

La Epigenética y el Síndrome Fetal Alcohólico

Epigenética e Síndrome Alcoólica Fetal

Epigenetics and Fetal Alcohol Syndrome

Roberto A. Rovasio¹, Natalia L. Battiato².

¹Médico Cirujano. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
Técnico de Laboratorio (Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas; Argentina).
Doctor en Medicina (Universidad Nacional de Córdoba).
Docteur d'Université (Université Paris Nord, XIII, France).
Profesor Emérito (Universidad Nacional de Córdoba).
Investigador Principal (CONICET). Jubilado.
Comunicador Científico (UNC).
Correo de contacto: rovasio@yahoo.com.ar
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3907-0252>

²Técnica de Laboratorio (Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas; Argentina).
Profesora Ayudante "A" (Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales; Argentina).
Responsable Área Cultivo Celulares (Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales. Centro de Biología Celular y Molecular; Argentina).

Fecha de Recepción: 2023-06-20 **Aceptado:** 2023-06-23



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Resumen

La integración de Epigenesis, PINE y Síndrome Fetal Alcohólico introduce una visión holística de la bio-medicina, comprendida desde la investigación científica básica hasta su proyección a la sociedad. También se incluye en el marco de intereses de diverso tipo y de factores sociales que la condicionan o sustentan. En esta revisión, se bosquejarán las bases de las mencionadas áreas del conocimiento en un intento de ofrecer una visión objetiva y desprejuiciada de su estado actual.

Palabras Claves: epigenoma; síndrome fetal alcohólico; embrión; toxicidad alcohólica.

Resumo

A integração da Epigênese, PINE e Síndrome Alcoólica Fetal introduz uma visão holística da biomedicina, que vai desde a pesquisa científica básica até sua projeção para a sociedade. Insere-se também no quadro de interesses de diversa índole e de fatores sociais que o condicionam ou sustentam. Nesta revisão, serão delineadas as bases das áreas de conhecimento supracitadas, na tentativa de oferecer uma visão objetiva e sem preconceitos de seu estado atual.

Palavras chaves: epigenoma; síndrome alcoólica fetal; embrião; toxicidade alcoólica.

Abstract

The integration of Epigenesis, PINE and Fetal Alcohol Syndrome introduces a holistic vision of biomedicine, ranging from basic scientific research to its projection to society. It is also included in the framework of interests of various kinds and social factors that condition or sustain it. In this review, the bases of the aforementioned areas of knowledge will be outlined in an attempt to offer an objective and unprejudiced view of their current state.

Keywords: epigenome; fetal alcohol syndrome; embryo; alcoholic toxicity.

Introducción

En las últimas décadas, las ciencias modernas –en particular, la biomedicina–, puso especial énfasis en el concepto de *integración* como uno de sus importantes cimientos. Una posición que también se expandió hacia disciplinas de las áreas sociales, políticas, económicas y, hasta, religiosas.

Asimismo, un reciente paradigma fundacional comprende la complejidad de la **Psico-Immuno-Neuro-Endocrinología** (PINE)⁽¹⁾, implementado como la acción de unir, incorporar y entrelazar áreas previamente –o en apariencia– ajenas, dispares o divergentes, asimilándolas en una globalidad con sentido totalizador.

En este artículo, se procura revisar la integración, no siempre evidente, entre algunos recientes conceptos básicos del desarrollo embrionario (**Epigenética**), con aspectos neuro-conductuales que convergen en la etiopatogenia de un trastorno conocido desde la remota antigüedad (**Síndrome Fetal Alcohólico**).

La epigenética..., y algo de historia

El término **epigenética** (o epigénesis, en sentido amplio) puede rastrearse desde épocas muy remotas⁽²⁾ (Rovasio, 2006; Eynard et al., 2016). Y luego de varios siglos de idas y vueltas alrededor de este concepto, a mediados del siglo XX, Conrad Waddington (1905-1975) lo explicitó como *interacciones causales entre los genes y los factores extrínsecos que producen el fenotipo* (PNEI Review, 2023). Actualmente, en un campo biológico en rápida expansión, el concepto ganó precisión con la idea que *la epigenética involucra los cambios heredables en la función génica que se producen sin una modificación en la secuencia de nucleótidos del ADN*⁽³⁾. Es decir, un diálogo entre los genes y el medio ambiente, éste último como un amplio abanico de posibles influencias desde el entero universo hasta el microambiente molecular de la célula.

