



Los primeros 1000 días. Epigenética y microbioma intestinal

Académico A. Miguel Larguia

Noviembre 2017

El nuevo escenario en Salud

↓ Mortalidad global 2016 (128.8 millones de nacimientos y 54.7 millones de defunciones).

↓ Mortalidad en < de 5 años (< de 5 millones).

↓ Enfermedades infecciosas (excepto Dengue).

↑ Mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles (39.5 a 72.3 %).

↑ Aumento de mortalidad prematura por ECnoT.

El Genoma propone y el ambiente dispone.

- Ambiente modifica por epigenética la expresión de los genes.
 - Los primeros 1000 días y la ventana de oportunidades.
 - Origen temprano de la enfermedad y de la salud (DOHaD).
-
- El cambio climático.
 - Las migraciones.
 - El terrorismo.





Nutrición



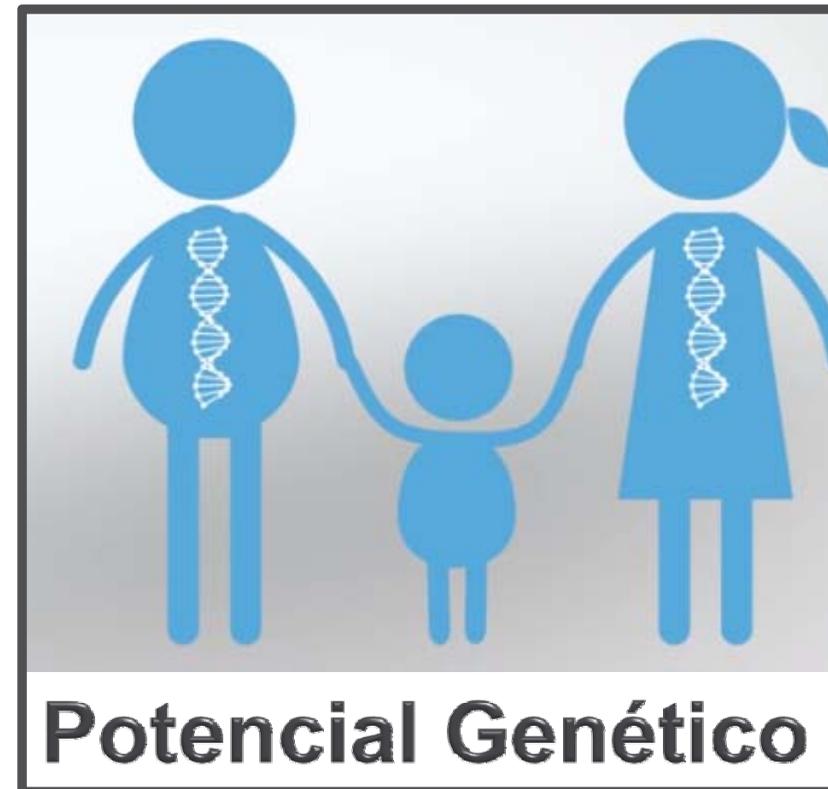
Afecto



Educación



Estimulación



¿Qué son los primeros 1000 días de vida?

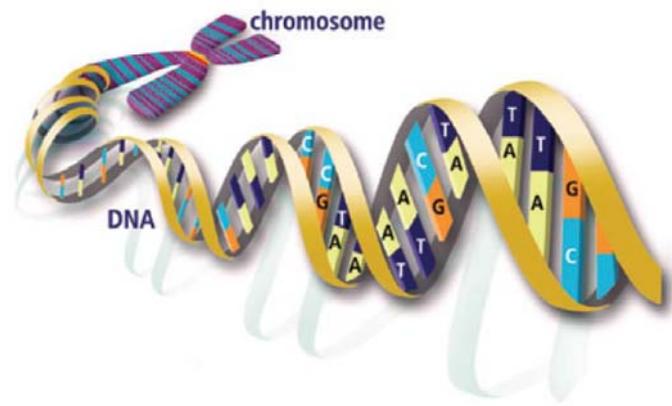
- Período crítico para procesos determinantes del crecimiento y desarrollo de las personas.
- Procesos de replicación, determinación y diferenciación celular.
- Programación metabólica y hormonal
- Fenómenos epigenéticos con impacto en el crecimiento y el desarrollo infantil y en la salud del adulto.
- Con consecuencias transgeneracionales.

