



Regulación Epigenética de la Producción en Vacas Lecheras

Rich Erdman

Animal and Avian Sciences Department
University of Maryland, College Park 20742
erdman@umd.edu

Traducción:
Ph. D. Juan Alberto Grado Ahuir
Facultad de Zootecnia y Ecología,
Universidad Autónoma de Chihuahua

En el 2001 se reportó la secuencia del genoma humano (International Human Genome Sequencing Consortium). Con este gran acontecimiento se pensó que se podría utilizar esta información para conocer cómo evolucionamos, el porqué de nuestras diferencias y cómo la conformación genética afecta nuestra salud. Sólo ocho años después se completó la secuencia del genoma bovino (Elsik et al., 2009). Este acontecimiento derivó en predicciones de un rápido mejoramiento en la salud y el comportamiento del ganado. Conforme aprendíamos sobre el control de la expresión genética, se hacía evidente que los individuos son más que la suma de los efectos de sus genes (genotipo). Se reconoció que el desempeño animal (fenotipo) es el resultado no sólo de su conformación genética (genotipo), sino que el medio ambiente en que se desarrolla (previo y actual) afecta la expresión de sus genes; lo que se conoce como “epigenética”. En resumen, la epigenética es el estudio de los cambios en expresión genética o fenotipo ocasionados por mecanismos ajenos a la secuencia de ADN. Para explicar esto recordemos que de forma tradicional el fenotipo (P) se expresa como la suma de su genotipo (G) y su medio ambiente (E):

$$P = G + E$$

Con la epigenética, se añade un término a esta ecuación; la interacción entre el genotipo y el medio ambiente (G x E), de modo que ahora:

$$P = G + E + (G \times E)$$

La epigenética implica que el medio ambiente no se refiere sólo a las condiciones actuales de nutrición y manejo, sino que incluye aquellas en las que se desarrolló el individuo, lo que en la vaca lechera abarca lactancias anteriores. Es conocido que el medio ambiente de manejo del hato es un factor muy importante en el comportamiento de las vacas. El “efecto de manejo” explica porqué vacas con un mérito genético similar pueden producir mucha más leche en un hato con buen ambiente de manejo en comparación con hatos con un ambiente de manejo promedio o no adecuado. Pero no sólo el ambiente de la lactancia actual es importante. También el ambiente uterino provisto por la madre de la vaca durante su desarrollo fetal, el ambiente durante la crianza y aún el ambiente durante el periodo seco afectan la siguiente lactancia. Esta es la esencia de la epigenética. El hecho es que no solamente son los genes de la vaca, sino cómo la expresión de esos genes es

cómo la expresión de esos genes es modificada por el medio ambiente de manejo de la vaca.

Epigenética en Humanos

Probablemente el mejor ejemplo de epigenética en humanos sea lo ocurrido en la “Hambruna de Invierno” en Holanda. El “Dutch Famine Birth Control Study” documentó los efectos de la malnutrición en mujeres embarazadas en Holanda durante el invierno de 1944-45. En ese entonces la ocupación Alemana durante la segunda Guerra Mundial trajo un embargo de alimentos en el oeste de Holanda abarcando Amsterdam. Mientras que el consumo de calorías de una mujer en gestación tardía es de cerca de 2,300 kcal por día, en diciembre de 1944 el ciudadano holandés promedio consumía solo 1,000 kcal por día. Para febrero de 1945 el consumo era de sólo 580 kcal. Así, el peso al nacimiento de los bebés se redujo significativamente, especialmente el de los hijos de las mujeres que sufrieron lo peor de la hambruna durante su último trimestre de gestación. Estos bebés tuvieron una menor estatura en la etapa adulta, lo cual se presentó aún en los hijos de estos individuos (nietos de las madres).

Estos individuos tuvieron predisposición a mayores tasas de obesidad, diabetes del adulto y enfermedades del corazón en comparación a los hijos de madres con nutrición adecuada durante la gestación. Este es un ejemplo de regulación epigenética “transgeneracional”. El ambiente nutricional de la madre causó un cambio permanente en la expresión genética del neonato en su vientre (Painter *et al.*, 2008). Ese cambio se conservó en las siguientes generaciones. Los resultados de este estudio fueron tan impactantes que influyeron en la

aprobación de leyes para instituir un programa de suplementación nutricional denominado WIC (Women's, Infant's, and Children's) en los Estados Unidos.



Figura 1. Carta conmemorativa otorgada a comerciantes cuyos establecimientos sirvieron como puntos de distribución de la Cruz Roja durante el programa “Swedish Bread” en el tiempo de la “Hambruna de Invierno” en Holanda

Estos resultados llevaron al concepto de que el ambiente nutricional durante la infancia y adolescencia tiene efectos a largo plazo en la salud. Como ejemplo, la obesidad durante la infancia predispone al individuo a ser obeso una vez adulto. Los adultos obesos son más propensos a la diabetes, hipertensión, enfermedades cardíacas y aún cáncer y otras

enfermedades. Así, el ambiente durante la infancia tiene implicaciones de por vida en la salud y calidad de vida adulta.

