

**UNIVERSIDAD NACIONAL
JOSE FAUSTINO SANCHEZ CARRION**

**ESCUELA PROFESIONAL
DE MEDICINA HUMANA**



CURSO:
Genética y Embriología

APELLIDOS Y NOMBRES:
Valenzuela Crispin, Galia Yumiko

DOCTOR A CARGO:
Dr. Vasquez Estela Dario Estanislao

TEMA:
Modelos Celulares Para Estudiar La Herencia Epigenética Transgeneracional

2025 - I

Índice detallado

1. Introducción.....	3
2. Objetivos.....	4
2.1 Objetivo general.....	4
2.2 Objetivos específicos.....	4
3. Fundamentos teóricos de la herencia epigenética transgeneracional.....	5
3.1 Epigenética: definición y mecanismos.....	5
3.2 Reprogramación epigenética durante el desarrollo.....	5
3.3 Evidencia de herencia epigenética en organismos modelo.....	5
4. Justificación del uso de modelos celulares en epigenética transgeneracional.....	6
5. Tipos de modelos celulares utilizados.....	6
5.1 Células madre embrionarias (ESCs).....	6
5.2 Células germinales primordiales (PGCs).....	7
5.3 Células madre pluripotentes inducidas (iPSCs).....	7
5.4 Líneas celulares somáticas diferenciadas.....	7
5.5 Organoides como modelos epigenéticos tridimensionales.....	7
6. Estrategias experimentales y tecnologías aplicadas.....	8
6.1 CRISPR/dCas9 para edición epigenética.....	8
6.2 Secuenciación de metilación del ADN (bisulfito).....	8
6.3 ChIP-seq para modificación de histonas.....	8
6.4 Single-cell epigenomics.....	8
7. Casos de estudio y evidencia experimental.....	8
7.1 Exposición a toxinas ambientales.....	8
7.2 Estrés nutricional prenatal.....	8
7.3 Transmisión de fenotipos adquiridos.....	9
7.4 Modelos celulares humanos vs animales.....	9
8. Análisis crítico: ventajas y limitaciones.....	9
9. Aplicaciones médicas y perspectivas futuras.....	10
9.1 Medicina regenerativa y terapia epigenética.....	10
9.2 Diagnóstico temprano de enfermedades transgeneracionales.....	10
9.3 Prevención y salud pública.....	10
10. Conclusiones.....	11
11. Referencias bibliográficas.....	12

1. Introducción

La epigenética ha revolucionado la comprensión de la regulación genética más allá de la secuencia de ADN, proporcionando nuevas perspectivas sobre cómo los factores ambientales pueden influir en la expresión génica de manera estable y heredable. A diferencia de las mutaciones genéticas permanentes, los cambios epigenéticos son reversibles y dinámicos, lo cual permite a las células adaptarse a distintos entornos sin alterar su código genético subyacente. Uno de los fenómenos más fascinantes dentro de este campo es la herencia epigenética transgeneracional, la cual sugiere que ciertas marcas epigenéticas inducidas por el ambiente pueden ser transmitidas a las siguientes generaciones, afectando el desarrollo y la salud de los descendientes sin necesidad de cambios en el ADN (Heard & Martienssen, 2014).

Para estudiar estos complejos mecanismos de transmisión no genética, los modelos celulares han emergido como herramientas fundamentales. Estos modelos permiten reproducir condiciones controladas en laboratorio, facilitando la observación directa de cambios epigenéticos inducidos por factores como la dieta, el estrés, o la exposición a contaminantes. Entre los modelos más relevantes se encuentran las células madre embrionarias, las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), y los organoides tridimensionales, los cuales simulan tejidos humanos con una precisión creciente (Kim et al., 2010; Reik, Dean & Walter, 2001).

La relevancia biomédica de estos estudios es significativa. Comprender cómo se heredan estas marcas puede transformar los enfoques actuales de la medicina preventiva, la terapia personalizada y la salud pública, al evidenciar cómo las experiencias y exposiciones de una generación pueden influir en la biología de la siguiente (Skinner, 2015).