Para llegar a este concepto, resultaría útil considerar que, desde mediados del siglo XIX y por más de cien años, se transcurrió por una época brillante de la biología, con nuevos descubrimientos biológicos. Fueron importantes precursores los estudios del núcleo celular, de la fusión del ovulo y el espermatozoide, del

⁽¹⁾ También como Psico-Neuro-Immuno-Endocrinología (PNIE), Psico-Neuro-Endocrino-Immunología (PNEI) o *Psychoneuroendocrinology* (PNE), <https://www.ispne.net/>

⁽²⁾ Alfonseca M. (2018). Divulgación de la Ciencia. Blog. <https://divulciencia.blogspot.com/2018/04/preformacion-y-epigenesis.html>; <https://divulciencia.blogspot.com/2018/04/epigenesis-y-epigenetica.html>; <https://divulciencia.blogspot.com/2018/04/el-fin-del-gen-egoista.html>; <https://divulciencia.blogspot.com/2018/04/evolucion-siglo-xxi.html>

⁽³⁾ The Epigenome Network of Excellence (NoE). (2023). <https://www.epigenome-noe.net/> Epigenética. (2023). <https://es.wikipedia.org/wiki/Epigen%C3%A9tica> Waddington C.H. (2023). https://es.wikipedia.org/wiki/Conrad_Hal_Waddington

intercambio de cromosomas paternos y maternos en el cigoto, y del aislamiento del ADN por J. F. Miescher (1844-1895), en principio sin saber de qué se trataba.

Vale destacar que, al comienzo de la larga búsqueda de la molécula responsable de la transmisión de los caracteres hereditarios, se pensó y trabajó mucho sobre las proteínas, estudiadas como adecuadas moléculas por su cantidad, variedad y complejidad. Para esos tiempos, el ADN era definido como “una molécula larga, monótona y aburrida”. En la misma época, surgieron las propuestas sobre el origen de las especies, los primeros pasos de la genética y los trabajos pioneros de la embriología (véase Rovasio et al., 2016 b, c).

Las nociones obtenidas sobre el desarrollo embrionario durante el siglo XIX, junto con los avances en la bioquímica y la físico-química, fueron fundamentales para que, en la década de 1950, se sentaran las bases moleculares de la asociación del ADN con la transmisión de la herencia, en particular al producirse el descubrimiento de la doble hélice del ADN por Francis Crick (1916-2004), James Watson (1928--) y Rosalind Franklin (1920-1958). Esto permitió comenzar a descifrar el Código Genético a partir de los años 1960s. Y así, se restableció una idea de preformismo, pero esta vez sobre una base molecular, cuando Francis Crick en 1958, propuso el **Dogma Central de la Biología Molecular**: “*Toda la información biológica está en los genes. La transferencia de esa información se verifica siempre de ácido nucleico a ácido nucleico, o de ácido nucleico a proteína, pero nunca de proteína a proteína o de proteína a ácido nucleico*”⁽⁴⁾ (Figura N° 1) (Crick, 1958, 1970).

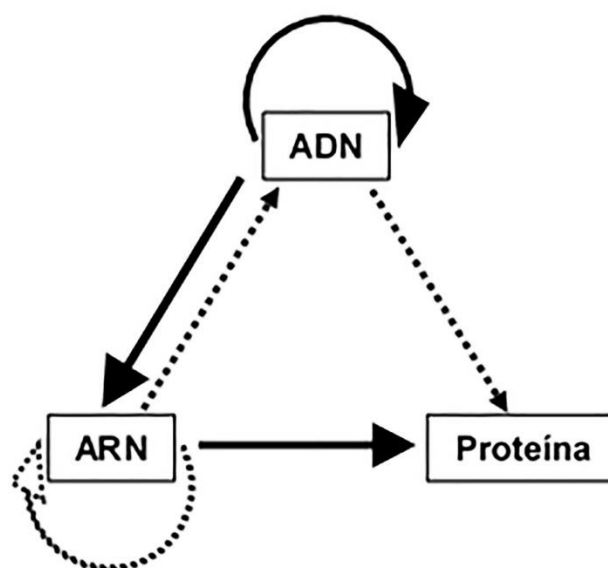


Figura N° 1. Dogma Central de la Biología Molecular. La transferencia de información (flechas enteras) se hace de ADN a ADN (replicación), de ADN a ARN (transcripción) y de ARN a Proteína (traducción). Las flechas quebradas indican casos excepcionales (Crick, 1958, 1970).

