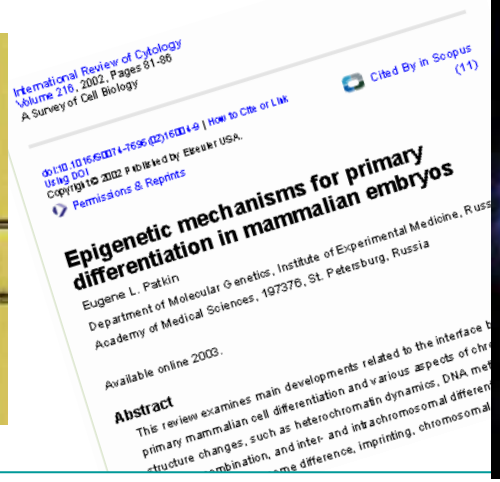
Son elementos móviles que se desplazan de un sitio a otro del genoma, donde se sitúan más o menos aleatoriamente. Si se insertan en regiones codificantes pueden causar mutaciones e incrementar la variabilidad genética, siendo auténticos motores de la evolución y del polimorfismo

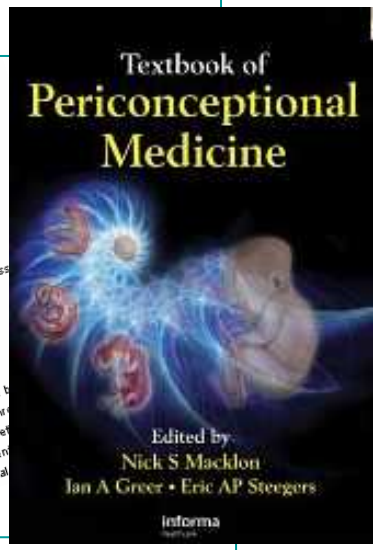
Epigenética → **Alteración metilaciones** → **Alteración silenciamiento retrotransposones** → **Modificación expresión de genes** → **Predisposición Cánceres Obesidad etc.** → **Heredabilidad**

4.2.1 Técnicas de reproducción asistida

- **Desde enero 2010- septiembre del 2010 más de 300 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.**





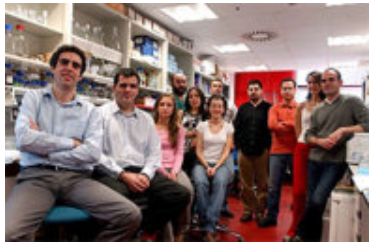


- **En el cultivo in vitro de embriones animales (humanos) se dan modificaciones epigenéticas.**

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

4.2.2 Embarazo y nutrición

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



Manel Esteller:

"Uno de los principales hallazgos de nuestra investigación es que los epigenomas pueden cambiar en función de lo comemos, fumemos o bebamos. Esta es la diferencia clave entre la epigenética y la genética. "

El experimento con los ratones agouti

"idénticos" genéticamente

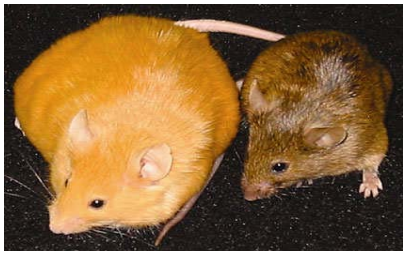
Amarillo

Obeso

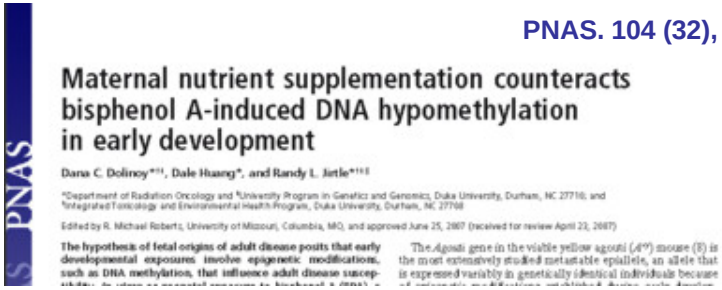
Cancer

Diabetes

Vida corta



PNAS. 104 (32), 13056-13061, 2007



PNAS

Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development

Dana C. Dolinoy*[,†,‡], Dale Huang*, and Randy L. Jirtle*[,†,§,¶]

*Department of Radiation Oncology and †University Program in Genetics and Genomics, Duke University, Durham, NC 27710; and ‡Integrated Toxicology and Environmental Health Program, Duke University, Durham, NC 27708

Edited by R. Michael Roberts, University of Missouri, Columbia, MO, and approved June 25, 2007 (received for review April 23, 2007)

The hypothesis of fetal origins of adult disease posits that early developmental exposures involve epigenetic modifications, such as DNA methylation, that influence adult disease suscep-

The *Agouti* gene in the viable yellow agouti (A^{vy}) mouse (B) is the most extensively studied metastable epiallele, an allele that is expressed variably in genetically identical individuals because

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

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.