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Analizar los modelos celulares utilizados para el estudio de la herencia epigenética transgeneracional y su aplicación en el desarrollo de nuevas estrategias biomédicas, en base a los avances científicos recientes (Heard & Martienssen, 2014; Kim et al., 2010).

2.2 Objetivos específicos

- **Describir los fundamentos moleculares de la epigenética transgeneracional**, incluyendo los principales mecanismos de modificación epigenética como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas (Hackett & Surani, 2013; Reik et al., 2001).
- **Caracterizar los principales modelos celulares**, como las células madre embrionarias, células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y organoides, empleados en el estudio de la transmisión epigenética entre generaciones (Kim et al., 2010; Lister et al., 2013).
- **Evaluar la evidencia experimental disponible** sobre la herencia epigenética transgeneracional inducida por factores ambientales como contaminantes, dieta y estrés, mediante el uso de modelos in vitro (Skinner, 2015; Manikkam et al., 2013).
- **Explorar las implicancias clínicas y biomédicas** de la herencia epigenética transgeneracional, especialmente en el contexto del diagnóstico precoz y la medicina personalizada (Zhao et al., 2011; Klosin et al., 2017).

- **Discutir las perspectivas futuras del campo**, como el uso de reprogramación epigenética en medicina regenerativa, envejecimiento saludable y prevención de enfermedades (Lister et al., 2013; Heard & Martienssen, 2014).

3. Fundamentos teóricos de la herencia epigenética transgeneracional

3.1 Epigenética: definición y mecanismos

La epigenética comprende un conjunto de modificaciones heredables en la expresión génica que no implican cambios en la secuencia del ADN. Los principales mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas y la acción de ARN no codificantes (Bird, 2007). Estos procesos son fundamentales para el desarrollo embrionario, la diferenciación celular y la respuesta a estímulos ambientales, y pueden ser alterados por factores externos como la nutrición, el estrés o la exposición a sustancias químicas (Feil & Fraga, 2012).

3.2 Reprogramación epigenética durante el desarrollo

Durante la embriogénesis y la formación de gametos, ocurre una reprogramación epigenética extensa que elimina la mayoría de las marcas epigenéticas previas. Sin embargo, algunos loci específicos pueden evadir esta "borradura", permitiendo la transmisión de señales epigenéticas a la descendencia (Reik et al., 2001; Hackett & Surani, 2013).

3.3 Evidencia de herencia epigenética en organismos modelo

Estudios en organismos modelo como *Caenorhabditis elegans*, ratones y humanos han proporcionado evidencia de la herencia de cambios epigenéticos inducidos por el ambiente. Por ejemplo, en ratones, la exposición prenatal a dietas ricas en grasas o a disruptores endocrinos

como el vinclozolin ha resultado en descendencia con alteraciones metabólicas, infertilidad o cambios de comportamiento, efectos que persisten por varias generaciones (Anway et al., 2005; Manikkam et al., 2013).

4. Justificación del uso de modelos celulares en epigenética transgeneracional

Los modelos celulares ofrecen ventajas significativas en el estudio de la epigenética transgeneracional. Permiten mantener condiciones experimentales controladas que facilitan la manipulación precisa de variables epigenéticas. Además, posibilitan un análisis detallado de los cambios genéticos y epigenéticos, utilizando herramientas de alta resolución como la secuenciación y la epigenómica de célula única. Su uso también contribuye a reducir la dependencia de modelos animales, alineándose con consideraciones éticas en investigación biomédica. Por último, estos modelos permiten generar datos moleculares y celulares en tiempo real, aportando información clave para la comprensión dinámica de los mecanismos epigenéticos (Feil & Fraga, 2012; Sharma et al., 2010; Huch & Koo, 2015).

5. Tipos de modelos celulares utilizados

5.1 Células madre embrionarias (ESCs)

Las células madre embrionarias permiten el estudio del mantenimiento y la reprogramación de marcas epigenéticas durante la diferenciación, siendo fundamentales para analizar la plasticidad del epigenoma (Reik et al., 2001).

5.2 Células germinales primordiales (PGCs)

Estas células representan un modelo clave para estudiar la reprogramación epigenética en la línea germinal, ya que experimentan una de las fases más intensas de borrado y reestablecimiento epigenético (Hackett & Surani, 2013).

