



## Forjando su futuro: nutrición y epigenética

En este artículo me centro en el concepto de epigenética y reflexiono sobre la importancia de sus efectos debido al potencial de incrementar la productividad del ganado a través de la nutrición en etapas críticas de su desarrollo.

**Fernando Soberon, PhD**  
Trouw Nutrition USA

La interacción que existe entre el potencial genético de un individuo y el medio ambiente en el que se desarrolla ha sido reconocida por genetistas durante varias décadas. Sin embargo, la magnitud de dicha interacción, así como los

mecanismos biológicos que la controlan, han generado recientemente un gran interés en la comunidad científica.

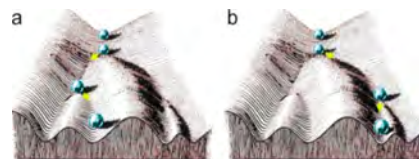
En 1940, el investigador Conrad Hal Waddington definió este efecto como epigenética, palabra que proviene del griego y significa literalmente “por encima (epi) del genoma”. C. H. Waddington describió la epigenética de la siguiente manera: “Si un animal es sometido a un estrés ambiental y desarrolla una respuesta útil contra dicho estrés, esa respuesta (metabólica) puede persistir aun cuando el estrés ha terminado. Esto puede permitir que la respuesta (me-

### ¿Qué es la epigenética? ¿O la programación metabólica? ¿O la impronta?

#### Fenotipo - Genotipo - Ambiente

##### Programación metabólica

- Describe acontecimientos en la vida temprana, que tienen un impacto en los resultados fisiológicos posteriores
- La distinción entre la programación metabólica y la impronta metabólica sigue siendo confusa
- La programación metabólica es un proceso dinámico cuyos efectos dependen de una ventana crítica de tiempo
- Los fenotipos observados como consecuencia de estos efectos pueden ser mecanísticamente explicables a través de mecanismos epigenéticos



##### Epigenética

- Término históricamente atribuido a Conrad Hal Waddington (1940)
- Los mismos genes heredados generan diferencias fenotípicas que se deben a diferencias en la secuencia de nucleótidos
- Se deben a cambios en la cromatina (proteínas asociadas con el ADN) o a otros factores que afectan a la expresión génica
- Variable, estable y, a menudo, reversible

##### ¿Cómo funciona?

- Control de diferenciación durante el desarrollo
- Epigenotipos pueden persistir a través de la mitosis
- Afina los niveles de expresión de genes
- Mantiene la integridad del genoma
- Nos protege de los efectos dañinos de los transposones (mutaciones)
- Nos permite responder a cambios en las condiciones ambientales:
  - Variación epigenética puede seleccionarse
  - Una alternativa a la mutación y a la selección genética
  - Epigenotipos pueden ser transmitidos a la siguiente generación (estable a través de la meiosis)

La epigenética controla diferentes fenotipos:

1. Niveles de expresión génica
2. El desarrollo normal
3. Durante estados de enfermedad
4. La respuesta al medio ambiente (incluida la nutrición)



### Respuesta al estrés

- La epigenética afecta la respuesta al estrés y es modificada por el comportamiento materno (Weaver *et al.*, 2004).
- Problemas de comportamiento pueden causar efectos de por vida en los recién nacidos a través de cambios epigenéticos.
- Cuando las crías son lamidas y limpiadas con mayor frecuencia por su madre, tienen mayor estado de metilación del primer exón de la región promotora de los receptores de glucocorticoides.
- Cuando son adultas, las ratas criadas por madres más atentas expresan una mayor tolerancia a eventos que generan estrés.

tabólica) sea permanente, independientemente del ambiente.”, *Evolution* 7 (1953). Desde que Waddington describió este efecto hasta la fecha, la ciencia de la epigenética ha tenido un crecimiento exponencial, ya que tiene implicaciones en la salud,

► UNO DE LOS ASPECTOS MÁS INTERESANTES DE LA EPIGENÉTICA ES SU POTENCIAL DE MANTENER EL CAMBIO EN LA EXPRESIÓN DE LOS GENES INCLUSO DESPUÉS DE QUE EL EFECTO AMBIENTAL HAYA DESAPARECIDO

en el desarrollo y en la producción de todas las especies, incluyendo los humanos.

Uno de los aspectos más interesantes de este concepto es su potencial de mantener el cambio en la expresión de los genes incluso después de que el efecto ambiental haya desaparecido. Algunos cambios epigenéticos pueden incluso ser transmitidos a la progenie.

