



# Programación prenatal y epigenética en pequeños rumiantes

Los cambios epigenéticos son modificaciones hereditarias reversibles de la expresión génica que se producen al alterar la secuencia de ADN en estadios de desarrollo temprano. Su objetivo es la adaptación a las condiciones medioambientales en que se va a desarrollar el individuo. Las condiciones prenatales (intrauterinas) influyen marcadamente en el crecimiento juvenil y en el fenotipo adulto.

J.L. Pesantez<sup>1,2</sup>, C. García-Contreras<sup>1</sup>, M. Vázquez-Gómez<sup>3</sup>, M.V. Sanz-Fernández<sup>1</sup>, A. Heras-Molina<sup>1</sup>, S. Astiz<sup>1</sup>, A. González-Bulnes<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Fisiología Comparada, Departamento de Reproducción Animal, INIA, Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040, Madrid

<sup>2</sup>Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Cuenca, Avda. Doce de Octubre, 010220, Cuenca, Ecuador

<sup>3</sup>Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Ciudad Universitaria s/n, 28040, Madrid

Imágenes cedidas por los autores

Los caracteres productivos en pequeños rumiantes, como en otras especies animales, han sido tradicionalmente identificados con caracteres genéticos. A partir de ellos la selección genética es la principal herramienta de mejora productiva. Este axioma sigue vigente pero, en la actualidad, se sabe que la dotación genética de un individuo se ve modulada por cambios epigenéticos que pueden interferir en esta selección, así como en el desempeño productivo del animal y de su descendencia.

Estos cambios epigenéticos son modificaciones hereditarias reversibles de la expresión génica que se producen sin alterar la secuencia de ADN; estos cambios se producen, principalmente, en estadios de desarrollo temprano (prenatal y posnatal temprano, aunque es más crítico durante el periodo prenatal), y su objetivo es la

adaptación a las condiciones medioambientales (nutrición, oxigenación, temperatura, estrés) en que se va a desarrollar el individuo durante el resto de su vida. Como consecuencias de estas alteraciones epigenéticas, el individuo priorizará determinadas rutas génicas (las necesarias para adaptarse a esas condiciones medioambientales) en detrimento de otras (que pueden ser aquellas objeto de la selección genética). Es decir, que un individuo en que se ha llevado a cabo la selección de unos caracteres genéticos determinados puede no llegar a expresarlos; y, lo que es más importante, puede no transmitirlos a su descendencia y, sin embargo, transmitir otros no deseables.

El embrión y el feto son altamente susceptibles a cambios en el útero y pueden modificar la expresión de su genoma para adaptarse a esas nuevas condiciones.

## Concepto de programación prenatal

En esencia, el concepto de Programación Prenatal se desarrolla inicialmente en medicina humana e implica que las condiciones prenatales (intrauterinas) influyen marcadamente en el crecimiento juvenil, en el fenotipo adulto y en la aparición de obesidad y enfermedades no transmisibles como diabetes y trastornos renales y cardiovasculares (Gluckman y Hanson, 2004; González-Bulnes y Óvilo, 2012). El concepto de Programación Prenatal se desarrolla a partir de estudios epidemiológicos, iniciados hace más de veinticinco años, en estos estudios se descubre que los niños nacidos con bajo peso, por alteraciones en el crecimiento y desarrollo ocurridas durante la vida fetal, presentaban una mayor incidencia de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la edad adulta (Barker, 1990).

El embrión y el feto son altamente susceptibles a cambios en su ambiente (condiciones intrauterinas) y pueden modificar la expresión de su genoma (mediante cambios epigenéticos) para adaptarse a esas nuevas condiciones.

Estas condiciones intrauterinas vienen marcadas, principalmente, por la disponibilidad de nutrientes y oxígeno, a través del aporte placentario, que el feto requiere para su adecuado desarrollo. Esta disponibilidad de nutrientes y oxígeno puede estar limitada por factores maternos, como estados de desnutrición o hipoxia hipobárica en altitudes eleva-



Granja Cerromonte Avila, España

## Implicaciones de la programación prenatal en la producción de pequeños rumiantes

En el aspecto productivo, los corderos y cabritos con crecimiento intrauterino retardado se ven afectados por un aumento de la mortalidad perinatal y posnatal, así como disminución del potencial de crecimiento y alteraciones en la composición de la canal y la calidad de la carne; lo que afecta a su rentabilidad económica. Además, estos individuos “programados” presentan patrones de engrasamiento inadecuados cuando los animales están expuestos a una abundancia de alimentos (engorde en fases de cebo).

## Problemas en órganos

En caso de restricción de nutrientes y de aparición de fenómenos de crecimiento retardado durante el periodo fetal, como ocurre en otras especies, los corderos y cabritos priorizan el desarrollo del cerebro, y así se aseguran la funcionalidad neurológica autónoma, esencial para la vida (respirar, mamar, reconocer el entorno y huir de riesgos potenciales). Si la restricción del crecimiento es tan extrema que no permite mantener un desarrollo cerebral adecuado, el animal morirá al poco tiempo de nacer.

En animales con un desarrollo cerebral adecuado, pero bajo peso al nacimiento, este desarrollo descompensado es muy evidente (individuos que nacen con el cuerpo muy pequeño pero con la cabeza de tamaño prácticamente normal). Además, esta priorización puede comprometer el desarrollo y funcionalidad de otros órganos también esenciales; principalmente hígado, intestino, riñones, pulmones y sistema inmunitario, por lo que, en estos individuos, la morbilidad y mortalidad posnatales aumenta debido a alteraciones metabólicas, gastrointestinales y del sistema inmunitario.