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

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

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 CYPA1

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

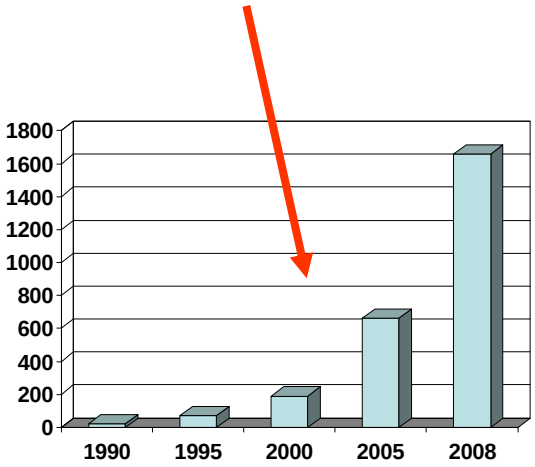
El que se produzca o no el efecto genético es responsable primario de que los niños sufran o no afectaciones durante el embarazo (desarrollo, peso) y posteriormente (asma, susceptibilidad a enfermedades)

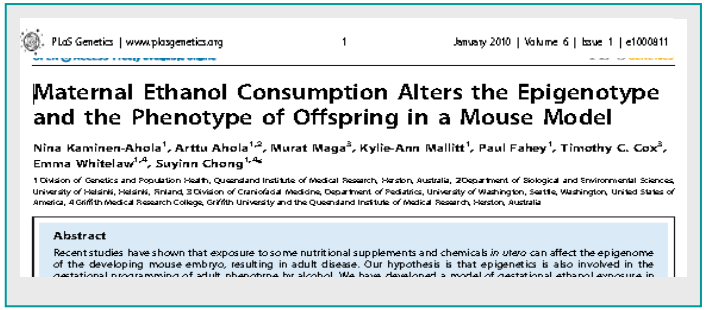
4.2.4 Embarazo, alcohol y epigenética

Hechos:

- Los efectos perjudiciales de la ingesta de alcohol durante el embarazo son bien conocidos: desarrollo fetal, hiperactividad, irregularidaes faciales, déficit cognitivo y de atención, desajustes de memoria, descoordinación motora, mal funcionamiento psicosocial, etc. (síndrome alchólico 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:





PLoS Genetics | www.plosgenetics.org 1 January 2010 | Volume 6 | Issue 1 | e1000811

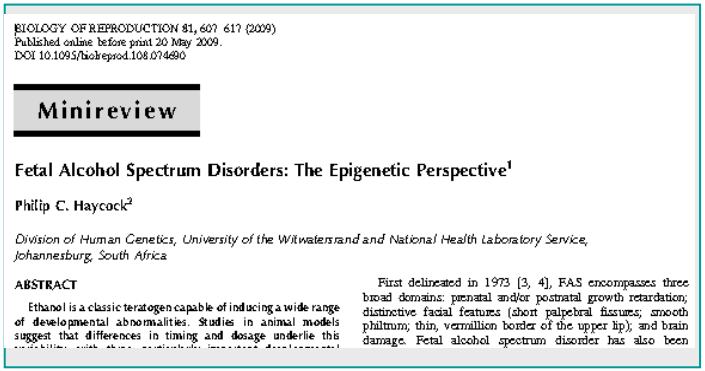
Maternal Ethanol Consumption Alters the Epigenotype and the Phenotype of Offspring in a Mouse Model

Nina Kaminen-Ahola[1], Artu Ahola[1,2], Murat Maga[3], Kylie-Ann Mallitt[1], Paul Fahey[1], Timothy C. Cox[3], Emma Whitelaw[1,4], Suyinn Chong[1,4]

1 Division of Genetics and Population Health, Queensland Institute of Medical Research, Herston, Australia, 2 Department of Biological and Environmental Sciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland, 3 Division of Craniofacial Medicine, Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, Washington, United States of America, 4 Griffith Medical Research College, Griffith University and the Queensland Institute of Medical Research, Herston, Australia

Abstract

Recent studies have shown that exposure to some nutritional supplements and chemicals *in utero* can affect the epigenome of the developing mouse embryo, resulting in adult disease. Our hypothesis is that epigenetics is also involved in the



BIOLOGY OF REPRODUCTION 81, 607–617 (2009)
Published online before print 20 May 2009.
DOI 10.1095/biolreprod.108.074490

Minireview

Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The Epigenetic Perspective[1]

Philip C. Haycock[2]

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, vermillion border of the upper lip); and brain damage. Fetal alcohol spectrum disorder has also been

J. A. Lozano

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.