Factores epigenéticos han sido ligados con la regulación homeostática, como en el caso de gestación, hibernación y la inanición. Durante estos tiempos de estrés metabólico, la metilación y de-acetilación de histonas cambian la expresión de genes relacionados con la utilización de glucosa.

En 2004, Weaver *et al.* estudiaron el efecto que la atención materna tiene en la metilación de histonas en las ratas. En este experimento clasificó como ratas que eran “buenas madres” a aquellas que lamían más a sus crías y “malas madres” aquellas que no les prestaban tanta atención. Para evitar el efecto genético, al momento del parto revolvió las camadas para que cada madre alimentara crías de distintas camadas. Lo que observaron fue que las ratas criadas por buenas madres tenían más metilación en ciertos genes, lo cual cambió su respuesta a situaciones de estrés cuando eran adultos. Las criadas por buenas madres se estresaban 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](http://urbanonline.es)



TÉCNICA DE  
ALIMENTACIÓN  
especial  
para terneros

En humanos, el estudio de la epigenética ha revelado una correlación entre la nutrición de madres gestantes y la salud de sus hijos. Durante la segunda guerra mundial, los alemanes impusieron una restricción de alimentos muy severa en Holanda. Esta restricción ha permitido el estudio de los efectos de inanición en mujeres embarazadas. Aquellas personas que se encontraban en útero durante el primer y el segundo trimestre del embarazo durante esta etapa de restricción han sido tres veces más susceptibles a enfermedades coronarias y son más susceptibles a obesidad y a problemas de coagulación que el resto de la población holandesa. Estas enfermedades se manifestaron en adultos entre 48 y 53 años después del estrés que afectó a su epigenoma.



**Dentro de una colmena de abejas...**

- La reina y las obreras comparten su genoma (clones genéticos).
- Durante la etapa de larva, la reina es alimentada con jalea real y 10 veces más que las obreras:
  - crecimiento acelerado (200 mg vs. 100 mg)
  - mayor longevidad (20x-2 a 3 años)
  - maduración de los órganos reproductores.

Para entender mejor el efecto que la nutrición y la epigenética pueden tener en el desarrollo futuro, exploremos uno de los ejemplos drásticos que ha sido bien comprendido. Dentro de un panal de abejas, todas las de la colonia comparten su material genético; ellas son para fines prácticos gemelas idénticas. Cuando es tiempo de expandir la colmena, seleccionan a una larva y le dan de comer la jalea real, y le dan 10 veces más de lo que les ofrecen a las demás. El simple hecho de ser alimentada con jalea real (la mejor comida) en gran cantidad permite que esta larva crezca más rápido y que

sea más grande que todas las demás abejas. Así mismo, tendrá una vida 20 veces más larga y es la única que madurará su sistema reproductivo y podrá poner hasta 2.000 huevos por día. Los cambios generados en el epigenoma de la abeja reina están ahora bien entendidos y se trata de modificaciones en las histonas que permiten la expresión permanente de ciertos genes.

En mamíferos de interés agropecuario, los efectos de la epigenética generan gran interés debido al potencial de incrementar la productividad de dichos animales a través de la nutrición en etapas críticas de desarrollo. En porcinos, Bartol *et al.* (2008) describieron el sistema lactocrino, el cual se refiere al transporte de ingredientes biológicamente activos presentes en el calostro de la cerda a los lechones recién nacidos. La teoría del sistema lactocrino fue ligada a los efectos de la relaxina presente en la leche de la cerda con el desarrollo del útero en la lechona (Bartol *et al.*, 2008). La cantidad y calidad de calostro también han sido ligadas con el mejor desarrollo gastrointestinal (Thivend *et al.*, 1980), con la síntesis de proteína en el yeyuno (Burrin *et al.*, 1992; 1995) y con la síntesis de músculo esquelético (Burrin *et al.*, 1995).

En bovinos, el calostro ha sido tradicionalmente dado al becerro para la transferencia de inmunoglobulinas con el fin de ayudar a su inmaduro sistema inmunitario. Sin embargo, los beneficios de la alimentación con calostro a las becerras superan lo que se puede atribuir exclusivamente a la transferencia de inmunoglobulinas. Los efectos positivos a largo plazo incluyen mayor ganancia diaria de peso a los 180 días (Robison *et al.*, 1988), aumento de la producción de leche y producción de grasa durante la primera lactancia (DeNise *et al.*, 1989; Faber *et al.*, 2005), reducción en el tiempo al primer parto (Waltner-Toews *et al.*, 1986), aumento en la ganancia de peso diaria predestete (Osorio y Drackley, 2005; Soberon y Van Amburgh, 2011), aumento en la eficacia de la alimentación (Jones *et al.*, 2004) y aumento en el consumo de alimento posdestete (Soberon y Van Amburgh, 2011). ▶▶

▶ PARA APROVECHARSE DE ESTE MECANISMO BIOLÓGICO, ES IMPORTANTE ACTUAR EN EL TIEMPO ADECUADO

**¿Cómo podemos influenciar positivamente a las especies de interés pecuario?**

**La teoría lactocrina**

Describe el efecto de factores presentes en el calostro en el desarrollo epigenético de órganos específicos o de funciones fisiológicas.