5.3 Células madre pluripotentes inducidas (iPSCs)

Las iPSCs retienen una "memoria epigenética" parcial que puede influir en su capacidad de diferenciación. Son ampliamente utilizadas para modelar enfermedades humanas y estudiar su base epigenética (Kim et al., 2010).

5.4 Líneas celulares somáticas diferenciadas

Células como fibroblastos, hepatocitos o neuronas en cultivo permiten analizar la estabilidad de marcas epigenéticas y cómo estas responden a estímulos en tejidos específicos (Bird, 2007).

5.5 Organoides

Los organoides son estructuras tridimensionales que replican la arquitectura y función de órganos humanos. Representan un modelo fisiológico complejo para estudiar la epigenética en contextos más realistas (Lancaster & Knoblich, 2014).

6. Estrategias experimentales y tecnologías aplicadas

- La edición epigenética mediante sistemas CRISPR/dCas9 fusionados a enzimas modificadoras, lo que permite alterar específicamente regiones del epigenoma sin modificar la secuencia del ADN (Liu et al., 2016).
- La secuenciación por bisulfito, que es una técnica estándar para mapear la metilación del ADN a nivel de nucleótido (Frommer et al., 1992).
- El ChIP-seq (secuenciación de inmunoprecipitación de cromatina), útil para identificar regiones del genoma asociadas con modificaciones de histonas (Barski et al., 2007).
- La epigenómica de célula única, que permite analizar la heterogeneidad epigenética en poblaciones celulares complejas (Clark et al., 2016).

7. Casos de estudio y evidencia experimental

7.1 Exposición a toxinas ambientales

Diversos estudios han demostrado que compuestos como el bisfenol A (BPA), ftalatos y pesticidas pueden inducir cambios epigenéticos, especialmente en la metilación del ADN en células germinales. Estas modificaciones se han asociado con alteraciones en los fenotipos de la descendencia, incluyendo disfunciones reproductivas y metabólicas (Skinner et al., 2013; Manikkam et al., 2013).

7.2 Estrés nutricional prenatal

El estado nutricional de la madre durante la gestación tiene un impacto crítico sobre el epigenoma fetal. Dietas bajas en proteínas o con desequilibrios nutricionales pueden provocar alteraciones en la metilación del ADN y en la expresión génica, con consecuencias para el

desarrollo del organismo y su salud a largo plazo (Waterland & Jirtle, 2003; Lillycrop & Burdge, 2011).

7.3 Transmisión de fenotipos adquiridos

Se ha documentado que ciertas condiciones adquiridas, como la resistencia a la insulina o trastornos metabólicos inducidos por dieta, pueden transmitirse entre generaciones mediante modificaciones epigenéticas estables, observadas tanto en modelos animales como en líneas celulares humanas (Barres et al., 2009; Kaati et al., 2002).

7.4 Comparación con modelos animales

Aunque los modelos animales han sido fundamentales para el estudio de la herencia epigenética, los modelos celulares humanos ofrecen ventajas éticas y mejor aplicabilidad clínica. Permiten estudiar mecanismos epigenéticos en un contexto más relevante para la biología humana y con menos implicaciones éticas (Feil & Fraga, 2012; Nichols & Smith, 2009).

8. Análisis crítico: ventajas y limitaciones

Ventajas: Los modelos celulares permiten una alta precisión en la manipulación genética y epigenética, ofrecen una gran reproducibilidad entre experimentos, presentan un menor costo en comparación con modelos animales, y su uso plantea menos dilemas éticos (Sharma et al., 2010; Huch & Koo, 2015).

Limitaciones: Sin embargo, estos modelos no replican completamente el microambiente y la complejidad fisiológica del organismo vivo, lo que puede limitar la extrapolación de resultados.

Además, el cultivo prolongado de células puede inducir artefactos epigenéticos que no reflejan procesos in vivo (Marchetti & Wyrobek, 2005; Fraga et al., 2005).