Cómo Funciona la Epigenética?

Existen muchos factores que intervienen en la expresión de los genes, con la regulación epigenética, los genes son parcial o completamente apagados, lo que se conoce como “silenciamiento genético”. Esto significa que esos genes no se expresan. El silenciamiento genético ocurre por medio de dos procesos principales: 1) metilación del ADN; 2) modificación de histonas. Durante la metilación la citosina del ácido nucleico es metilada, generándose una forma llamada 5-metilcitosina. El incremento en la metilación de un gen hace que sea menos probable que se exprese, silenciándolo. El proceso de metilación del ADN se ilustra en la Figura 2.

Mientras que la metilación silencia un gen,

la secuencia de ese gen es la misma que fue heredada de los progenitores del individuo. En adición, la metilación es reversible. Un gen apagado puede encenderse de nuevo. Sin embargo, el ADN metilado puede ser transmitido durante la fertilización. Cuando esto ocurre, el “gen apagado” puede transferirse de una generación a la siguiente (epigenética transgeneracional).

Como ejemplo, en las vacas lecheras, los genes que controlan la producción de leche en la glándula mamaria están fuertemente metilados durante el periodo seco (Singh et al., 2012). Obviamente esos genes se encienden de nuevo cuando la vaca empieza a producir leche después de parir en la siguiente lactancia. De hecho, la demetilación del ADN ocurre cuando inicia la lactancia (Singh et al., 2012).

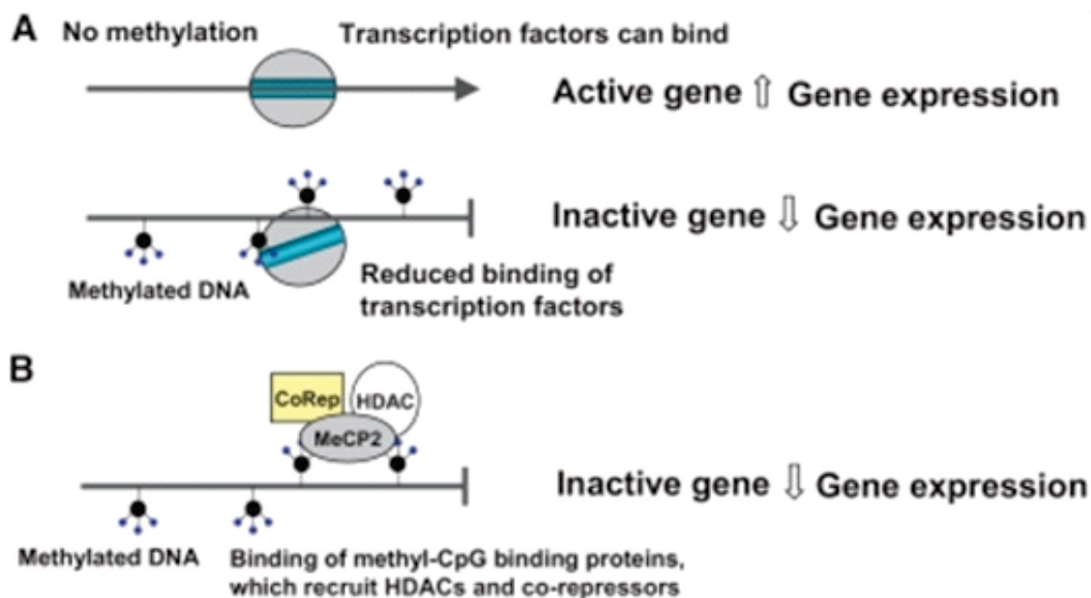


Figura 2. Control epigenético de la expresión genética por metilación del ADN. Cuando la citosina es adyacente a una guanosina en el ácido nucleico en lo que se conoce como sitio CpG, la citosina puede ser metilada. Estos genes son menos probables de expresarse.

La segunda forma de regulación genética epigenética es a través de lo que se denomina modificación de histonas. Para poder entender esto se necesita conocer algo sobre la estructura de los cromosomas, lo cual se ilustra en la Figura 3. Un cromosoma consiste de un par de hebras de ADN que si se estiran podrían medir hasta 3 metros de longitud, lo cual es demasiado como para que quepan dentro de una célula. El ADN está enredado alrededor de un complejo de ocho proteínas (histonas) denominado nucleosoma. Este rollo condensa y empaqueta el ADN en lo que se conoce como cromatina, la estructura más familiar de un cromosoma y la forma en

que el ADN se encuentra en el núcleo de las células (Figura 3).

