

La herencia de la pandemia por COVID-19

The inheritance of COVID-19 pandemic

Señor Editor:

La emergencia sanitaria nos ha obligado a modificar nuestro estilo de vida, estableciendo distanciamiento social y confinándonos en nuestros hogares. Más aún, algunas personas se encuentran viviendo situaciones de extrema vulnerabilidad, porque han sufrido la pérdida de sus seres queridos o se encuentran cuidándolos, han perdido su empleo, disminuido sus ingresos o están sufriendo violencia intrafamiliar. Por otro lado, los profesionales de la salud se han visto altamente demandados, trabajando al máximo de sus capacidades. Incluso si no estamos en alguna de esas situaciones, sentimos incertidumbre frente a la llegada de la “nueva normalidad”. En resumen, las situaciones vividas por nuestra población en el último tiempo han afectado de distinta manera la salud mental de muchas personas, presentando sintomatología compatible con trastornos depresivos o de ansiedad, como alteración del ciclo sueño-vigilia y de la concentración, miedo a salir a la calle, somatización de ansiedad, etc. El ser humano, desde la prehistoria, ha tenido que sobrevivir a situaciones de estrés y es parte importante de su evolución. La respuesta adecuada al estrés se asocia a un estado de alerta fisiológica regulada por dos sistemas hormonales interrelacionados: el sistema simpático-adrenérgico, que produce adrenalina, y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que produce cortisol. La activación descontrolada de alguno de estos sistemas se asocia a patologías mentales como ansiedad severa, estrés tóxico y estrés post-traumático (EPT)¹. Dada la influencia del ambiente en la expresión de nuestros genes, es válido preguntarnos cómo los últimos acontecimientos vividos producto de la pandemia por COVID-19 afectarán nuestro material genético, y el de nuestra descendencia. Los cambios epigenéticos se asocian a alteraciones químicas del ADN y de las histonas, así como a la modificación de su expresión por acción de distintos tipos de ARNs no codificantes (micro ARNs, ARNs largos, pequeños ARNs de interferencia y piwi ARNs), sin involucrar cambios en la secuencia del ADN¹. En este proceso participan, por ejemplo, nutrientes como el ácido fólico como dador de grupos metilo, y la vitamina C como cofactor de desmetilasas de ADN e histonas.

Existen diversos estudios que demuestran que el estrés y los cambios en los estilos de vida generan marcas epigenéticas heredables. Por ejemplo, la depresión prenatal, el estrés tóxico y el EPT provocan alteraciones en el eje HHA o en el aprendizaje. Destacan los estudios de Meaney y cols., que relacionaron el ambiente postnatal con el desarrollo de sistemas neuronales hipotalámicos

asociados con tolerancia al estrés, aprendizaje y memoria². Por otro lado, la restricción calórica impuesta en Holanda por el gobierno alemán durante la II Guerra Mundial se asoció con cáncer, diabetes, obesidad en la edad adulta de los hijos en gestación durante dicho período, pero también se observó una herencia transgeneracional masculina de obesidad³. Además, las condiciones extremas de hacinamiento y restricción de alimentos de los prisioneros de la guerra civil de Estados Unidos en 1864 se asociaron con una herencia transgeneracional masculina de muerte temprana,⁴ revelando la importancia del ambiente pre/postnatal en el desarrollo de la descendencia, con una clara contribución masculina. Si bien durante la gametogénesis y las primeras etapas de la embriogénesis se produce una reprogramación genética y se pierde la mayoría de las marcas epigenéticas, se han identificado cerca de 100 genes de los gametos masculino y femenino que forman parte de la impronta genética y que permiten un desarrollo placentario y embrionario normal. La impronta genética se asocia a marcas epigenéticas que determinan la expresión monoalélica de un gen, según del progenitor que las presente.