⁽⁴⁾ National Human Genome Research Institute. National Institutes of Health (NIH). Bethesda, USA.
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Central-Dogma#:~:text=El%20dogma%20central%20de%20la,ARN%20directamente%20a%20la%20prote%C3%A9ina,Dna.>

A partir de aquellos pioneros de los años 1950s, se comenzó a aislar y a identificar genes como trozos discretos de ADN, se los disecó, analizó y sintetizó. Una consecuencia fue el descubrimiento que la especie humana es genéticamente muy cercana, no solo de los “primos peludos” (chimpancés, gorilas y gibones), sino también de otros integrantes del mundo animal. La determinación de genomas permitió conocer que el ADN de un ser humano comparte semejanzas con el ADN de cualquier otro ser humano en más del 99%. Y esto, que para algunos parecía exagerado, otros lo vieron como bastante lógico y razonable. De todos modos, no fue fácil asimilar que las diferencias entre cualquier ser humano del planeta, estaba determinado sólo por el 1% de su ADN. Esta sorpresa de los científicos aumentó hasta el estupor cuando se logró establecer que el ADN de un ser humano es compartido en más del 20% con el ADN de muchos gusanos, el 75% con el de las vacas, el 80% con el de ovejas, el 90% con el de ratones, el 92% con el de perros y el 98% con el de monos (Eynard et al., 2016; Alberts et al., 2022; Lewis, 2023).

La entrada en escena de la biología molecular y la apertura mental de muchos científicos (aunque no de todos), permitió empezar a intentar conocer los complejos mecanismos de regulación que pudieran explicar de qué manera la enorme diversidad biológica observable en el planeta podría desarrollarse sobre la base de sólo una pequeña proporción de un singular ADN diferente entre especies muy distintas en sus formas y funciones. No pareció razonable que tantas diferencias fuesen determinadas en función de un código inscripto en los segmentos de ADN de una escasa proporción del genoma. Estos pensamientos empujaron a indagar (y encontrar) alguna función oculta del, hasta entonces, inexplorado “ADN basura” (véase más adelante), y reflataron un enfoque moderno de la epigénesis. Se comenzó a responder con evidencias lo que, actualmente, sólo asoma como la parte visible de un enorme iceberg todavía oculto. También se comenzó a discutir y clarificar la aparente paradoja biológica de la Unidad y Diversidad de los seres vivos.

En años recientes, fueron editadas obras importantes sobre estos tópicos. Una de las principales, el libro “La Canción de la Célula: Una Exploración de la Medicina y del Humano Nuevo”, de Siddhartha Mukherjee, médico, investigador y laureado divulgador científico sumergido en la tradición genómica y celular, que ha visto el poder y las limitaciones de esos enfoques para lograr respuestas convincentes. “El atomismo biológico –dice Mukherjee–, está llegando a sus límites explicativos...; así como los genes son explicaciones incompletas de la complejidad y diversidad de los organismos, también las células, por sí mismas, son explicaciones incompletas de la complejidad de los organismos. Necesitamos considerar las interacciones célula-célula y las interacciones célula-ambiente, dando paso al holismo en la biología celular”⁽⁵⁾.

De acuerdo con los modernos enfoques de la biología, los genes individuales o el genoma completo son sistemas de información interactivos y depositarios de la herencia en tanto integrado con acciones de diversas “señales” de su micro- o macroambiente. Hoy se sabe que, además del código genético grabado en el ADN, hay (muchos) otros factores que regulan cómo, cuándo y donde actúan, y cómo,

⁽⁵⁾ The Song of the Cell: An Exploration of Medicine and the New Human. Siddhartha Mukherjee. 2022. 496 pp. Bodley Head. London, UK.

cuándo y dónde comienzan y terminan de funcionar. Y muchos de esos sistemas reguladores, sin duda, pertenecen a la órbita del medio ambiente –en sentido amplio–, que están ayudando a explicar la aparente paradoja biológica desde un enfoque epigenético. Una Diversidad de los seres vivos basada en una compleja regulación de la Unidad conservada, que también permitiría, sobre la base de los seres vivos contemporáneos, inferir los cambios ocurridos en la escala evolutiva, que son la base de la integración de la reciente disciplina de Evo-Devo (Recuadro 1).

En síntesis, los genes aportan los elementos básicos para la construcción y funcionamiento de los organismos vivos, transmitidos de progenitores a hijos mediante la embriogénesis. Pero la actividad (la “expresión”) de esos genes puede ser modificada mediante cambios químicos (acetilación, metilación, etc.) que inducen variaciones en la información transmitida por el código genético (Figura N° 2) (Rovasio, 2006; Kornblihtt, 2015; Eynard et al., 2016; Alberts et al., 2022).

Recuadro 1: El concepto de Evo-Devo⁽⁶⁾

Como parte de nuevos desarrollos en las áreas científicas asociadas a desarrollo embrionario, epigenética y evolución, eclosionó la **Evo-Devo**, por su acrónimo en inglés (*Evolution + Development = Evolución + Desarrollo [embrionario]*), o en castellano como **Biología Evolutiva del Desarrollo** o **Biología del Desarrollo Evolutivo**. La Evo-Devo se está estableciendo como una “última moda” en Biología (que también las hay) y se podría anticipar que –junto con la epigenética– en un futuro no lejano, serán fuentes de conceptos trascendentes en el amplio espectro de las ciencias de la vida (Goodman, 2000; Rendón, 2013; Nuño de la Rosa, 2016; Rovasio et al., 2016 b).

