



Forxando o seu futuro: nutrición e epixenética

Neste artigo céntrome no concepto de epixenética e reflexiono sobre a importancia dos seus efectos debido ao potencial de incrementar a produtividade do gando a través da nutrición en etapas críticas do seu desenvolvemento.

Fernando Soberon, PhD
Trouw Nutrition USA

A interacción que existe entre o potencial xenético dun individuo e o medio ambiente no que se desenvolve foi recoñecida por xenetistas durante varias décadas. Con todo, a magnitude da devandita interacción, así como os mecanismos biolóxicos que a controlan, xeraron

recentemente un grande interese na comunidade científica.

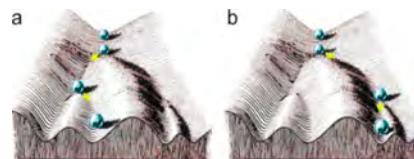
En 1940, o investigador Conrad Hal Waddington definiu este efecto como epixenética, palabra que provén do grego e significa literalmente “por riba (epi) do xenoma”. C. H. Waddington describiu a epixenética da seguinte maneira: “Se un animal é sometido a un estrés ambiental e desenvolve unha resposta útil contra o devandito estrés, esa resposta (metabólica) pode persistir aínda cando o estrés terminou. Isto pode permitir que a resposta (metabólica) sexa permanente, independentemente do ambiente.”, *Evolution* 7 (1953).

Que é a epixenética? Ou a programación metabólica? Ou a pegada?

Fenotipo - Xenotipo - Ambiente

Programación metabólica

- Describe acontecementos na vida temperá, que teñen un impacto nos resultados fisiolóxicos posteriores
- A distinción entre a programación metabólica e o sinal metabólico segue a ser confusa
- A programación metabólica é un proceso dinámico cuxos efectos dependen dunha xanela crítica de tempo
- Os fenotipos observados como consecuencia destes efectos poden ser mecanisticamente explicables a través de mecanismos epixenéticos



Epixenética

- Termo historicamente atribuído a Conrad Hal Waddington (1940)
- Os mesmos xenes herdados xeran diferenzas fenotípicas que se deben a diferenzas na secuencia de nucleótidos
- Débense a cambios na cromatina (proteínas asociadas co ADN) ou outros factores que afectan á expresión xénica
- Variable, estable e a miúdo reversible

Como funciona?

- Control de diferenciación durante o desenvolvemento
- Epixenotipos poden persistir a través da mitose
- Afiña os niveis de expresión de xenes
- Mantén a integridade do xenoma
- Protéxenos dos efectos daniños dos transposóns (mutacións)
- Permiútenos responder a cambios nas condicións ambientais:
 - Variación epixenética pode seleccionarse
 - Unha alternativa á mutación e á selección xenética
 - Epixenotipos poden ser transmitidos á seguinte xeración (estable a través da meiose)

A epixenética controla diferentes fenotipos:

1. Niveis de expresión xénica
2. O desenvolvemento normal
3. Durante estados de enfermidade
4. A resposta ao medio ambiente (incluída a nutrición)

**Resposta ao estrés**

- A epixenética aféctalle a resposta ao estrés e é modificada polo comportamento materno (Weaver *et al.*, 2004).
- Problemas de comportamento poden causar efectos para sempre nos recentemente nados a través de cambios epixenéticos.
- Cando as crías son lambidas e limpadas con maior frecuencia pola súa nai, teñen maior estado de metilación do primeiro exón da rexión promotora dos receptores de glicocorticoides.
- Cando son adultas, as ratas criadas por nais máis atentas expresan unha maior tolerancia a eventos que xeran estrés.

Desde que Waddington describiu este efecto ata a data, a ciencia da epixenética tivo un crecemento exponencial, xa que ten implicacións na saúde, no desenvolvemento e na produción de todas as especies, incluíndo os humanos.

► UN DOS ASPECTOS MÁIS INTERESANTES DA EPIXENÉTICA É O SEU POTENCIAL DE MANTER O CAMBIO NA EXPRESIÓN DOS XENES MESMO DESPOIS DE QUE O EFECTO AMBIENTAL DESAPARECESE

Un dos aspectos máis interesantes da epixenética é o seu potencial de manter o cambio na expresión dos xenes mesmo despois de que o efecto ambiental desaparecese. Algúns cambios epixenéticos poden mesmo serlles transmitidos á proxeñe.