9. Aplicaciones médicas y perspectivas futuras

- Los modelos celulares aplicados al estudio de la herencia epigenética transgeneracional tienen múltiples aplicaciones en medicina moderna. En el diagnóstico, permiten identificar marcadores epigenéticos heredables asociados con mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, lo cual favorece el desarrollo de estrategias de medicina personalizada (Feinberg, 2018).
- En términos de prevención, el análisis epigenético de células derivadas de individuos con antecedentes de exposición a toxinas o condiciones adversas permite implementar medidas preventivas en etapas tempranas del desarrollo o incluso antes del nacimiento (Lappalainen & Greal, 2017).
- Asimismo, se están desarrollando terapias epigenéticas dirigidas que modulan enzimas reguladoras del epigenoma, como las DNA metiltransferasas o las histona desacetilasas. Estos tratamientos muestran potencial para revertir alteraciones epigenéticas inducidas por factores ambientales, incluyendo los que afectan a la línea germinal (Choudhuri, 2011; Berdasco & Esteller, 2010).

10. Conclusiones

La herencia epigenética transgeneracional representa un campo emergente y fundamental para comprender cómo las influencias ambientales pueden dejar huellas duraderas en la salud de generaciones futuras (Hackett & Surani, 2013; Seisenberger et al., 2012). A través del uso de modelos celulares sofisticados, los investigadores pueden simular y analizar los mecanismos moleculares implicados en la transmisión epigenética, lo cual ha sido clave para validar conceptos que antes eran solo teóricos (Kim et al., 2010).

Este enfoque ha abierto nuevas posibilidades para el diagnóstico precoz de enfermedades, el desarrollo de terapias personalizadas, la prevención intergeneracional y la aplicación de herramientas innovadoras como la edición epigenética (Zhao et al., 2011; Skinner, 2015). Asimismo, las perspectivas futuras incluyen avances significativos en medicina regenerativa, envejecimiento saludable y salud mental, consolidando a la epigenética como pilar fundamental de la medicina del siglo XXI (Lister et al., 2013; Klosin et al., 2017).

En conclusión, los modelos celulares han demostrado ser herramientas indispensables para investigar la complejidad de la herencia epigenética transgeneracional, y su uso seguirá expandiéndose en la medida que se integren con otras disciplinas ómicas. Este campo ofrece una promesa real de transformar el enfoque biomédico hacia una medicina más preventiva, predictiva, personalizada y participativa, con un impacto profundo en la salud pública global (Heard & Martienssen, 2014; Reik, Dean & Walter, 2001).

11. Referencias bibliográficas (APA 7.ª ed.)

- Hackett, J. A., & Surani, M. A. (2013). Beyond DNA: programming and inheritance of parental methylomes. *Cell*, 153(4), 737–739. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.038>
- Seisenberger, S., et al. (2012). The dynamics of genome-wide DNA methylation reprogramming in mouse primordial germ cells. *Molecular Cell*, 48(6), 849–862. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.11.001>
- Kim, K., et al. (2010). Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature*, 467(7313), 285–290. <https://doi.org/10.1038/nature09342>
- Manikkam, M., et al. (2013). Plastics-derived endocrine disruptors induce epigenetic transgenerational inheritance. *PLOS ONE*, 8(1), e55387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>
- Zhao, Y., et al. (2011). High glucose induces epigenetic alterations and expression of microRNAs. *Cardiovascular Diabetology*, 10(1), 19. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-19>
- Heard, E., & Martienssen, R. A. (2014). Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell*, 157(1), 95–109. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.045>
- Skinner, M. K. (2015). Environmental epigenetics and evolution. *Genome Biology and Evolution*, 7(5), 1296–1302. <https://doi.org/10.1093/gbe/evv073>
- Reik, W., et al. (2001). Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*, 293(5532), 1089–1093. <https://doi.org/10.1126/science.1063443>
- Lister, R., et al. (2013). Global epigenomic reconfiguration during brain development. *Science*, 341(6146), 1237905. <https://doi.org/10.1126/science.1237905>

- Klosin, A., et al. (2017). Transgenerational transmission of environmental information in *C. elegans*. *Science*, 356(6335), 320–323. <https://doi.org/10.1126/science.aah6412>