Así, una molécula de ADN que mide 3 metros es condensada en un cromosoma de sólo 0.0000001 metros de longitud. Además, lo apretado del rollo de ADN alrededor de los nucleosomas tiene un efecto sobre la expresión genética (Figura 3). Los genes que se encuentran en una cromatina abierta presentan un mayor acceso físico a la maquinaria celular de expresión genética y es más probable que estén “encendidos”. Esta característica es también reversible, y al igual que la metilación del ADN se cree que se puede transmitir de una generación a la siguiente.

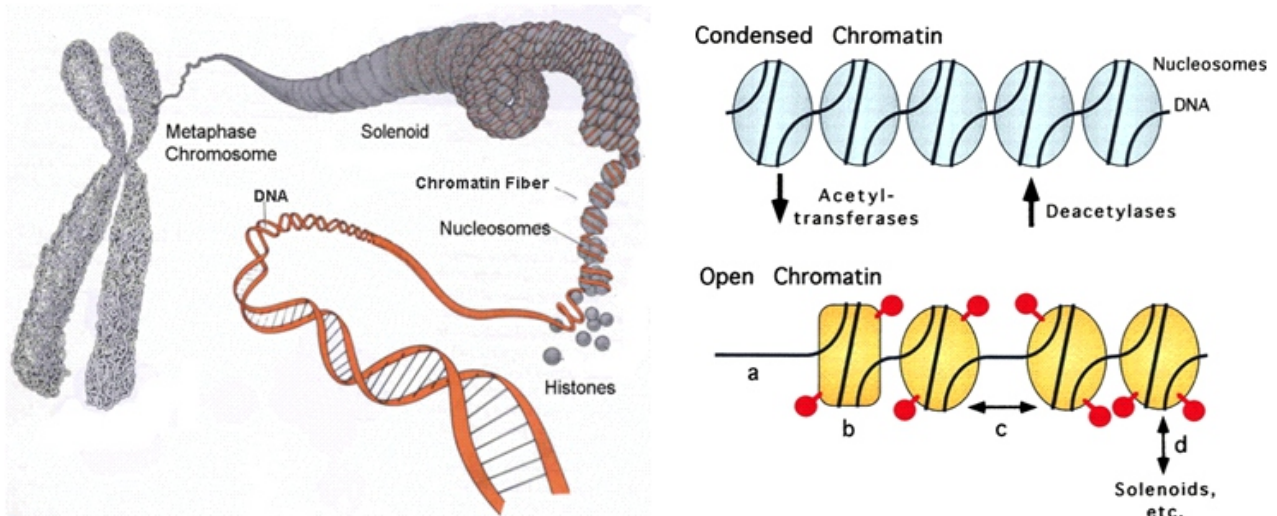


Figura 3. Estructura del ADN, cromatina, y la diferencia entre cromatina cerrada y abierta. La acetilación de las histonas dentro de los nucleosomas determina la accesibilidad a la cromatina. Los genes contenidos en la cromatina abierta presentan un mayor acceso a la maquinaria celular de expresión genética.

Por qué es tan Importante la Epigenética

Para la mayoría de las características productivas en vacas lecheras, el ambiente de manejo del hato es más importante que aún el mérito genético de la vaca en términos de comportamiento productivo. En el sistema de evaluación

genética de Estados Unidos, el valor genético de una vaca o un toro se refiere a su habilidad de transmisión predicha (PTA). La PTA representa el 50% de la diferencia genética entre animales, ya que únicamente la mitad de los genes de un animal se transmiten a su descendencia. La diferencia esperada en producción entre vacas dentro de un hato

se conoce como habilidad de producción relativa (RPA). La RPA incluye la suma de la diferencia en mérito genético ($2 \times \text{PTA}$) y lo que se conoce como el efecto permanente del medio ambiente (PE):

$$\text{RPA} = 2 \times \text{PTA} + \text{PE}$$

El PE de una vaca representa la suma de los efectos ambientales (nutrición y manejo) que tuvieron un efecto permanente en la producción de una vaca. Puede representar una gran parte (0 a 100%) de la diferencia en RPA entre vacas y en parte representa los efectos epigenéticos sobre la producción de leche de una vaca.

La regulación epigenética ocurre en casi todas las fases de la vida de una vaca, incluyendo el tiempo de su desarrollo fetal en el útero. En esencia, el comportamiento actual de una vaca se debe no sólo al ambiente en que se encuentra y a su genética, sino al ambiente previo y cómo ese ambiente afecta su habilidad para responder a un manejo adecuado o inadecuado.

Ambiente uterino

Los especialistas creen que el desarrollo fetal es afectado por el ambiente uterino que la vaca provee durante la preñez. Se ha sugerido que existe una competencia por nutrientes entre el feto en desarrollo y

la producción de leche durante la lactancia en la vaca preñada. Si esto es cierto, entonces puede haber un efecto a largo plazo sobre la producción de leche de una hija.