Factores epixenéticos foron ligados coa regulación homeostática, como no caso de xestación, hibernación e a inanición. Durante estes tempos de estrés metabólico, a metilación e de-acetilación de histonas cambian a expresión de xenes relacionados coa utilización de glicosa.

En 2004, Weaver *et al.* estudaron o efecto que a atención materna ten

na metilación de histonas nas ratas. Neste experimento clasificou como ratas que eran “boas nais” aquelas que lambían máis as súas crías e “malas nais” aquelas que non lles prestaban tanta atención. Para evitar o efecto xenético, ao momento do parto revolveu as camadas para que cada nai alimentase crías de distintas camadas. O que observaron é que as ratas criadas por boas nais tiñan máis metilación en certos xenes, o cal cambiou a súa resposta a situacións de estrés cando eran adultos. As ratas criadas por boas nais estresábanse menos ante estímulos similares. ►►

ALMA PRO

¡SALUD A SIMPLE VISTA!

- Flexibilidad = alimentación sin horario
- Manejo sencillo: por medio de pantalla táctil, smartphone o ordenador
- Terneros sanos = más ganancia

Vuestro contacto en España:
Comercial Boimil ·
Pablo Facorro · 699 937 763 ·
urbanonline.es

Urban
ALMA PRO

TÉCNICA DE ALIMENTACIÓN especial para terneros

En humanos, o estudo da epixenética revelou unha correlación entre a nutrición de nais xestantes e a saúde dos seus fillos. Durante a segunda guerra mundial, os alemáns impuxeron unha restrición de alimentos moi severa en Holanda. Esta restrición de alimentos permitiu o estudo dos efectos de inanición en mulleres embarazadas. Aquelas persoas que se atopaban no útero durante o primeiro e o segundo trimestre do embarazo durante esta etapa de restrición foron tres veces máis susceptibles a enfermidades coronarias e son máis susceptibles á obesidade e a problemas de coagulación que o resto da poboación holandesa. Estas enfermidades manifestáronse en adultos entre 48 e 53 anos despois do estrés que afectou ao seu epixenoma.



Dentro dunha colmea de abellas...

- A raíña e as obreiras comparten o seu xenoma (clons xenéticos).
- Durante a etapa de larva, a raíña é alimentada con xelea real e 10 veces máis que as obreiras:
 - crecemento acelerado (200 mg vs. 100 mg)
 - maior lonxevidade (20x-2 a 3 anos)
 - maduración dos órganos reprodutores.

Para entender mellor o efecto que a nutrición e a epixenética poden ter no desenvolvemento futuro, exploremos un dos exemplos drásticos que foi ben comprendido. Dentro dun panal de abellas, todas as abellas da colonia comparten o seu material xenético; elas son para fins prácticos xemelgas idénticas. Cando é tempo de expandir a colmea, seleccionan unha larva e danlle para comer a xelea real e danlle 10 veces máis do que lles ofrecen para comer ás demais larvas. Polo simple feito de ser alimentada con xelea real (a mellor comida) en gran cantidade durante unha etapa crítica de desenvolvemento, permite que esta larva creza

máis rápido e que sexa máis grande que todas as demais abellas. Así mesmo, terá unha vida 20 veces máis longa e é a única que madurará o seu sistema reprodutivo e poderá poñer ata 2.000 ovos por día. Os cambios xerados no epixenoma da abella reina están agora ben entendidos e trátase de modificacións nas histonas que permiten a expresión permanente de certos xenes.

En mamíferos de interese agropecuario, os efectos da epixenética xeran grande interese debido ao potencial de incrementar a produtividade dos devanditos animais a través da nutrición en etapas críticas de desenvolvemento. En porcinos, Bartol *et al.* (2008) describiron o sistema lactocrino, o cal se refire ao transporte de ingredientes bioloxicamente activos presentes no calostro da porca aos leitóns recentemente nados. A teoría do sistema lactocrino foi ligada aos efectos da relaxina presente no leite da porca co desenvolvemento do útero na leitona (Bartol *et al.*, 2008). A cantidade e a calidade do calostro tamén foron ligadas co mellor desenvolvemento gastrointestinal (Thivend *et al.*, 1980), coa síntese de proteína no xexún (Burrin *et al.*, 1992; 1995) e coa síntese de músculo esquelético (Burrin *et al.*, 1995).