Importancia de los primeros 1000 días

- Crecimiento cerebral/ mielinización/ migración y replicación neuronal
- Sinaptogénesis (de 50 a 200.000 millones al año).
- Período de mayor velocidad de crecimiento
- Desarrollo de la conducta
- Apego – Vínculo. Factores emocionales perinatales: estrés, depresión y ansiedad.
- Determinantes sociales : pobreza, educación, violencia
- **200 millones de niños viven bajo condiciones de pobreza**

Epigenética

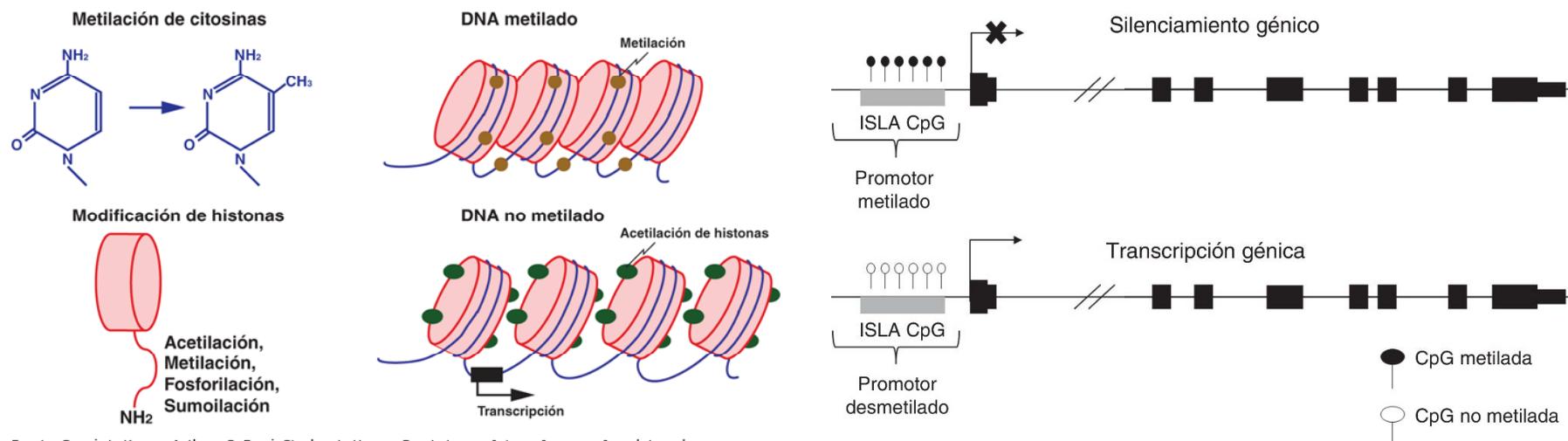
- **La epigenética es el cambio en la expresión de genes sin alteraciones en la secuencia del ADN.**



Nuestra biología está determinada no solo por la especie a la que pertenecemos, a la herencia "genética" recibida, sino también a los cambios que se van produciendo luego de la concepción como consecuencia de la interacción con el medio ambiente (plasticidad). Esto ocurre durante toda la vida, aunque es en los primeros días luego de la concepción en los cuales esta interacción resulta fundamental, realizándose los primeros cambios epigenéticos en el feto en desarrollo.