Las lechonas que consumen calostro materno durante los primeros tres días de vida tienen una mejor eficiencia reproductiva, si lo comparamos con las que reciben sustituto de leche (Bartol *et al.*).

La relaxina es una hormona presente en el calostro, que tiene receptores específicos en el cérvix y en el útero. Estimula la proliferación y la diferenciación de receptores de estrógeno.

**Efectos de la falta de calostro en ganado lechero**

Becerras lecheras:

- Ganancias de peso diario reducidas por 180 días (J. Dairy Sci., 1988, 71: 1283)
- Reducción en la producción de leche y grasa durante la primera lactancia (J. Dairy Sci., 1989, 72:552)
- Retraso en la fecha al primer parto (Can Vet J., 1986, 50:314)

|                           | Control | Enriquecida | Valor P |
|---------------------------|---------|-------------|---------|
| Peso al nacer, kg         | 39,2    | 39,7        | 0,90    |
| Peso al destete, kg       | 61,0    | 83,2        | < 0,01  |
| Ganancia media diaria, kg | 0,39    | 0,82        | < 0,01  |
| Consumo de sustituto, 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    |
| Hígado, kg                         | 1,35    | 2,35        | < 0,01  |
| Riñón, g                           | 183,60  | 319,72      | 0,02    |
| Riñón, % 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 <sup>1</sup>                               | HH                 | HL                 | LH                 | LL                 |
|--------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| N                                                | 34                 | 38                 | 26                 | 27                 |
| Concentración de IgG, mg/dl                      | 2.746 <sup>a</sup> | 2.480 <sup>b</sup> | 1.466 <sup>c</sup> | 1.417 <sup>c</sup> |
| Peso al destete, kg                              | 78,19 <sup>a</sup> | 63,49 <sup>b</sup> | 72,15 <sup>c</sup> | 62,45 <sup>b</sup> |
| Altura de la cadera al destete, cm               | 94,5 <sup>a</sup>  | 89,9 <sup>b</sup>  | 93,0 <sup>a</sup>  | 90,9 <sup>b</sup>  |
| Ganancia de crecimiento diaria al destete, kg    | 0,77 <sup>a</sup>  | 0,41 <sup>b</sup>  | 0,68 <sup>c</sup>  | 0,41 <sup>b</sup>  |
| Ganancia de crecimiento diaria a los 80 días, kg | 0,77 <sup>a</sup>  | 0,59 <sup>b</sup>  | 0,63 <sup>c</sup>  | 0,54 <sup>c</sup>  |
| Consumo total de SL, kg MS                       | 44,4 <sup>a</sup>  | 20,5 <sup>b</sup>  | 40,9 <sup>b</sup>  | 20 <sup>b</sup>    |
| Consumo de iniciador antes del destete, kg       | 2,5 <sup>a</sup>   | 12,0 <sup>b</sup>  | 2,1 <sup>a</sup>   | 9,7 <sup>b</sup>   |
| Consumo posdestete, kg/d                         | 2,9 <sup>ab</sup>  | 2,9 <sup>a</sup>   | 2,6 <sup>c</sup>   | 2,7 <sup>bc</sup>  |

Soberon y Van Amburgh, Abstract ADSA, 2011

<sup>1</sup>La primera letra de esta fila hace referencia a la cantidad de calostro; la segunda, a la cantidad de leche predestete; H = alto, L = bajo