En una difícil síntesis de Evo-Devo, el concepto de Evolución expresa los cambios de los organismos a lo largo de millones de años, condicionados por el desarrollo embrionario que, a su vez, depende de la integración entre información genética (ADN) y epigenética (ambiente). Estos mecanismos determinantes del desarrollo embrionario, son a su vez condicionados y condicionantes al insertarse en la variable temporal que conforma la base evolutiva de los seres vivos.

Con las mencionadas “herramientas epistémicas”, la Evo-Devo utiliza el conocimiento de los niveles celular y molecular embrionario del ser vivo actual, para deducir los cambios que durante el tiempo evolutivo se habrían producido desde los organismos más simples hasta los más complejos. Aunque todo pudo haberse iniciado en la famosa “sopa prebiótica” hace 3.500 millones de años, los conceptos biológicos actuales resultan de la sedimentación, transformación e integración de ideas desde hace menos de cuatro milenios.

Mientras, por una parte, la **genética** trata sobre el **genoma** (el ADN) que, en cada célula, contiene la **información necesaria para que un organismo pueda ser y funcionar**, por otra parte, la **epigenética** trata del **epigenoma**, que se encarga de gestionar el genoma y **modula cómo y cuándo un organismo es y funciona** (Figura

⁽⁶⁾ Evo-Devo. https://es.wikipedia.org/wiki/Biolog%C3%ADa_evolutiva_del_desarrollo

Nº 2). Otra metáfora del complemento entre genoma y epigenoma podría surgir en la imagen del genoma como un libro –donde letras, palabras, frases y capítulos representan formas de almacenar la información, idéntica en cada una de las copias del libro–, en tanto que el epigenoma sería la lectura e interpretación del libro, que dependerá de la complejidad de factores subjetivos, formativos y emocionales de cada lector. Otro ejemplo sería el genoma equiparado con el disco duro de una computadora, y el epigenoma el sistema operativo que ordena los datos. La epigenética, entonces, permite diferentes “interpretaciones” de un molde fijo (el código genético), que da como resultado distintas lecturas, según sus condiciones de integración (Figura Nº 2).

Asimismo, es importante tener en cuenta que el repertorio de las posibles influencias ambientales (epigenéticas) se pueden expresar en una amplitud que abarca desde las radiaciones cósmicas hasta los cambios moleculares en la intimidad de los seres vivos, pudiendo éstos derivar de la dieta alimentaria, la bebida consumida y el aire respirado.

También se deben considerar otras causas epigenéticas asociadas al estrés, tales como los trastornos endocrinos, inmunitarios o psico-neurológicos, factores aún poco (o nada) conocidos, pero con potencial influencia sobre el funcionamiento y regulación de la expresión génica (PNEI Review, 2023). No obstante, es necesaria una profundización de los estudios y una optimización de los resultados para llegar a conclusiones consistentes y convincentes. En un reciente trabajo de revisión, sobre aspectos epigenéticos y alteraciones del sistema inmunitario como parte de los efectos del alcohol en la etapa prenatal, se reconoce una posible relación entre estas condiciones. Sin embargo, se advierte que los resultados deben ser interpretados con precaución ya que muchos de ellos son correlativos más que causales. Estudios profundos sobre la base de métodos más estandarizados, que permitan una mejor comparación entre las numerosas variables biológicas y estadísticas consideradas, serán necesarios para llegar a inferencias causales sobre los numerosos tópicos abarcados (Lussier et al., 2021).