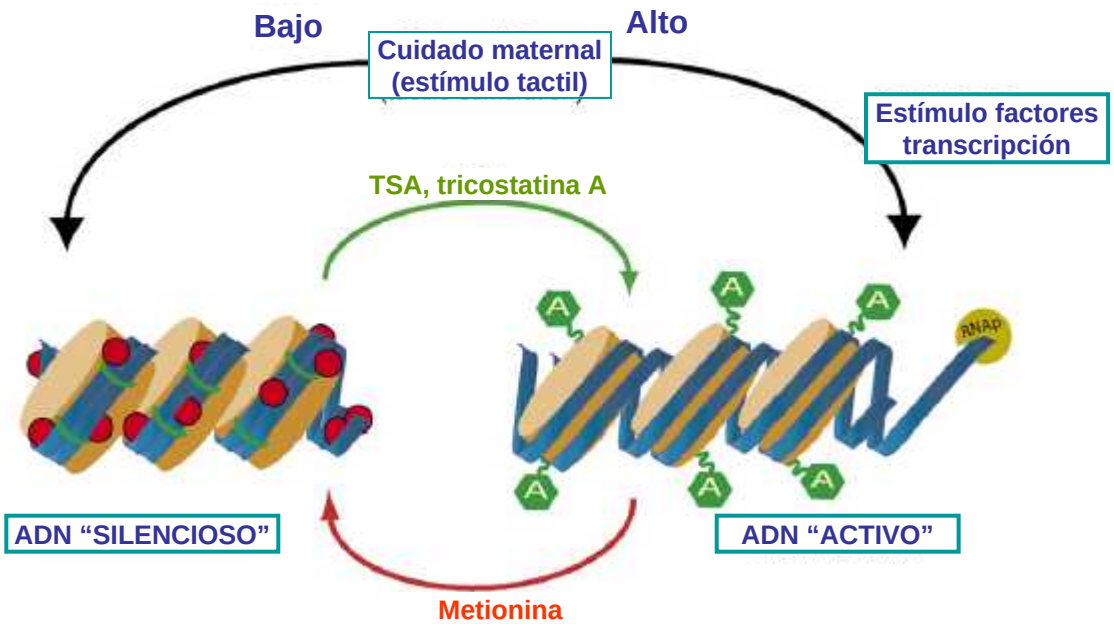
A largo plazo los niños presentan anomalías por fallo en la regulación del eje hipotálamo – hipófisis - adrenal.

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.

Cuidados maternos y desarrollo



Neuroscience and Biobehavioral Reviews 33 (2009) 593–600

Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev

Review

Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development

Frances A. Champagne [a,*], James P. Curley [b]

[a] Department of Psychology, Columbia University, 406 Schermerhorn, 1190 Amsterdam Avenue, New York, NY 10025, United States
[b] Sub-Department of Animal Behaviour, University of Cambridge, UK

ARTICLE INFO

Keywords:
Mother–infant
Stress responsivity
Maternal behavior
Epigenetic
DNA methylation
Psychiatry

ABSTRACT

The long term consequences of early environmental experiences for development have been explored extensively in animal models to better understand the mechanisms mediating risk of psychopathology in individuals exposed to childhood adversity. One common feature of these models is disruption of the mother–infant relationship which is associated with impairments in stress responsivity and maternal behavior in adult offspring. These behavioral and physiological characteristics are associated with stable changes in gene expression which emerge in infancy and are sustained into adulthood. Recent evidence suggests that these long term effects may be mediated by epigenetic modification to the promoter regions of steroid receptor genes. In particular, DNA methylation may be critical to maternal effects on gene expression and thus generate phenotypic differentiation of offspring and, through effects on maternal behavior of offspring, mediate the transmission of these effects across generations. In this review we explore evidence for the influence of mother–infant interactions on the epigenome and consider evidence for and the implications of such epigenetic effects for human mental health.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

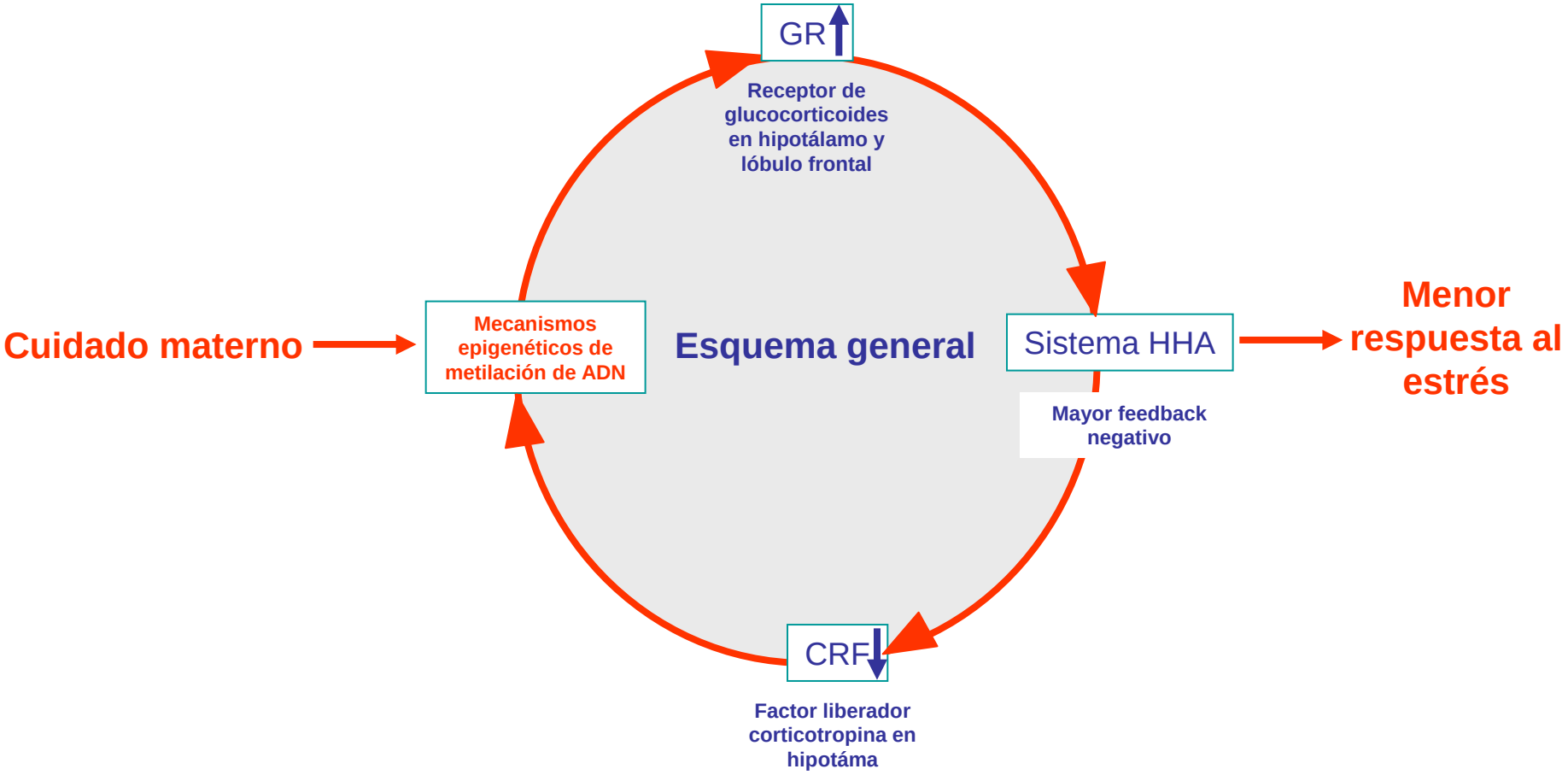
1. Description, generation and variation: studying maternal influence on offspring development ... 594