Los principales cambios epigenéticos asociados a condiciones de estrés involucran la hipometilación de las regiones promotoras de genes específicos, como el FKBP5 (FK 506 binding protein 5), el receptor de glucocorticoides, el receptor NMDA de glutamato (sigla en inglés de ácido N-metil-D-aspartico) y el BDNF (sigla en inglés del factor neurotrófico derivado de cerebro)¹⁻³. También se han encontrado cambios en el grado de metilación de las histonas H3 y H4 asociado con restricción calórica y trastornos de aprendizaje¹⁻³; y en el contenido de miARN en oocitos y espermatozoides. Estos miRNA regulan las modificaciones post-traduccionales de las histonas y afectan el neurodesarrollo fetal^{5,6}. Al respecto, recientemente Chan y cols. encontraron que los espermatozoides de ratones sometidos a 1 mes de estrés crónico captan y conservan por un largo tiempo los exomas liberados por las células epiteliales epididimales, más aún, las células de la placenta también captan estos exomas luego del cruce. Los exomas son vesículas extracelulares que conforman un modelo único de comunicación intercelular, dada su capacidad de transportar pequeñas moléculas cargo, como proteínas, lípidos y miARN. En este estudio, los miARNs encontrados en los exomas de las células epiteliales epididimales de animales estresados afectaron genes relacionados con señales sinápticas y transporte de neurotransmisores en el sistema nervioso central del feto. Estudios complementarios realizados *in vitro* en el mismo trabajo permitieron determinar que corticosterona 1,4 μM pudo replicar el efecto del estrés en el perfil de miARN de las células epiteliales epididimales, y que los espermatozoides aislados de sujetos estresados (6 meses de puntuación alta en examen de percepción

de estrés) presentaron un perfil de miARN diferente al de los sujetos normales, revelando que los miARN constituyen otro factor epigenético posiblemente responsable de la herencia transgeneracional masculina en caso de estrés⁵.

En resumen, es probable que la pandemia del COVID-19 produzca marcas epigenéticas heredables que afecten la susceptibilidad a enfermedades y los patrones de comportamiento de las nuevas generaciones. Se requiere tener en consideración realizar estudios en la descendencia de la población expuesta a esta pandemia, asemejando los estudios que se han realizado luego de eventos históricos emblemáticos, como la guerra civil de EE.UU. y la segunda guerra mundial. También cabe preguntarse cuáles serán los efectos epigenéticos del estrés y la violencia vivida luego del estallido social de octubre de 2019, y de la inestabilidad económica que sufren cada día las clases sociales menos favorecidas de nuestro país.

Lorena Mardones¹

*¹Bioquímico, Doctor en Ciencias Biológicas.
Unidad de Bioquímica y Genética Nutricional.
Laboratorio de Ciencias Biomédicas.
Departamento de Ciencias Básicas.
Facultad de Medicina.
Universidad Católica de la Santísima Concepción.*

Referencias

1. Blacker CJ, Frye MA, Morava E, Kozicz T, Veldic M. A Review of Epigenetics of PTSD in Comorbid Psychiatric Conditions. *Genes (Basel)* 2019; 10 (2). doi: 10.3390/genes10020140.
2. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1161-92. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.1161.
3. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, Gu H, Putter H, Zhang Y, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun* 2014; 5: 5592. doi: 10.1038/ncomms6592.
4. Yehuda R, Flory JD, Bierer LM, Henn-Haase C, Lehrner A, Desarnaud F, et al. Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2015; 77 (4): 356-64. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.02.006.
5. Chan JC, Morgan CP, Adrian Leu N, Shetty A, Cisse YM, Nugent BM, et al. Reproductive tract extracellular vesicles are sufficient to transmit intergenerational stress and program neurodevelopment. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 1499. doi: 10.1038/s41467-020-15305-w.
6. Salas-Huetos A, James ER, Aston KI, Jenkins TG, Carrell DT, Yeste M. The Expression of miRNAs in Human Ovaries, Oocytes, Extracellular Vesicles, and Early Embryos: A Systematic Review. *Cells* 2019; 8(12). doi: 10.3390/cells8121564.

Correspondencia a:
Lorena Mardones
l.mardones@ucsc.cl