Granja Cerromonte Avila, España



Granja Cerromonte Avila, España



Granja Cerromonte Avila, España

### Desarrollo del hígado

En primer lugar, un adecuado desarrollo del hígado garantiza reservas de glucógeno y una mayor actividad de enzimas neoglucogénicas que facilitan la transición de un aporte nutricional continuo a través de la placenta al aporte discontinuo a través de la absorción de leche por el intestino, después del nacimiento. Alteraciones en el desarrollo del hígado interfieren así en el metabolismo de la glucosa, pero también en el de aminoácidos, proteínas, lípidos, vitaminas y minerales.

### Desarrollo gastrointestinal

Por otro lado, la salud del neonato depende en gran medida de un adecuado desarrollo gastrointestinal. En primer lugar, para posibilitar una correcta absorción y utilización de alimentos. Sin embargo, los individuos con bajo peso al nacimiento suelen verse afectados por alteraciones en el desarrollo, la morfología y la función del intestino; como consecuencia existe una mayor incidencia de intolerancias alimentarias y enfermedades digestivas. En segundo lugar, un desarrollo gastrointestinal apropiado es indispensable para una adecuada transmisión de anticuerpos a través del calostro durante las primeras horas de vida; alteraciones en la permeabilidad intestinal inicial a los anticuerpos en la fase calostrada se relacionan con alteraciones inmunitarias y aumento en la susceptibilidad a todo tipo de infecciones.

Alteraciones en la función inmunitaria unidas a un deficiente desarrollo del sistema respiratorio, dan lugar a un incremento en la incidencia de enfermedades respiratorias.

### Consecuencias

Como consecuencia, un alto número de neonatos de bajo peso mueren en los días posteriores al parto y los individuos supervivientes ven afectado su desarrollo y estado de salud, ya que continúan siendo más susceptibles durante toda su vida.

En individuos adultos, además de alteraciones en el estado de salud y enfermedad, tienen alteraciones en el desarrollo posnatal y en las características productivas (engorde, características de la canal, calidad de la carne, producción y calidad de leche y rendimientos reproductivos).

La mayoría de los estudios sobre programación prenatal en pequeños rumiantes se han realizado en madres con subnutrición durante la gestación. Los individuos con bajo peso al nacimiento por malnutrición materna tienen menor peso de canal, mayor contenido de grasa subcutánea y visceral y canales con mayor engrasamiento (Ford *et al.*, 2007; Greenwood y Thompson, 2007) y, en el caso de hembras lecheras, una menor producción de leche (Paten *et al.*, 2013). La disminución del aporte de oxígeno por hipoxia hipóbárica materna (en altitudes superiores a los 3.500 metros sobre el nivel del mar) también es una causa importante de alteraciones en el desarrollo prenatal, ya que afecta a aproximadamente 25 millones de ganaderos con pequeños rebaños que viven en los altiplanos. Los corderos y cabritos presentan una mayor incidencia de retrasos en el crecimiento intrauterino y, con ello, un menor peso al nacimiento y alteraciones en el crecimiento posnatal (Parraguez *et al.*, 2004, 2005). Además, estas alteraciones se acentúan en los animales recién llegados a situaciones de gran altitud (Parraguez *et al.*, 2004, 2006), lo

que constituye un grave impedimento para la mejora genética mediante la introducción de animales seleccionados provenientes de tierras de menor altitud (son animales que no se adaptan).

Las deficiencias en el aporte de nutrientes y oxígeno pueden ser también de origen placentario; es decir, causadas por alteraciones en el desarrollo y la funcionalidad placentaria (Morrison, 2008). En pequeños rumiantes, la principal causa de alteraciones en el desarrollo de la placenta se han relacionado con la presencia de gestaciones gemelares (partos dobles y triples); la "rivalidad" entre

fetos por el espacio necesario en el útero para desarrollar una buena placentación y por los nutrientes aportados por la madre compromete el medio ambiente uterino y, con ello, da lugar a deficiencias en el desarrollo placentario y fetal con consecuencias en el periodo posnatal similares a las descritas en el caso de malnutrición o hipoxia maternas (Freetly y Leymaster 2004; Gootwine *et al.* 2007; Gardner *et al.* 2007; Rumball *et al.* 2008; Van der Linden *et al.* 2014). ●

Bibliografía disponible en [www.albeitar.grupoasis.com/bibliografias/epigenetica219.docx](http://www.albeitar.grupoasis.com/bibliografias/epigenetica219.docx)

## Conclusión

Las deficiencias en el aporte de nutrientes y oxígeno durante la gestación (específicamente en el periodo prenatal) dan como resultado modificaciones epigenéticas en algunos genes, que se verán reflejadas en problemas en producción animal. Estos cambios pueden llegar a persistir en la vida posnatal de la descendencia e incluso pueden ser trasladados a la siguiente generación. Los estudios sugieren que los periodos de desarrollo temprano del feto y las etapas tempranas del neonato son extremadamente sensibles a estas señales ambientales, que tienen consecuencias que se reflejan en las tasas de crecimiento posnatal, la salud y los rendimientos productivos.