Uno de los 3 neurocientíficos más citadosdel mundo

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

Cuidados maternos y desarrollo. Un esquema simplificado



4.3 Epigenética y periodo postnatal

Título: Environmental signals and transgenerational epigenetics

Fuente: Epigenomics; January 2009, Vol. 1 Issue: Number 1 p111-117, 7p

ISSN: 17501911

Resumen: The abil diseas proge majr altr

Epigenetics: A Molecular Link Between Environmental Factors and Type 2 D

Epigenetics: A Molecular Link Between Environmental Factors and Type 2 Diabetes

Charlotte Ling and Leif Groop

Author Affiliations

Corresponding author: Charlotte ...

doi:10.1097/0725-7044/21/8/959 | How to Cite Link Using DOI

Cited By in Scopus (22)

Permissions & Reprints

u.se.

crease susceptibility to
rs do not develop the
entified a number of
variation in diabetes

Transgenerational Effects of Social Environment on Variations in Maternal Care and Behavioral Response to Novelty

Francois A. Champagne[a] and Michael J. Meaney[b]

[a]Department of Psychology, Columbia University

[b]McGill Program for the Study of Behavior, Genes and Environment and Developmental Neuroendocrinology Laboratory, Douglas Hospital Research Centre, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Received 24 January 2008; revised 16 July 2008; accepted 23 July 2008

Copyright © 2009 by the Genetics Society of America

DOI: 10.1534/genetics.109.102798

ELSEVIER

Hormones and Behavior xxx (2010) xxx xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Hormones and Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yhbeh

Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences

Tania L. Roth, J. David Sweatt *

Department of Neurobiology and Evelyn F. McKnight Brain Institute, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294, USA

Department of Psychology, University of Delaware, Newark, DE 19716, USA

ARTICLE INFO

Article history:
Received 23 February 2010

ABSTRACT

Studies over the past half-century have made it clear that environmental influences in development, particularly stress and traumatic experiences, can remain narrowing across the lifetime. Though it has been ...

Petra Hajkova*, Sylvia Wolf Reik

*Universität des Saarlandes, Fr 8.2 Genetik, Zentrum für Bioinformatik, Gebäude 7, Zimmer 7, Saarbrücken, Germany

*The Wellcome Trust/Cancer Research UK Institute of Cancer and Developmental Biology, Cambridge CB2 1QR, UK

*Laboratory of Developmental Genetics and Imprinting, The Babraham Institute, Cambridge CB2 1QR, UK

*Max Planck Institut für Molekulare Genetik, Ihnestrasse 73, 14195 Berlin, Germany

*Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, 53105 Bonn, Germany

Received 5 April 2002; received in revised form 9 May 2002; accepted 10 May 2002

Abstract

Genome-wide epigenetic reprogramming in mammalian germ cells, zygote and early embryos, plays a crucial role in regulating genome functions at critical stages of development. We show here that mouse primordial germ cells (PGCs) exhibit dynamic changes in epigenetic modifications between days 10.5 and 12.5 post coitum (dpc). First, contrary to previous suggestions, we show that PGCs do indeed acquire

Epigenetic Inheritance and the Missing Heritability Problem

tkin[1]

nia, Berkeley, California 94720 3140

h 13, 2009
ril 20, 2009

Epigenetics and environmental chemicals

Andrea Baccarelli and Valentina Bollati

Laboratory of Environmental Epigenetics, Center of Molecular and Genetic Epidemiology, Department of Environmental and Occupational Health, University of Milan and IRCCS Maggiore Hospital, Mangiagalli and Regina Elena Foundation, Milan, Italy