Un estudio realizado en España sobre los efectos de la lactancia de la madre en el comportamiento de la hija fue publicado recientemente (González-Recio et al., 2012). El Cuadro 1 muestra la producción de leche de vacas que fueron o no ordeñadas durante la preñez durante su primera, segunda, tercera o mayor lactancia. Lo más dramático de los resultados es que las vacas hijas de hembras de primera parición produjeron 140 a 350 kg más de leche por lactancia en comparación a las hijas de vacas que fueron ordeñadas durante la preñez (lactancias 1 a 3+). Parte de esta diferencia se debe al hecho de que las vacas de mayor edad tienen un mérito genético (PTA) menor que las vacas jóvenes. Al corregir por diferencias en mérito genético, hubo una ventaja de 52 kg por lactancia a favor de las hijas de vacas que no fueron ordeñadas. Además, las hijas de vacas de primera parición tuvieron 16 días más de vida productiva. Estos resultados sugieren que el ambiente uterino fetal tiene impacto en la productividad subsecuente.

Cuadro 1. Producción en la primera lactancia de las hijas de vacas de diversas lactancias.

Lactancia de la madre	No. de vacas	Edad al parto (meses)	Edad de la madre al parto (meses)	Producción a 305 d en la primera lactancia (kg)	Producción de la madre a 305 d durante la preñez (kg)
0 (Primera parición)	16,288	26.6	26.9	8,680	----
1	13,979	26.8	40.5	8,543	8174
2	9,210	26.9	54.0	8,448	8630
3+	5,588	26.9	67.0	8,328	8354

Efectos Epigenéticos y Manejo de las Vaquillas

Los productores conocen muy bien el impacto de la crianza de las vaquillas sobre la edad a la inseminación y la edad al primer parto. La recomendación es inseminar a los 363 kg y 15 meses de edad. Para una becerra de 45 kg al nacer, debe tener una tasa de crecimiento de 700 g/d durante los primeros 15 meses de vida para lograr un peso apropiado. Una nutrición deficiente y un manejo sanitario no adecuado especialmente antes del destete afectan negativamente el desarrollo y retrasan la edad a la primera inseminación. Sin embargo, los efectos negativos van más allá, impactando la producción de leche. Estos efectos son el resultado de la regulación epigenética de la expresión genética, lo que es independiente del mérito genético de la hembra.

Recientemente Soberon *et al.* (2011) analizaron los registros de más de 1800 vaquillas criadas en hatos comerciales y en universidades, donde contaban con datos de tasas de crecimiento predestete o pesos al destete y registros DHIA de la

primera lactancia. Para ambos tipos de hatos, cada kg adicional en peso al destete representaba 15 kg más de leche en la primera lactancia ajustada a 305 d. Además, cada kg de incremento en la ganancia diaria promedio predestete resultaba en 800 kg más de leche, una respuesta que se repetía en lactancias subsecuentes.

La Figura 4 muestra la desviación en la producción de leche con los cambios en la tasa de crecimiento predestete en el hato de una universidad de ese reporte. La tasa de crecimiento promedio fue de 0.82 kg/d. La reducción en la tasa de crecimiento resultó en una desviación negativa (baja en la producción). Un crecimiento reducido de las becerras (menos de 0.72 kg/d) se debe probablemente a una combinación de factores genéticos, enfermedades y deficiencias nutricionales. La producción en la primera lactancia se mejora con tasas de crecimiento mayores que 0.95 kg/d. Esto demuestra que un crecimiento deficiente resulta en regulación epigenética de la producción de leche de las hembras.