| Estudio                                                                | Respuesta de leche <sup>1</sup> , kg |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Foldager y Krohn, 1991                                                 | 1.405 <sup>s</sup>                   |
| Bar-Peled <i>et al.</i> , 1998                                         | 453 <sup>t</sup>                     |
| Foldager <i>et al.</i> , 1997                                          | 519 <sup>t</sup>                     |
| Ballard <i>et al.</i> , 2005 (@ 200 DIM)                               | 700 <sup>s</sup>                     |
| Shamay <i>et al.</i> , 2005 (proteína posdestete)                      | 981 <sup>s</sup>                     |
| Davis-Rincker <i>et al.</i> , 2011                                     | 416 <sup>ns</sup>                    |
| Drackley <i>et al.</i> , 2007                                          | 835 <sup>s</sup>                     |
| Raith-Knight <i>et al.</i> , 2009                                      | 718 <sup>ns</sup>                    |
| Terre <i>et al.</i> , 2009                                             | 624 <sup>ns</sup>                    |
| Morrison <i>et al.</i> , 2009 (crecimiento de becerros sin diferencia) | 0 <sup>ns</sup>                      |
| Moallem <i>et al.</i> , 2010 (proteína posdestete)                     | 732 <sup>s</sup>                     |
| Soberon <i>et al.</i> , 2012                                           | 552 <sup>s</sup>                     |

Soberon y Van Amburgh, 2013

<sup>1</sup>La respuesta a la leche alude a la diferencia en producción durante la 1.ª lactación de animales que recibieron mayor cantidad de leche antes del destete comparado con control.

#### Becerras Brown Swiss fueron alimentadas con 2 L o 4 L de calostro durante la primera comida

|                                    | 2 L               | 4 L               |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|
| n                                  | 37                | 31                |
| Ganancia diaria, kg/d              | 0,82 <sup>a</sup> | 1,00 <sup>b</sup> |
| Edad de la concepción, meses       | 14,0              | 13,5              |
| Supervivencia a la 2.ª lactancia   | 75,7              | 87,1              |
| Producción de leche en 2 lact., kg | 16.015            | 17.042            |
|                                    |                   | 1.027 kg          |

Faber *et al.*, 2005

#### ► LA EPIGENÉTICA LES PROPORCIONA A LOS PRODUCTORES LECHEROS UNA HERRAMIENTA NATURAL PARA INCREMENTAR LA PRODUCTIVIDAD DEL GANADO

Las ventanas de oportunidad para influir positivamente en el epigenoma del ganado lechero comprenden la administración de calostro durante el primer día de vida, pero no termina con eso. En un estudio retrospectivo que evaluó el efecto de eventos ocurridos durante los primeros meses de vida en la producción de leche durante la primera lactancia de más de 1.200 vaquillas, la ganancia de peso diaria antes del destete reveló una asociación positiva muy significativa; por cada kilo adicional de ganancia diaria de peso las vaquillas produjeron 888 kg más de leche durante la primera lactancia (Soberon *et al.*, 2013). Los resultados de esta evaluación mostraron que el 22 % de la variación en la producción lechera durante la primera lactancia puede ser explicada con la nutrición durante los primeros dos meses de vida. Esto implica que la nutrición antes del destete tiene entre 4 y 8 veces más efecto en la producción láctea que la selección genética gracias

al efecto que la nutrición tiene en la epigenética del animal.

Nutreco comprende la importancia que tiene el desarrollo temprano en la producción futura de nuestros animales y es por eso que ha desarrollado LifeStart, un concepto que integra el conocimiento científico sobre el tema del desarrollo temprano con aplicaciones prácticas en el establo. El objetivo de LifeStart es maximizar el potencial productivo de los animales a través del manejo y de la alimentación durante los primeros dos meses de vida. Con manejo apropiado y administración de suficiente calostro y alimento líquido, el potencial de producción de una vaquilla puede aumentar entre 1.360 a 1.800 kg de leche por lactancia. Sin embargo, para cosechar adecuadamente estos beneficios, las vaquillas deben ser alimentadas de forma apropiada durante todo su desarrollo.

En conclusión, la epigenética les proporciona a los productores lecheros una herramienta natural para in-

crementar la productividad del ganado. Para poder aprovecharse de este mecanismo biológico, es importante actuar en el tiempo adecuado. Las primeras horas y semanas de vida de una becerro son cruciales para poder influenciar su potencial productivo de por vida. El calostro es una fuente importante de inmunoglobulinas que les proporciona a las becerros con mucha inmunidad pasiva, la cual es necesaria, pero más allá de eso contiene muchos factores de crecimiento que tienen la capacidad potencial productivo del animal durante toda su vida. El consumo de nutrientes contenidos en la leche o el sustituto lácteo tienen un efecto positivo sobre el potencial productivo del ganado lechero. No hay mecanismos compensatorios para estos efectos: si la ventana de oportunidad se pierde, se han perdido las posibilidades para optimizar su producción. ■

Más información: [www.lifestartscience.com](http://www.lifestartscience.com)