Correspondence to Andrea Baccarelli, MD, PhD, Center of Molecular and Genetic Epidemiology,

Purpose of review

Epigenetics investigates heritable changes in gene expression occurring without changes in DNA sequence. Several epigenetic mechanisms, including DNA methylation, histone modifications, and microRNA expression, can change genome function under exogenous influence. Here, we review current evidence indicating that

etic changes, or transgenerational effects, are
article presents a model of transgenerational

5 Los hábitos: el diálogo genoma-ambioma

J. A. Lozano

Los hábitos: el diálogo genoma-ambioma

PNAS

Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins

Mario F. Fraga*, Esteban Ballestar*, Maria F. Paz*, Santiago Ropero*, Fernando Setien*, Maria L. Ballestar†, Damia Heine-Suñer‡, Juan C. Cigudosa§, Miguel Urioste¶, Javier Benitez‖, Manuel Boix-Chornet†, Abel Sanchez-Aguilera†, Charlotte Ling‖, Emma Carlsson‖, Pernille Poulsen**, Allan Vaag**, Zarko Stephan††, Tim D. Spector††, Yue-Zhong Wu‡‡, Christoph Plass‡‡, and Manel Esteller*§§

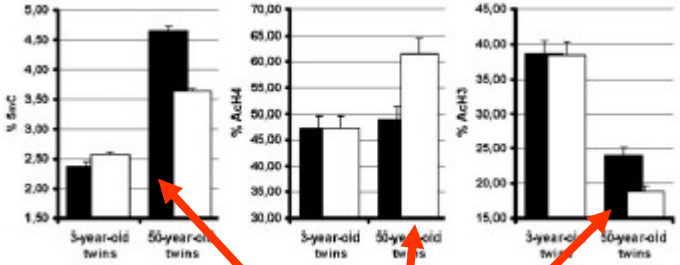
*Epigenetics, §Cytogenetics, and ¶Genetic Laboratories, Spanish National Cancer Centre (CNIO), Melchor Fernandez Almagro 3, 28029 Madrid, Spain; †Department of Behavioral Science, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain; ‡Molecular Genetics Laboratory, Genetics Department, Son Dureta Hospital, 07014 Palma de Mallorca, Spain; ‖Department of Clinical Sciences, University Hospital Malmö, Lund University, S-205 02 Malmö, Sweden; **Steno Diabetes Center, 2820 Gentofte, Denmark; ††Twin Research and Genetic Epidemiology Unit, St. Thomas' Hospital, London SE1 7EH, United Kingdom; and ‡‡Human Cancer Genetics Program, Department of Molecular Virology, Immunology, and Medical Genetics, Ohio State University, Columbus, OH 43210

Edited by Stanley M. Gartler, University of Washington, Seattle, WA, and approved May 23, 2005 (received for review January 17, 2005)

Monozygous twins share a common genotype. However, most monozygotic twin pairs are not identical: several types of phenotypic discordance may be observed, such as differences in susceptibilities to disease and a wide range of anthropomorphic features. There are several possible explanations for these observations, but

Materials and Methods

Subjects. Eighty volunteer Caucasian twins from Spain were recruited in the study, including 30 male and 50 female subjects. Their mean (±SD) age was 30.6 (±14.2) years (range, 3–74 years). Twins studied included monochorionic and dichorionic. All subjects, or in