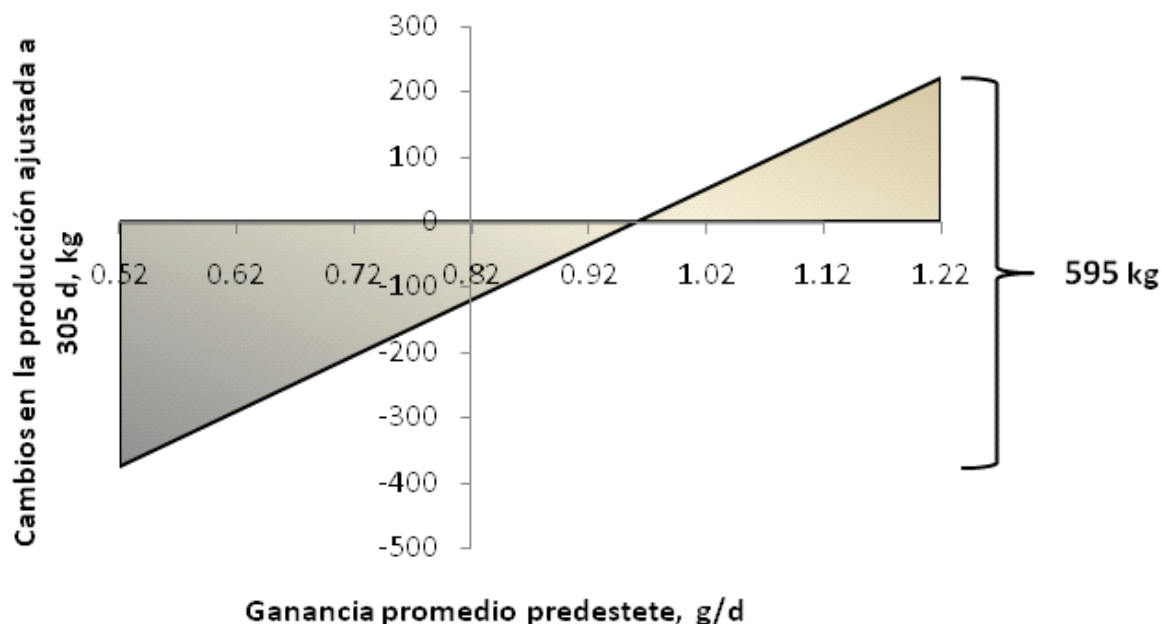


Figura 4. Relación entre la tasa de crecimiento predestete (g/d) y el cambio relativo en la producción de leche de la primer lactancia. Las crías que ganaron en promedio 1.22 kg/d produjeron 595 kg/lactancia más leche que las crías que ganaron 0.52 kg/d. La tasa de crecimiento predestete promedio fue 0.82 kg/d.

El desarrollo mamario durante el periodo prepuber es otro ejemplo de la regulación epigenética potencial de la expresión genética. En esta etapa ocurre un desarrollo mamario extensivo y la tasa de crecimiento de la becerro afecta la deposición de parénquima, que es el precursor del tejido secretor de leche. Esto fue demostrado por Serjsen et al. (1982) en un estudio en que se comparó el consumo de energía restringido vs ad libitum en hembras antes y después de la pubertad (Cuadro 2). La alimentación ad libitum antes de la pubertad disminuyó la deposición de parénquima, mientras que este esquema después de la pubertad no tuvo efecto. El impacto de la tasa de

crecimiento sobre la producción subsecuente de leche fue ilustrada por Zanton y Heinrichs (2005) en un resumen de experimentos que relacionaron la tasa de crecimiento previa a la pubertad con la producción de leche en la primer lactancia. La recomendación es que la tasa de crecimiento esté entre 800 y 900 g/d, ya que tasas mayores a 1000 g/d pueden afectar severamente reduciendo la producción hasta en 1000 kg por lactancia; un efecto permanente que se repite en lactancias sucesivas independientemente del merito genético de la hembra.

Cuadro 2. Efecto de la alimentación restringida vs ad libitum sobre la tasa de crecimiento y el desarrollo mamario antes y después de la pubertad. Adaptado de Sejrsen et al. (1982).

Nivel de alimentación	----- Pre-pubertad -----		----- Post-Pubertad -----	
	Restringido	Ad libitum	Restringido	Ad libitum
Tasa de crecimiento, g/d	637	1271	588	1164
Tejido mamario, g				
Parenquima (pre-secretor)	642	495	987	957
Adiposo (grasa)	1040	1708	1751	2113
Total de la glándula mamaria	1682	2203	2739	3020