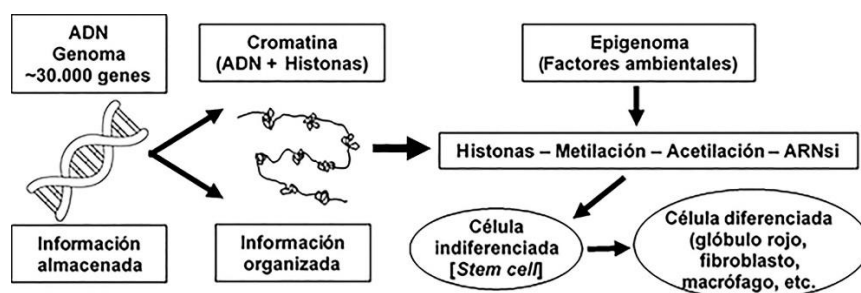


Figura Nº 2. Sinopsis epigenética: Cada núcleo celular de un organismo contiene toda la información genética almacenada (ADN), organizada con proteínas asociadas (cromatina). La secuencia de bases del ADN determina la síntesis de miles de proteínas diferentes, pero la regulación de la expresión o silenciamiento de segmentos de ADN (activación/inactivación de genes) está influenciado por factores ambientales que organizan el ADN (histonas), o por “marcas” en algunas de sus bases (metilación, acetilación), o por bloqueos de trozos del ADN (ARNsi), dando como resultado variedades de proteínas diferentes. Una célula indiferenciada o célula madre [*stem cell*] tiene potencialidad para diferenciarse en distintos tipos celulares (glóbulo rojo, fibroblasto, macrófago, etc.), como respuesta al código genético del ADN modulado por los estímulos recibidos desde su micro-ambiente (Rovasio, 2006).

Así, las interacciones entre el microbioma intestinal, el sistema inmune y el cerebro son temas emergentes de interés en los mecanismos de desarrollo del sistema nervioso central en condiciones normales y patológicas (Rovasio, 2022). Y vale mencionar que son casi inexistentes los trabajos de investigación sobre la participación del sistema PINE en condiciones de exposición multisistémica al alcohol y otros tóxicos en la etapa prenatal y postnatal temprana, sin duda una rica fuente de futuros hallazgos sobre este importante tema de estudio, tanto en sus aspectos experimentales básicos, como clínicos y terapéuticos.

Desde que se comenzó a descifrar el genoma de muchas especies (incluidos los ~30.000 genes del ser humano), se observó que sólo una menor proporción de esos genes (5-10%) contienen los códigos para la síntesis de todas las proteínas estructurales y funcionales del organismo. La mayor parte del resto del genoma, cuya función aún se desconoce, fue considerado durante mucho tiempo (incluso, hasta hoy) como “restos evolutivos atávicos”, “secuencias sin importancia” o “basura genética” (Eynard et al., 2016; Alberts et al., 2022). Tan fuerte fue (es) la tradición establecida desde el nacimiento de la “doble hélice del ADN” en la década de 1950 (Crick, 1958, 1970), que su dominio del campo científico con el concepto de “un gen > una proteína > una función”, dejó fuera de juego a la mayor parte del ADN de cualquier ser vivo cuyas funciones son aún poco o nada conocidas.

Sin embargo, en las últimas décadas, nuevas vías de investigación contribuyeron a relativizar el determinismo genético estricto y poner en cuestión aquellos conceptos transmitidos con fuerza doctrinal. Por una parte, el descubrimiento de que un gen puede dar origen a varias proteínas con funciones diferentes (y en algunos casos opuestas), desde los virus hasta el ser humano mediante un mecanismo llamado de empalme alternativo [*alternative splicing*] (Marasco y Kornblihtt, 2023). Por otra parte, se volvió a pensar en términos epigenéticos, así como a indagar sobre aquel malogrado “ADN basura”, encontrándose que en muchos casos su función (hasta entonces desconocida) sería regular la expresión de los llamados genes estructurales y funcionales. Además, se ha empezado a conocer, relacionar e integrar la participación de los “segmentos mudos” de ADN en la mecánica de la evolución de los seres vivos, más allá del mecanismo darwiniano de la selección natural (Sandín, 2019; Rovasio, 2023).

A medida que se va conociendo más sobre la función del epigenoma, se observa que la expresión (funcionamiento) de los genes (síntesis de proteínas) es un proceso mucho más complejo de lo que se pensaba. Un mecanismo que depende del espacio (genes que se expresan en una parte del embrión y no en otra), y también depende del tiempo (genes que se expresan en momentos específicos del desarrollo embrionario, pero no en otros). También hay genes que dependen de la regulación ejercida por otros genes (Kornblihtt, 2015; Alberts et al., 2022).

No obstante, el concepto reduccionista del gen como la unidad exclusiva de la información molecular heredable, seguirá siendo difícil de modificar (mucho menos, erradicar), ya que sigue siendo muy conveniente para los grandes negocios y prácticas de manipulación genética de las grandes industrias farmacéuticas y biotecnológicas, en especial de los cultivos transgénicos, quizás también de las vacunas, con un creciente control sobre la investigación científica y su manipulación con fines comerciales. Esta desafortunada posición suele estar asociada al desinterés en tomar en cuenta las complejas interacciones biológicas y

ecológicas, difíciles de controlar o prevenir sus consecuencias, y que pueden conducir a riesgos indeterminados para el ser humano y su único hogar en la biosfera planetaria (Rovasio, 2020; 2023).