En bovinos, o calostro foille tradicionalmente dado ao becerro para a transferencia de inmunoglobulinas para axudarlle ao seu inmaturo sistema inmunolóxico. Así e todo, os beneficios da alimentación con calostro ás beceras superan o que se pode atribuír exclusivamente á transferencia de inmunoglobulinas. Os efectos positivos a longo prazo inclúen maior ganancia diaria de peso aos 180 días (Robison *et al.*, 1988), aumento da produción de leite e a produción de graxa durante a primeira lactación (DeNise *et al.*, 1989; Faber *et al.*, 2005), redución no tempo ao primeiro parto (Waltner-Toews *et al.*, 1986), aumento na ganancia de peso diaria predesteta (Osorio e Drackley, 2005; Soberon e Van Amburgh, 2011), aumento na eficacia da alimentación (Jones *et al.*, 2004) e aumento no consumo de alimento posdesteta (Soberon e Van Amburgh, 2011). ►►

► PARA APROVEITARSE DESTE MECANISMO BIOLÓXICO, É IMPORTANTE ACTUAR NO TEMPO ADECUADO

Como podemos influenciar positivamente as especies de interese pecuario?

A teoría lactocrina

Describe o efecto de factores presentes no calostro no desenvolvemento epixenético de órganos específicos ou de funcións fisiolóxicas.

As leitonas que consomen calostro materno durante os primeiros tres días de vida teñen unha mellor eficiencia reprodutiva, se o comparamos coas que reciben substituto de leite (Bartol *et al.*).

A relaxina é unha hormona presente no calostro, que ten receptores específicos no cérvix e no útero. Estimula a proliferación e a diferenciación de receptores de estróxeno.

Efectos da falta de calostro no gando leiteiro

Becerras leiteiras:

- Ganancias de peso diario reducidas por 180 días (J. Dairy Sci., 1988, 71: 1283)
- Redución na produción de leite e graxa durante a primeira lactación (J. Dairy Sci., 1989, 72:552)
- Atraso na data ao primeiro parto (Can Vet J., 1986, 50:314)

	Control	Enriquecida	Valor P
Peso ao nacer, kg	39,2	39,7	0,90
Peso á desteta, kg	61,0	83,2	< 0,01
Ganancia media diaria, kg	0,39	0,82	< 0,01
Consumo de substituto, kg	0,6	1,3	< 0,01

	Control	Enriquecida	Valor P
Páncreas, g	32,90	29,47	0,61
Páncreas, % de peso vivo	0,06	0,04	0,11
Fígado, % de peso vivo	1,35	2,35	< 0,01
Ril, g	183,60	319,72	0,02
Ril, % de peso vivo	0,30	0,38	0,09
Glándula mamaria, g	75,48	337,58	< 0,01
Parénquima mamario, g	1,10	6,48	< 0,01
Parénquima mamario, % de peso vivo	0,002	0,008	< 0,01

Grupo	HH	HL	LH	LL
N	34	38	26	27
Concentración de IgG mg/dl	2.746 ^a	2.480 ^b	1.466 ^c	1.417 ^c
Peso á desteta, kg	78,19 ^a	63,49 ^b	72,15 ^c	62,45 ^b
Altura da cadeira á desteta, cm	94,5 ^a	89,9 ^b	93,0 ^a	90,9 ^b
Ganancia de crecemento diaria á desteta, kg	0,77 ^a	0,41 ^b	0,68 ^c	0,41 ^b
Ganancia de crecemento diaria aos 80 días, kg	0,77 ^a	0,59 ^b	0,63 ^c	0,54 ^c
Consumo total de SL, kg MS	44,4 ^a	20,5 ^b	40,9 ^b	20 ^b
Consumo de iniciador antes da desteta, kg	2,5 ^a	12,0 ^b	2,1 ^a	9,7 ^b
Consumo posdesteta, kg/d	2,9 ^{ab}	2,9 ^a	2,6 ^c	2,7 ^{bc}

Soberon e Amburgh, Abstract ADSA, 2011

¹A primeira letra desta fila fai referencia á cantidade de calostro; a segunda, á cantidade de leite predesteta; H = alto, L = baixo