Metilación del ADN

- La metilación del ADN consiste en la unión de un grupo metilo a un residuo de citosina en la posición del carbono 5 por la acción de las enzimas ADN metiltransferasas (DNMT), produciéndose principalmente en los dinucleótidos citosina-guanina (CpG). **Como consecuencia de la metilación los genes no se transcriben o expresan (ADN → ARN).**

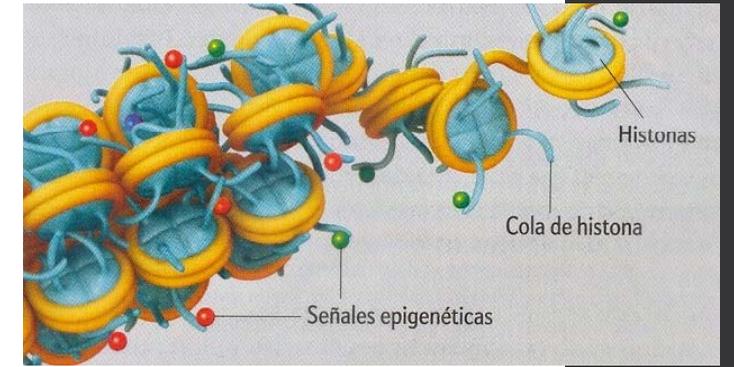


Modificación de histonas

- Las histonas son proteínas que forman parte de los nucleosomas y que contribuyen a la compactación del ADN en el núcleo de las células, conformando una disposición estructural denominada heterocromatina. Al mismo tiempo, ejercen funciones reguladoras de la expresión génica.
- Por ejemplo, la acetilación de los residuos de lisina de las histonas favorece la transcripción de los genes, mientras que la **desacetilación, llevada a cabo por las enzimas histona desacetilasas (HDAC), contribuye a la formación de la heterocromatina y al silenciamiento génico**

Neuroepigenética: metilación del ADN en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Mendioroz Iriarte, 2014

Control de la expresión de genes por ARN no codificantes: micro ARNs (miRNAs)



- **Por gen entendemos "secuencia de ADN necesaria para dar un polipéptido o un ARN funcional".**
- Se cree que existen alrededor de 20.000 genes que dan ARNs codificantes, o sea se traducirán en polipéptidos. Sin embargo, se calcula que alrededor de otros 5.000 genes corresponden para ARNs no codificantes. Dentro de estos hay unos 1.300 que son miRNAs de aproximadamente 22 nucleótidos, de ahí su nombre. Estos miRNAs se aparean por complementaridad con los ARN mensajeros (mRNA) que se traducirán en proteínas.
- **Como consecuencia el mRNA es degradado o se impide la traducción y el resultado es una menor síntesis proteica.**

El segundo genoma

- “Las bacterias nos hacen humanos”.
- 10^{14} bacterias (relación 10 a 1), 140 veces más genes (3.3 millones)
- El ecosistema milenario, dinámico, simbiótico, mutualista y la homeostasis.
- El super organismo y la **disbiosis**.
- Los microbiomas en la salud y la enfermedad.



Enfermedades alérgicas, autoinmunes e inflamatorias.

El diseño adaptativo de la especie humana.

- Parto vaginal.
- Lactancia materna.
- La hipótesis de la higiene.
- El microbioma simbiótico y mutualista.
- Factores ambientales favorables. Alimentación y estilos de vida. Los primeros 1000 días de vida

Amenazas

- Cesárea innecesaria
- Antibióticos: “*Missing microbes is fueling modern plagues*”.
- Sucedáneos de la leche humana

Leche Humana: nada falta, nada sobra

- Tejido vivo con sustancias bioactivas e inmunomoduladoras.
- Transplante de células inmunológicamente activas sin rechazo.
- Incluye stem-cells. Quimerismo.
- Anticuerpos de amplio espectro : IgAS. Linfocitos “Homing”.
- Oligosacáridos 8% de los nutrientes, promoción de colonización (lactobacilus y bifidobacterias). Alimentación de la microbiota. Medio ácido por fermentación.
- Bacterias seleccionadas del intestino materno. Ruta enteromamaria. 10^5 .
- Microbioma mutualista / homeostasis.
- **Prevención de enfermedades alérgicas, inflamatorias y autoinmunes.**

El futuro: cuidemos nuestros microbiomas.

- Antibióticos contra bacterias multiresistentes.
- Bacterias versus bacterias.
- Transplante de materia fecal.



Muchas gracias.

miguel.larguia@funlarguia.org.ar