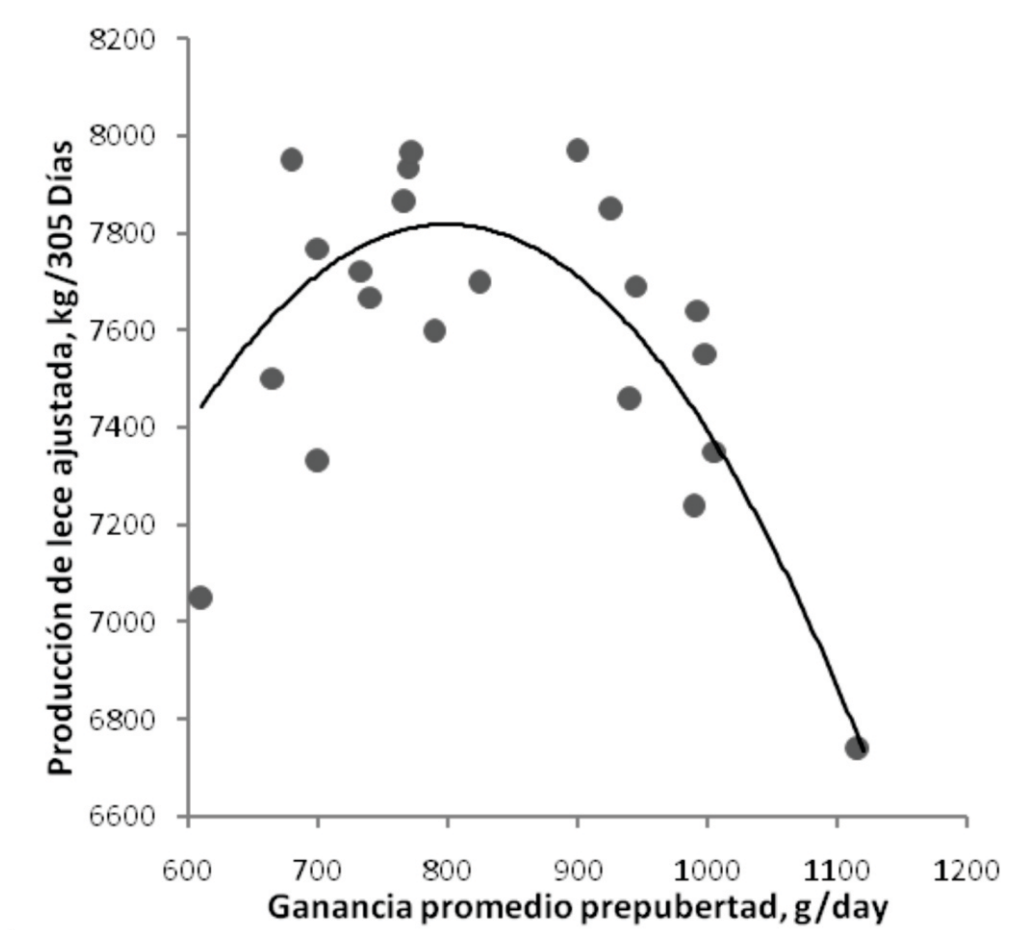


Figure 5. Relación entre tasa de crecimiento prepubertad y producción de leche en la primera lactancia (Adaptado de Zanton y Heinrichs, 2005)

Estrés por Calor Durante el Periodo Seco

Durante periodos de estrés por calor es común refrescar a las vacas en ordeña. Sin embargo, en las vacas secas lo más frecuente es proveer sombra nada más. Recientemente se ha dado mayor importancia al efecto del estrés por calor

en las vacas secas y su impacto en la lactancia subsecuente. La Figura 6 es un resumen de la producción de leche en respuesta a enfriar las vaca durante el periodo seco (Tao y Dahl, 2013). La mejora en la producción fue de 1.2 a 7.6 kg/d con una respuesta promedio de 4 kg/d.

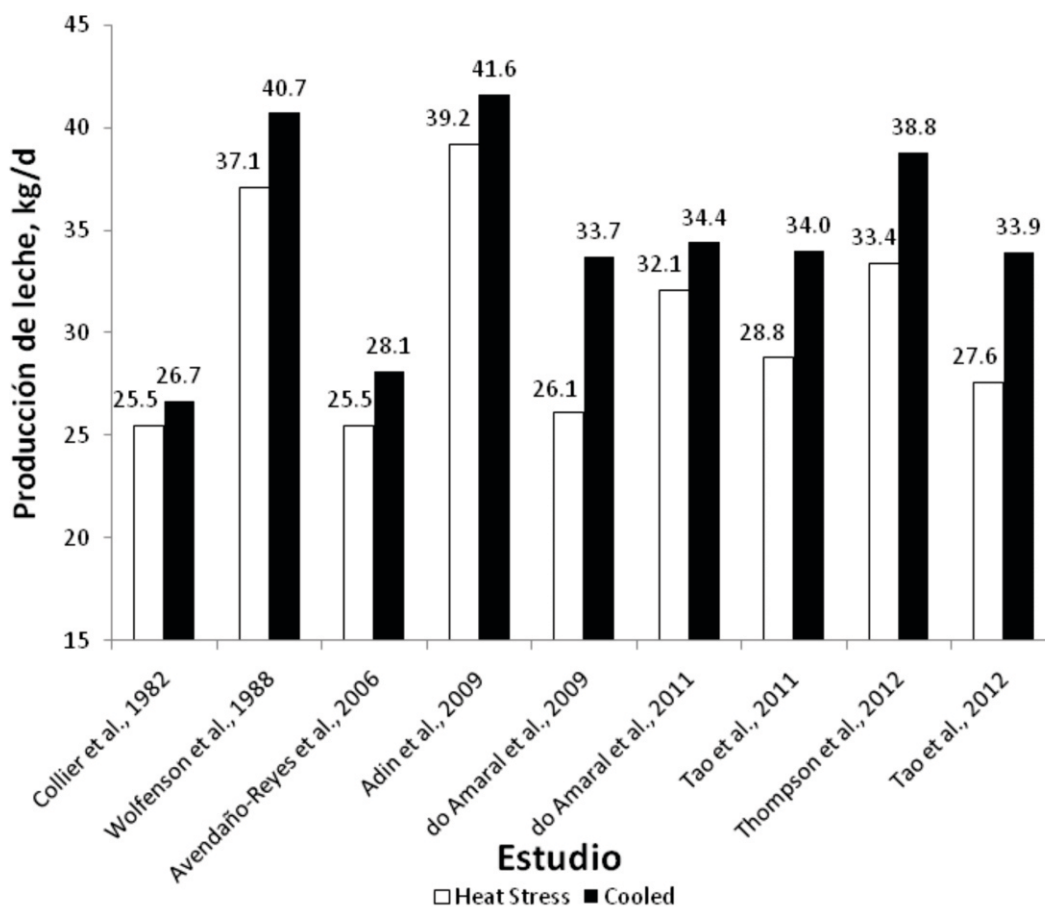


Figura 6. Resumen de la producción de leche después de enfriar a las vacas durante el periodo seco. Adaptado de Tao y Dahl (2013).