PNAS | July 26, 2005 | vol. 102 | no. 30 | 10605

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,

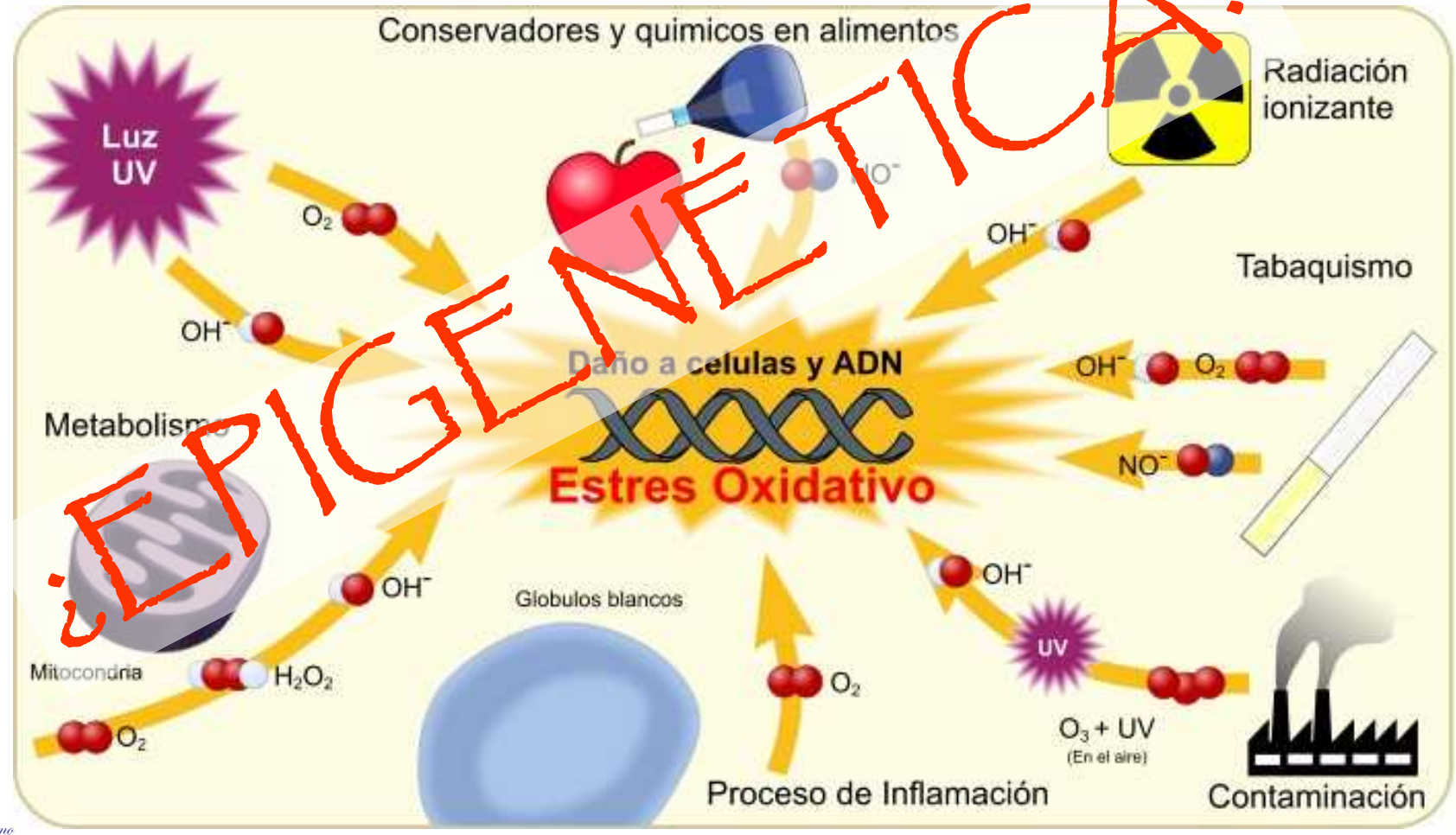
There is widespread "epigenetic drift" associated with aging.

Los políticos gemelos polacos Lech y Jaroslaw Kaczynskil

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

Los hábitos: el diálogo genoma-ambioma

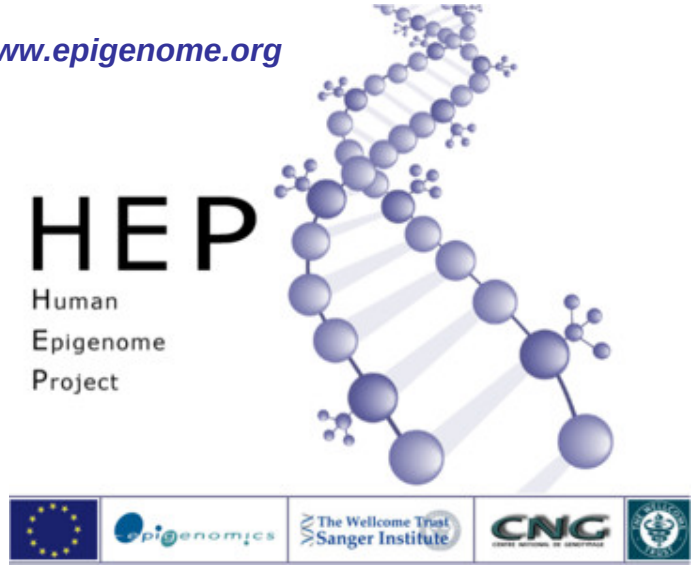
¿Estrés oxidativo-ROS-epigenética?



J. A. Lozano

Proyecto epigenoma humano

www.epigenome.org



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

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".

Roadmap Epigenomics Project

Inicio en el 2008

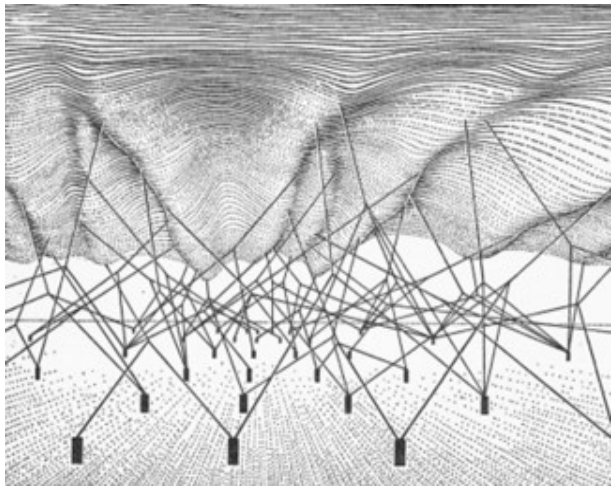
NIH; 190 millones de dólares

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.

Los hábitos: el diálogo genoma - ambioma

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.