Estudo	Resposta de leite, kg
Foldager e Krohn, 1991	1.405 ^s
Bar-Peled <i>et al.</i> , 1998	453 ^t
Foldager <i>et al.</i> , 1997	519 ^t
Ballard <i>et al.</i> , 2005 (@ 200 DIM)	700 ^s
Shamay <i>et al.</i> , 2005 (proteína posdesteta)	981 ^s
Davis-Rincker <i>et al.</i> , 2011	416 ^{ns}
Drackley <i>et al.</i> , 2007	835 ^s
Raith-Knight <i>et al.</i> , 2009	718 ^{ns}
Terre <i>et al.</i> , 2009	624 ^{ns}
Morrison <i>et al.</i> , 2009 (crecemento de becerros sen diferenza)	0 ^{ns}
Moallem <i>et al.</i> , 2010 (proteína posdesteta)	732 ^s
Soberon <i>et al.</i> , 2012	552 ^s

Soberon e Van Amburgh, 2013

¹A resposta do leite alude á diferenza en produción durante a 1.ª lactación de animais que recibiron maior cantidade de leite antes da desteta comparado con control.

Becerras Brown Swiss foron alimentadas con 2 L ou 4 L de calostro durante a primeira comida

	2 L	4 L
n	37	31
Ganancia diaria, kg/d	0,82 ^a	1,00 ^b
Idade á concepción, meses	14,0	13,5
Sobrevivencia á 2.ª lactación	75,7	87,1
Produción de leite en 2 lact., kg	16.015	17.042
		1.027 kg

Faber *et al.*, 2005

► A EPIXENÉTICA PROPORCIONÁLLES AOS PRODUTORES LEITEIROS UNHA FERRAMENTA NATURAL PARA INCREMENTAR A PRODUTIVIDADE DO GANDO

As xanelas de oportunidade para influír positivamente no epixenoma do gando leiteiro comprenden a administración de calostro durante o primeiro día de vida, pero non remata con iso. Nun estudo retrospectivo que avaliou o efecto de eventos ocorridos durante os primeiros meses de vida na produción de leite durante a primeira lactación de máis de 1.200 xovencas, a ganancia de peso diaria antes da desteta revelou unha asociación positiva moi significativa; por cada quilo adicional de ganancia diaria de peso as xovencas produciron 888 kg máis de leite durante a primeira lactación (Soberon *et al.*, 2013). Os resultados desta avaliación mostraron que o 22 % da variación na produción leiteira durante a primeira lactación pode ser explicada coa nutrición durante os primeiros dous meses de vida. Isto implica que a nutrición antes da desteta ten entre 4 e 8 veces máis efecto na produción láctea que a selección xenética grazas ao efecto que a nutrición ten na epixenética do animal.

Nutreco comprende a importancia que ten o desenvolvemento temperán na produción futura dos nosos animais e é por iso que desenvolveu LifeStart, un concepto que integra o coñecemento científico sobre o tema do desenvolvemento temperán con aplicacións prácticas no estable. O obxectivo de LifeStart é maximizar o potencial produtivo dos animais a través do manexo e da alimentación durante os primeiros dous meses de vida. Con manexo apropiado e administración de suficiente calostro e alimento líquido, o potencial de produción dunha xovenca pode aumentar entre 1.360 a 1.800 kg de leite por lactación. Con todo, para cultivar adecuadamente estes beneficios, as xovencas deben ser alimentadas apropiadamente durante todo o seu desenvolvemento.

En conclusión, a epixenética proporcionalles aos produtores leiteiros unha ferramenta natural para incrementar a produtividade do gando. Para poder aproveitarse deste mecanismo biolóxico, é importante ac-

tuar no tempo adecuado. As primeiras horas e semanas de vida dunha becerra son cruciais para poder influenciar o seu potencial produtivo para sempre. O calostro é unha fonte importante de inmunoglobulinas que lles proporciona ás beceras con moita inmunidade pasiva, a cal é necesaria, pero máis aló diso contén moitos factores de crecemento que teñen o potencial de influír positivamente o potencial produtivo do animal durante toda a súa vida. O consumo de nutrientes contidos no leite ou no substituto lácteo ten un efecto positivo sobre o potencial produtivo do gando leiteiro. Non hai mecanismos compensatorios para estes efectos. Se a xanela de oportunidade se perde, perdéronse as posibilidades para optimizar a súa produción. ■

Máis información: www.lifstartscience.com