INFLUENCIA DE LA LACTACIÓN SOBRE EL EMBRIÓN: ¿EPIGENÉTICA O EFECTO MATERNO?

González-Recio, O.[1*] , Ugarte, E.[2], Bach, A.[3]
[1]Departamento de Mejora Genética Animal. Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria. Ctra. La Coruña km 7,5. 28040 Madrid.
[2] NEIKER-TECNALIA. Campus Agroalimentario de Arkaute. Apdo 46 E-1080 Vitoria-Gasteiz, Araba.
[3] ICREA, 08010 Barcelona, y Departamento de Producción de Rumiantes, IRTA, 08140 Caldes de Montbui
[*]Correo electrónico: gonzalez.oscar@inia.es

INTRODUCCIÓN

Las primeras etapas del desarrollo fetal de mamíferos son determinantes para la vida adulta ya que es el momento en el que se producen importantes cambios en el ADN que son responsables y condicionan la diferenciación celular del embrión (Reik 2007). Así, por ejemplo, la falta de nutrientes durante la gestación se ha asociado con un mayor riesgo de sufrir enfermedades metabólicas en la vida adulta (Heijmans et al. 2008; Nijland et al., 2008). También los efectos maternos pueden alterar el fenotipo de la descendencia por los cambios en el epigenoma durante la gestación y la lactancia (Gluckman et al., 2008; Burdge et al., 2011). La lactancia es un período con altas demandas metabólicas que implican gran movilización de las reservas de energía del cuerpo, y este ambiente metabólico coincide con un período crítico en el control epigenético del desarrollo fetal (Bach, 2012) ya que los nutrientes deben dividirse entre la placenta y la glándula mamaria. Por lo tanto, parece razonable esperar algún efecto en el control epigenético en función del nivel de producción de leche de la madre, que podrían estar, en parte, actuando como factor de predisposición a determinadas enfermedades metabólicas comunes y otros caracteres complejos de importancia en el vacuno lechero (Beck y Bell 2010).

En el vacuno lechero, la fertilización del óvulo ocurre con mayor frecuencia entre los 70 y los 110 días después del parto, coincidiendo con el pico de la lactación Esto hace que la mayoría (~ 75%) de la gestación coincide con la lactancia. El pico de producción se caracteriza por un cierto grado de balance energético negativo, ya que, especialmente en el caso de vacas de alta producción, no llegan a consumir los nutrientes necesarios para satisfacer las demandas metabólicas asociadas con altos volúmenes de producción de leche. Además, los modelos actuales utilizados para estimar las necesidades nutricionales de las vacas lecheras no tienen en cuenta las necesidades nutricionales del feto hasta alcanzar 190 días de vida fetal (Bach, 2012).

Ante esta situación, nos planteamos la hipótesis de que los individuos cuyo desarrollo fetal se produjo durante la lactancia materna puedan tener diferente programación prenatal que los concebidas en la ausencia de la lactancia, y esto puede afectar su rendimiento y expresión fenotípica en su vida productiva adulta. Además, puesto que hay una gran variabilidad en la producción de leche en ganado Holstein, que van desde los 5.000 a 14.000 kg de leche por lactación, sería de esperar que la programación prenatal de individuos concebidos en vacas de alta producción, y por lo tanto dentro de un escenario metabólico más desfavorable, sea diferente a la de aquellos animales gestados durante una lactación con menores niveles de producción de leche (Banos et al., 2007; Berry et al., 2008).

Así, el objetivo del presente estudio ha sido determinar el impacto sobre el rendimiento adulto (productividad, vida útil y la eficiencia metabólica) de la coexistencia de la embriogénesis con la lactación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se usaron datos productivos de 40.065 primeras lactaciones proporcionados por las asociaciones regionales del País Vasco, Girona y Navarra con un total de 131.308 animales en el pedigrí. Se estudió el efecto de la presencia o ausencia de lactación sobre diferentes

caracteres de la progenie: kg leche en primera lactación; ratio de grasa y proteína (F/P) y longevidad funcional. Los fenotipos fueron previamente ajustados por aquellos efectos ambientales y genéticos que se incluyen en los modelos de evaluación genética (edad al parto, región-año de parto, rebaño-año de parto, días en lactación y efecto aditivo genético. En el caso de longevidad funcional, los días en lactación se corrigieron además por los kg de leche producidos en primera lactación. Los residuos resultantes de estos modelos fueron utilizados como variable dependiente para analizar el efecto del los efectos mencionados aplicando el siguiente modelo:

$$\mathbf{y} = \mathbf{1}'\mu + \mathbf{m}\beta + \mathbf{e},$$

siendo **y** el residuo procedente de las evaluaciones genéticas, μ una media poblacional, **1** un vector de unos, **m** la matriz de incidencias del efecto ambiente materno entendido como la concurrencia de la lactación con la embriogénsis, β la estima de dicho efecto distribuido como $N(0,\sigma^2_m)$, y **e** los residuos distribuidos como $N(0,\sigma^2)$ siendo σ^2_m la varianza de efectos maternos y σ^2 la varianza residual. Dicho modelo se analizó utilizando estadística Bayesiana mediante el algoritmo de cadenas de Markov.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La media posterior de los contrastes con respecto a la no concurrencia con la lactación materna (error de MonteCarlo, MCs.e., entre paréntesis) fueron -18 (0,01), -47 (0,02) y -91 (0,02) kg de leche para la primera, segunda y tercera lactación, respectivamente (Los intervalos de máxima probabilidad de la distribuciones posteriores de estos contrastes no contuvieron a cero en ninguno de los casos) Estas diferencias crecientes podrían ser debidas a un efecto de acumulación a través de las lactaciones, acumulado mutaciones desfavorables en la línea germinal, y / o una mayor cantidad de marcas epigenéticas (que se transmiten al embrión) se acumula en las vacas más viejas.
En relación a la vida productiva, las vacas que fueron concebidas en novillas no lactantes mostraron una mayor eficacia para evitar el desecho involuntario que aquellas gestadas durante la lactación materna. En este caso, las estimas de las medias posteriores de los contrastes fueron 23 (0,003), 15 (0,003) y 9 (0,005) días más en lactación para las vacas gestadas en madres no lactantes en comparación con las gestadas en animales de primera, segunda y tercera o posterior lactación, respectivamente. Además, las hembras que fueron concebidas en madres no lactantes vivieron más que las concebidas durante la primera, segunda y tercera o subsiguientes lactaciones con probabilidades igual a 1, 0,995 y 0,90, respectivamente.

Las distribuciones posteriores de los contrastes para la relación grasa proteína (GP) en leche resultaron en medias posteriores entre 0,1 y 0,8% para aquellas vacas gestadas durante la lactación materna, sin mostrar una tendencia clara en función del nivel de producción materno. Las distribuciones posteriores no contuvieron al cero con una probabilidad mayor de 0,999 en todos los casos. Mayores ratios de GP se asocian con una eficiencia metabólica insuficiente y con problemas metabólicos como la cetosis (Kossaibati y Esslemont (1997).

En general, estos resultados indican que la coincidencia de la gestación durante la lactancia ejerce un efecto sobre el feto, con un grado probable de programación celular, causando efectos a largo plazo sobre el rendimiento lechera y la eficiencia metabólica de las crías, afectando esto a su longevidad.

Los autores son conscientes de que aunque los resultados obtenidos son compatibles con la existencia de posibles modificaciones genéticas o epigenéticas que pueden darse en el feto y que pueden estar relacionadas con el aumento de edad de la vaca, este estudio no proporciona evidencia directa de las mismas por lo que es evidente la necesidad de más estudios para abordar esta hipótesis realizando análisis de metilación en ADN.

REFERENCIAS

Bach, A. 2012. Nourishing and managing the dam and postnatal calf for optimal lactation, reproduction, and immunity. J. Anim. Sci. 90:1835–1845. doi:10.2527/jas.2011-4516. • Banos G., Brotherstone S., Coffey M.P. 2007. Prenatal maternal effects on body condition score, female fertility, and milk yield of dairy cows. J. Dairy Sci. **90**: 3490–3499. • Bell G., Beck S. 2010. The epigenomic interface between genome and environment in common complex diseases. Briefings in Functional Genomics **9**(5-6): 477-485 doi:10.1093/bfgp/elq026 • Berry D.P., Lonergan P., Butler S.T., Cromie A.R., Fair T. et al. 2008. Negative influence of high maternal milk production before and after conception on offspring survival and milk production in dairy cattle. J. Dairy Sci. **91**: 329-337 • Burdge G.C., Hoile S.P., Uller T., Thomas N.A., Gluckman P.D. et al. 2011. Progressive, transgenerational changes in offspring phenotype and epigenotype following nutritional transition. PLos ONE **6** (11): e28282. doi:10.1371/journal.pone.0028282 • Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C., Thornburg K.L. 2008. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N Engl J Med **359**:61-73. • Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D., Putter H., Blauw G.J. et al. 2008. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. PNAS **105**, 44. • Kossaibati M.A., Esslemont R.J. 1997. The costs of production diseases in dairy herds in England. Vet. J. 154:41-51 • Nijland M.J., Ford S.P., Nathanielsz P.W. 2008. Prenatal origins of adult disease. Curr Opin Obstet Gynecol. **20**(2): 132-8. • Reik W. 2007. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. Nature **447**:425–32.

INFLUENCE OF LACTATION ON THE EMBRYO: MATERNAL EFFECT OR EPIGENETICS?

ABSTRACT: Epigenetic regulation in mammals begins in the first stages of embryogenesis. This prenatal programming overlaps with lactation in dairy cattle, and determines in part, phenotype expression in adult life. The transgenerational effect when embryo development coincides with maternal lactation was analyzed. Longitudinal phenotypic data for milk yield (kg), ratio of fat-protein content in milk during first lactation, and lifespan (d) from 40,065 cows were adjusted for environmental and genetic effects using a Bayesian framework. Then, the effect of different maternal circumstances was determined on the residuals. The maternal-related circumstances were 1) presence of lactation, 2) maternal milk yield level, and 3) occurrence of mastitis during embryogenesis.

Females born to mothers that were lactating while pregnant produced between 18 and 91 kg less milk (depending on parity number of the mother) and their lifespan was between 23 and 9 days shorter than those born to nulliparous cows. Similar results were obtained for milk fat to protein ratio, which was analyzed as a metabolic efficiency indicator.

Our data provide evidence of a trans-generational effect when pregnancy and lactation coincide, and its potential epigenetic origin should be further studied using DNA methylation data.

Keywords: epigenetics, trans-generational effect, energy balance