El estrés por calor durante el periodo seco también impacta la productividad de las becerras. El Cuadro 3 muestra la duración de la gestación y el peso al nacimiento de las crías de vacas secas que fueron enfriadas en comparación con vacas no enfriadas. La gestación fue 3 días más corta y el peso de las crías fue 5 a 6 kg menor en las vacas que sufrieron estrés por calor. Monteiro *et al.* (2013) reportaron que la producción de leche durante las primeras 35 semanas de lactancia fue 2.4 kg/d mayor en las hijas de vacas enfriadas durante el periodo seco (Cuadro 3). Además, el número de servicios por concepción fue menor en estas vaquillas. Estos resultados sugieren que el refrescar a las vacas secas puede tener un efecto también en el feto,

afectando su comportamiento productivo futuro.

Claramente se aprecia que sí es redituable refrescar a las vacas secas ya que el beneficio se observa tanto en las vacas como en las crías. La gestación tardía es un periodo crítico en el que ocurre la lactogénesis, cuando todos los genes que se requieren para que la vaca produzca leche se “encienden”. Aparentemente la lactogénesis se inhibe debido al estrés durante el periodo seco, resultando en una pobre producción de leche después del parto. Este es otro ejemplo de que el ambiente previo afecta la producción de leche, posiblemente mediante regulación epigenética de la expresión genética.

Cuadro 3. Efecto del enfriamiento de las vacas secas en la duración de la gestación, peso al nacimiento de las crías, producción de leche de las hijas y su comportamiento reproductivo en su primera lactancia

Item- No. Animales	En estrés por calor	Enfriadas	Respuesta al enfriamiento
Duración de la gestación ¹	275.3	278.0	+2.8
Peso al nacimiento, kg ²	39.1	44.8	+5.7
Servicios por concepción en la primera lactancia ²	2.6	1.8	-0.8
Producción de las hijas (35 semanas), kg /day ²	26.9	29.3	+2.4

¹ Media de 5 estudios reportados por Tao *et al.*, (2013)

² Adaptado de Monteiro *et al.* (2013). El peso al nacimiento, servicios por concepción, y producción de leche incluyen datos de un total de 147, 38, y 38 animales, respectivamente

Resumen

La Figura 7 ilustra la regulación de la producción de leche y de otras características por el medio ambiente de la vaca durante su crecimiento y desarrollo, su mérito genético, y desde luego por el ambiente actual. El medio ambiente uterino, las condiciones de crianza antes y después del destete, su

nutrición, salud, y manejo durante lactancias previas y el periodo seco son determinantes en su producción futura de leche. Un manejo sub óptimo en cualquiera de estas fases impacta su productividad. Estos son ejemplos de la forma en que la regulación epigenética contribuye en la determinación del comportamiento de la vaca y cómo en realidad: “No sólo son los genes”.