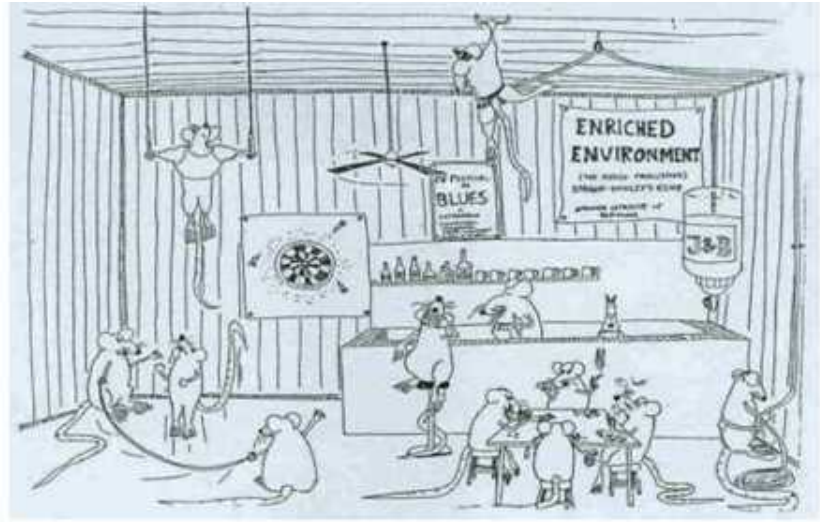


Conrad H. Waddington,
Strategy of the Genes

Nutrición
Experiencias adversas
Estrés
Ambiente
Contaminantes
Venenos
Otros

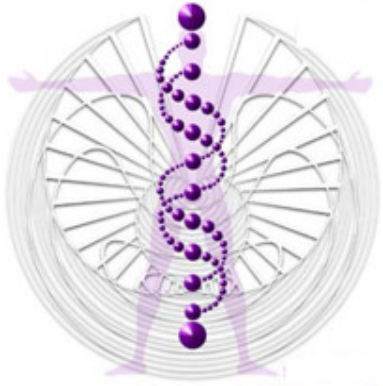
→ **Sucesos epigenómicos** → **Consecuencias fenotípicas**

Los hábitos: el diálogo genoma - ambioma



Todos somos los guardianes de nuestro genoma".
Marcus Pembrev

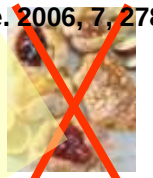
Un ambiente favorable mejora la función y el estado redox de las células inmunitarias.
(en ratones).
Profª. Mónica de la Fuente



La vida de nuestros abuelos y de nuestros padres, el aire que respiraban, los alimentos que comieron, el medio en que se desenvolvieron, 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.

J. A. Lozano

De: Nature Review Neuroscience. 2006, 7, 278-294



Ejercicio moderado

Estimulación cognitiva
Relaciones afectivas

Dieta
Restricción calórica
Fitoquímicos

Respuesta estrés celular

Neuroprotección
Plasticidad sináptica
Neurogénesis:
hasta 40.000/d

BDNF
GDNF
HSP70
GRP78

Mejora en metabolismo glucosa y en salud cardiovascular

Resistencia a los desórdenes neurodegenerativos

Resistencia a diabetes y a enfermedades neurodegenerativas

EPIGENÉTICA ??