El desarrollo del embrión..., y algo más

123

En la época del faraón Akenaton (1372-1336 AC), ya se tenía el concepto de que en la formación de un nuevo individuo participaba el “germen de la mujer” y la “semilla del varón”. Mucho tiempo después, Hipócrates (460-370 AC) sostenía la semejanza del desarrollo de aves y seres humanos. Y en los mismos lejanos tiempos, quizás fue Aristóteles (384-322 AC) quien comenzó a preguntarse: ¿Cómo se forma un embrión? Y para intentar responderse, hizo experimentos empíricos, mucho antes que Galileo Galilei (1564-1642), el reconocido “padre del método científico”. El Estagirita puso a incubar huevos de gallina, los fue abriendo diariamente y realizó observaciones cruciales que le permitieron proponer las primeras bases de la Epigénesis, contrariando las ideas del Preformismo y del Homúnculo, que ya asomaban en aquellas épocas.

Desde el siglo V AC, la Teoría Preformista sostenía que el embrión no era más que el crecimiento de un organismo que ya estaba formado en miniatura en las células germinales, idea vigente por más de un milenio hasta que, a fines del siglo XVII, el preformismo se separó en dos corrientes. Una de ellas, defensora del Espermismo, sostenía que el mini-individuo residía en el espermatozoide (Homúnculo o Animáculo), contando como uno de sus defensores a Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) –inventor de los primeros microscopios–, que llegó a declarar haberlos visto y, además, ¡dibujado! (Figura N° 3). La otra opinión, partidaria del Ovismo, defendía la idea de que el individuo en miniatura residía en los óvulos, y entre sus defensores había importantes pioneros de la biología como Marcello Malpighi (1628-1694) y Lazzaro Spallanzani (1729-1799).

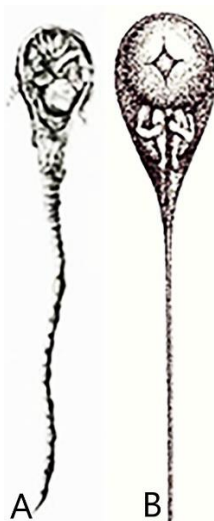


Figura N° 3. Espermatozoides con homúnculos dibujados (A) e idealizados (B) por Anton van Leeuwenhoek.

Aunque hoy estas concepciones parecen absurdas, se mantuvieron durante mucho tiempo, hasta que el “sentido común” hizo ver que, para ser verdadera cualquiera de ellas, requeriría que las células germinales (óvulos y/o espermatozoides) contuvieran un mini-individuo, que a su vez debería contener un mini-individuo en sus propias células germinales, y así sucesivamente, a la manera de una infinita Mamushka o Muñeca Rusa. Aunque hubo quienes trataron de explicar esta incongruencia, eso ya es otra historia.

A partir del siglo XVIII, al disponer de mejores microscopios, las opiniones volvieron a favorecer a las ideas de epigénesis, aunque también en esta etapa (lejos aún de sus bases moleculares), predominaron muchas propuestas sobre “fuerzas formativas”, “fuerzas organizadoras” o “fuerzas vitales” –invisibles y semejantes a la fuerza gravitacional propuesta por Newton (1643-1727)–, como responsables de la formación y desarrollo del embrión.

El desarrollo embrionario es el paradigma de una integración mediante interacciones entre moléculas y células que organizan estructuras complejas. Una verdadera “cooperación” que produce el pasaje desde el *estado unicelular* hacia el *estado multicelular*. Ese gran paso evolutivo, que en la *filogenia* (origen y desarrollo de los seres vivos) transcurre en millones de años, en la *ontogenia* (desarrollo de cada organismo) ocurre, según la especie, en lapsos que van desde horas hasta meses (Figura N° 4). En el progreso de ambas escalas (filogenia/ontogenia) existe un punto de partida que corresponde a las primeras interacciones de comunicación, reconocimiento e integración entre moléculas y células, como es el caso entre ovulo y espermatozoide en la formación de un nuevo individuo.

Luego de esta primera “cooperación” celular, el embrión está en condiciones de formar sus diferentes tejidos y, a partir de ellos, los esbozos de sus órganos y sistemas. Para ello, avanza por una compleja etapa de diferenciación, con aparición de poblaciones celulares especializadas en distintas funciones (histogénesis = formación de los tejidos). Así, el organismo adquiere las estructuras aptas para su revestimiento y protección, para moverse y mover sus órganos, para recibir señales del exterior y estímulos de su propio cuerpo y para elaborar las respuestas biológicas adecuadas, todo ello durante el transcurso del periodo de la morfogénesis (desarrollo de órganos y sistemas), que será la base de un organismo complejo (Eynard et al., 2016).