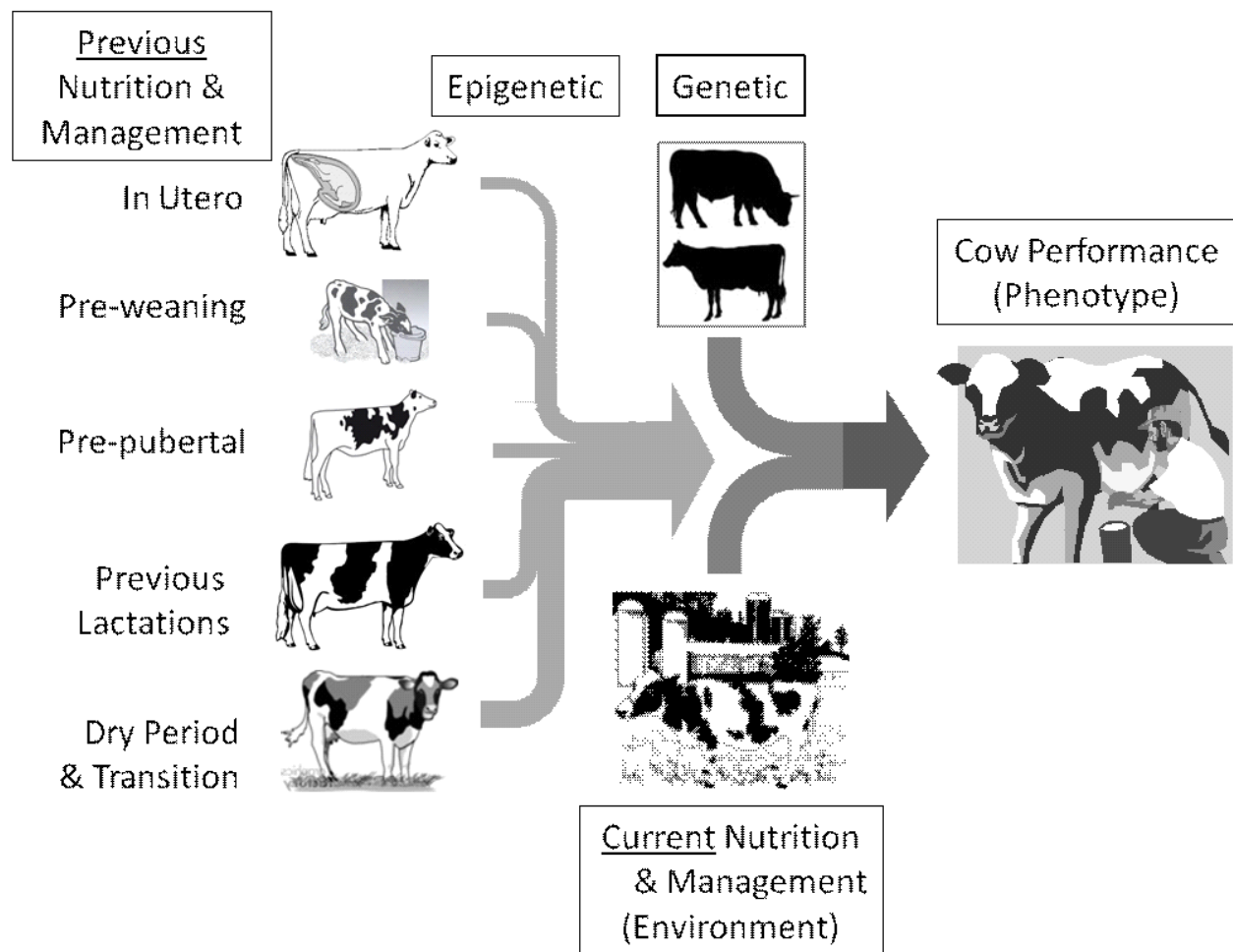


Figura 7. Resumen de los efectos epigenéticos sobre el comportamiento de la vaca lechera. El ambiente de manejo y el plano nutricional tanto previo como actual, interactúa con la habilidad genética de la vaca. La suma de estos efectos determina la producción de leche, salud y longevidad.

Referencias

- Bibliography of Dutch Famine of 1944. <http://ihome.ust.hk/~lbcaplan/dutchfamine.html>, accessed June 25, 2013.
- Elsik, C.G. et al. (Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium). 2009. The genome sequence of taurine cattle: A window to ruminant biology and evolution. *Science* 324 (5926): 522-528.
- International Human Genome Sequencing Consortium. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409 (6822): 860-921
- Monteiro, A.P.A., S. Tao, I. M. Thompson, and G.E. Dahl. 2013. Effect of heat stress in utero on calf performance and health through the first lactation. *J. Dairy Sci.* Vol. 96(E-Suppl. 1):184.

- Painter, R.C., Osmond, C., Gluckman, P., Hanson, M., Phillips, D.I., Roseboom, T.J., (2008 Sep). "Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life." *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 115 (10): 1243-9.
- Sejrsen, K., J. T. Huber, H. A. Tucker, and R.M. Akers. 1982. Influence of nutrition on mammary development in pre- and postpubertal heifers. *J. Dairy Sci.* 65:793-800.
- Singh, K., A. J. Molenaar, K. M. Swanson, B. Gudex, J. A. Arias, R. A. Erdman, and
- K. Stelwagen. 2012. Epigenetics: a possible role in acute and transgenerational regulation of dairy cow milk production. *Animal.* 6:375-381.
- Soberon, F., E. Raffrenato, R. W. Everett, and M. E. Van Amburgh. 2011. Prewaning milk replacer intake and effects on long-term productivity of dairy calves. *J. Dairy Sci.* 95:783-793.
- Tao, S., and G.E. Dahl. 2013. Heat stress effects during late gestation on dry cows and their calves. *J. Dairy Sci.* 96:4079-4093
- Van Amburgh, M. E., D. M. Galton, D. E. Bauman, R. W. Everett, D. G. Fox, L. E. Chase, and H. N. Erb. 1998. Effects of three prepubertal body growth rates on performance of Holstein heifers during first lactation. *J. Dairy Sci.* 81:527-538.
- Zanton, G.I., and A. J. Heinrichs. 2005. Meta-analysis to assess effect of prepubertal average daily gain of Holstein heifers on first-lactation production. *J. Dairy Sci.* 88:3860-3867.