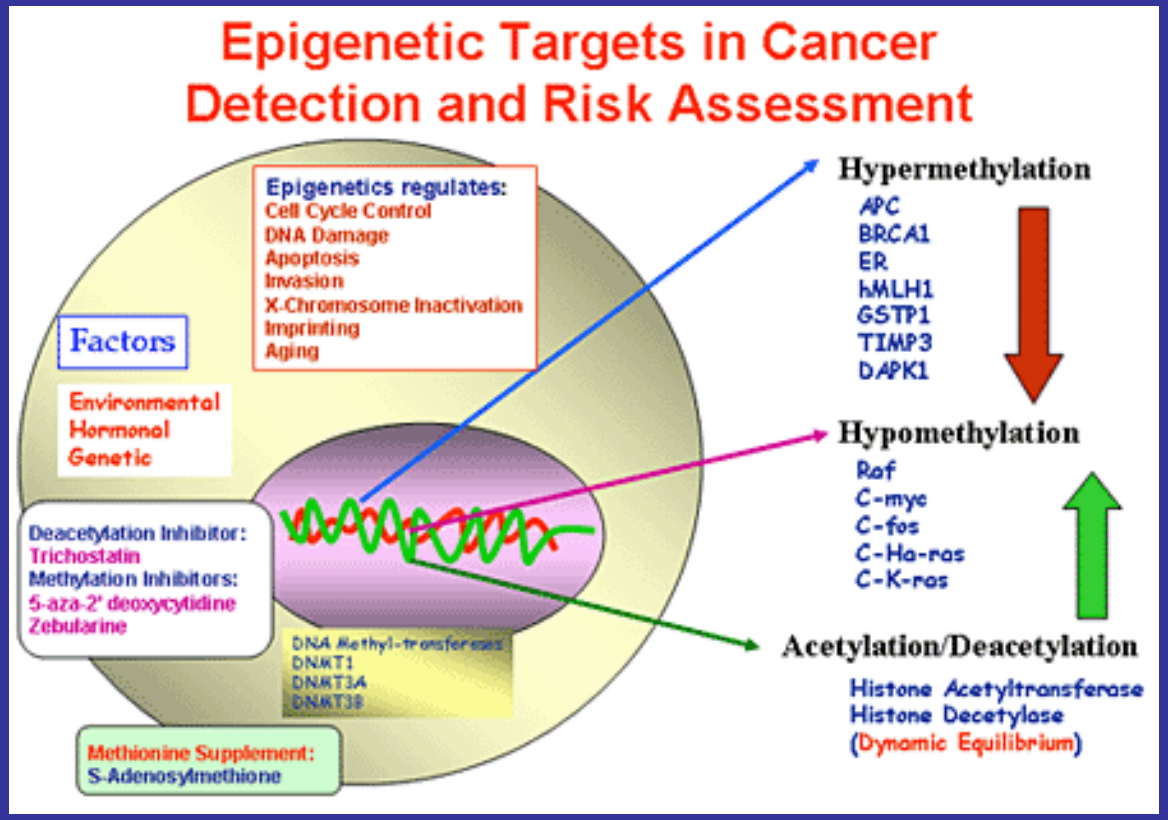
J. A. Lozano

Los hábitos: el diálogo genoma - ambioma

Cáncer y epigenética

Las células malignas presentan hipometilación global (20-60%) e hipermetilación local (islas CpG) y ambos sucesos son graduales

Aplicabilidad diagnóstica y terapeútica



Otras patologías

Alzheimer
Esquizofrenia

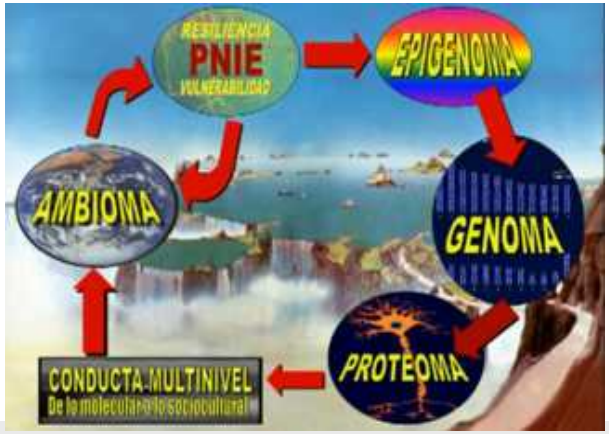
En el mercado ya existen 5 fármacos epigenéticos

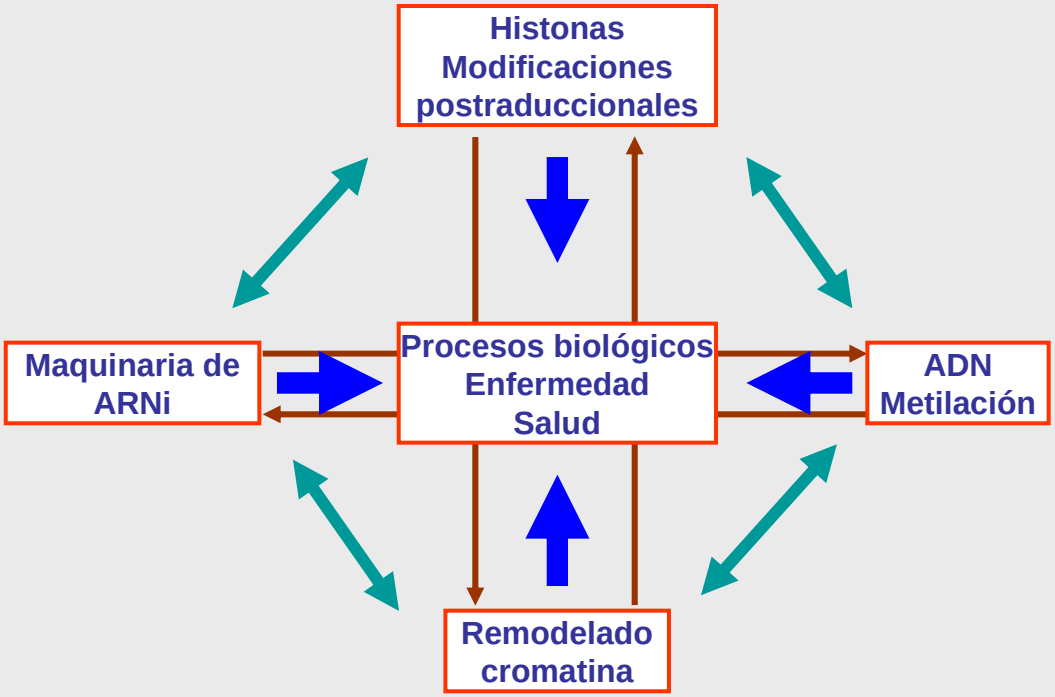
ASIMILAR Y APLICAR LOS NUEVOS CONOCIMIENTOS CIENTÍFICOS

“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”

Los hábitos: el diálogo genoma - ambioma





¡¡¡ MÁS INVESTIGACIÓN!!!

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…….