Aunque la ontogénesis presenta variaciones que dependen de la especie, en su conjunto manifiestan un patrón de desarrollo similar –desde insectos hasta ballenas–, considerado como una unidad central de la biología. Ese ciclo de desarrollo está integrado por etapas de proliferación y diferenciación celular con características morfogénicas similares y su resultado general define dos importantes propiedades del desarrollo embrionario, independientes de la forma o variedad que adopten:

- (1) Dentro de cada generación, produce diversidad celular y organización.
- (2) De una a otra generación, asegura transferencia hereditaria y continuidad de la especie. (Figura N° 4).

Varios años antes de que el lector adquiriera la capacidad para leer este artículo, su cuerpo estaba formado por una sola célula; toda la información contenida ahora en cada una de sus células estaba concentrada en una sola célula;

todas las funciones básicas que en su cuerpo adulto cumplen muchos grupos de células especializadas se desarrollaban en una sola célula; toda su capacidad para sobrevivir, que en su organismo maduro se cumple mediante procesos complejos de células muy diferenciadas, en el organismo primitivo se repartía entre unas pocas células. Además, muchos (¿la mayoría?) de los sistemas de integración, coordinación y regulación de esos procesos, ocurren mediante similares procesos celulares/moleculares. Esto es válido para todas las especies del planeta y es un ejemplo de la aparente paradoja biológica entre los fenómenos de Unidad y Diversidad (Rovasio et al., 2016 a,b,c; Rovasio 2023).

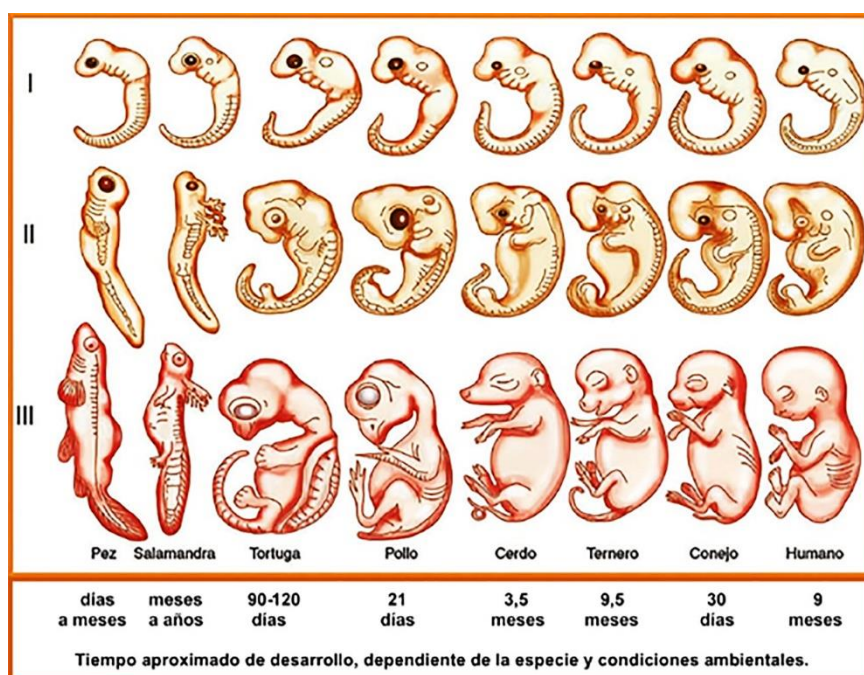


Figura N° 4. Embriones de Karl E. von Baer. Serie de embriones de diferentes especies en etapas prenatales (I, II y III) con distintos tiempos de desarrollo. Se visualizan los dos conceptos en apariencia paradójicos de la biología: Diversidad y Unidad (ver detalles en el texto). La diversidad animal coexiste con (¿depende de?) la unidad de estructuras, funciones y mecanismos de regulación molecular y celular.

En la convergencia entre diversidad y unidad, la diversidad podría ser expresada en el “producto final” de un género, especie o individuo, como consecuencia de la unidad expresada en términos de los procesos biológicos comunes que regulan el desarrollo de cada uno de ellos. Al observar la Figura 4, resulta difícil –aun para un embriólogo–, establecer la especie de los embriones si se considera sólo la fila superior (Figura N° 4. I) y la mayor parte de la segunda fila, correspondiente a etapas más avanzadas del desarrollo (Figura N° 4. II). Solo en la tercera fila, de embriones casi a término (Figura N° III), es posible diferenciar un ternero de un ser humano y sería muy difícil distinguir a este de otro primate, excepto por la cola.

Ya en la época de Ernest Von Baer (1792-1876), se expresaron “leyes” sobre el desarrollo de los animales que, con algunas modificaciones, mantienen su vigencia general (Rovasio et al, 2016 a,b,c):

* Las características generales y comunes a diferentes especies, aparecen antes que las características más especializadas.

* Las características más específicas se desarrollan de manera general, hasta que adquieren sus características más especializadas.

* Los cambios progresivos en los embriones de cada especie no pasan por las etapas adultas de especies “inferiores”, sino que se apartan de ellos. Por ejemplo, los arcos faríngeos del embrión humano no se parecen a las branquias de los peces adultos, sino a las estructuras branquiales de los embriones de peces. El pez desarrollará branquias y los mamíferos producirán estructuras de la nasofaringe.

* El embrión humano temprano no es semejante a la etapa adulta de otra especie animal, sino solo parecido a su etapa embrionaria. Es decir, diferentes especies comparten características comunes en las primeras etapas del desarrollo, que progresivamente se vuelven específicas y propias de su especie a medida que el desarrollo avanza.

Como una sintética conclusión de las dos primeras secciones de este artículo, se podría decir que el embrión se forma como resultado de la interacción entre el código genético combinado, derivado de sus progenitores, y los factores epigenéticos de su medio ambiente –en sentido amplio– que modulan su funcionamiento o expresión. Estos factores ambientales cubren un enorme abanico que tendrá influencia, entre otras, en la determinación de las condiciones de salud o enfermedad del individuo; y entre éstos últimos, cuentan todos los productos tóxicos que puedan ejercer su influencia.

El Síndrome Fetal Alcohólico..., nada menos

Esta afección, que aún soporta un injusto “escaso cartel” por parte de los profesionales, los legos y la sociedad (Sans-Fitó et al., 2019), expresa la asociación entre el consumo de alcohol por una mujer gestante y el desarrollo perturbado e irreversible de los bebés. Definida como un cuadro clínico en Francia (Lemoine et al., 1968), fue descrita y bautizada por Jones y Smith (1973) como *Síndrome Fetal Alcohólico* (FAS por su sigla en inglés), caracterizada por un patrón de anomalías físicas y mentales en hijos de madres que consumieron alcohol durante el embarazo y/o lactancia. Hoy, esta embriopatología sigue en aumento y se estima que así seguirá, aunque desde hace años fuera considerada como “*el más evitable de los defectos congénitos con deficiencia mental*” (Abel, 1990; Cordero et al., 1994). Porque este síndrome podría ser erradicado sólo con la abstención absoluta de alcohol en la mujer durante la gestación y lactancia (Rovasio, 2005; Fernández-Mayoralas y Fernández-Jaén, 2011; Warren et al., 2011; Rovasio et al., 2016 d; Suárez y Rivolta, 2016; Sans-Fitó et al., 2019; OPS, 2020; Vorgias et al., 2023).

En los últimos años, el FAS amplió el espectro de sus variadas denominaciones, reservándose el nombre original para las expresiones más graves de la enfermedad. En otros casos, se propusieron designaciones acotadas a ciertos conjuntos de signos y síntomas. Por ejemplo, el Espectro Alcohólico Fetal, definido,

entre otras anomalías, como problemas de la facilitación adaptativa en el momento del nacimiento y signos de abstinencia en el periodo neonatal⁽⁷⁾. No obstante, en el presente trabajo se utilizará su nombre de bautismo original [FAS], debido a que es suficientemente abarcativo para una adecuada comprensión, y también por el hecho de que las nuevas denominaciones, a veces, parecen obedecer a un exagerado fraccionamiento epistemológico (con clasificaciones y sub-clasificaciones que confunden al lector) o, en otros casos, exhiben una no siempre oculta (y menos científica) sensación de haberse “descubierto” una nueva enfermedad o alguna de sus variantes.

También se debería saber que esa “nueva enfermedad”, es conocida desde tiempos bíblicos, ya que en el relato del ángel que se presentó a la que sería madre de Sansón, le advirtió que no debía beber alcohol por el daño que podría producir en el hijo que le anunció iba a concebir⁽⁸⁾. Un muy antiguo y valioso conocimiento empírico.

Por la complejidad de su origen, evolución, manifestaciones y resultados, y a la luz de lo expuesto en las secciones anteriores, no hay duda que el FAS es una patología que se integra sin esfuerzo al gran conglomerado de las PINE, como también en directa relación con lo epigenético, nada menos que el macro- y microambiente alcohólico durante el desarrollo del embrión.

En breve síntesis, el FAS manifiesta las características físicas –con variaciones individuales y grados de profundidad–, que se observan en la Figura 5, tanto en niños como en el equivalente de un animal de experimentación (Rovasio y Battiato, 1995, 1996, 2002; Rovasio, 2005; Jaurena et al., 2011; Warren et al., 2011; Tolosa et al., 2016).

Como se puede ver con claridad, las anomalías faciales no son muy evidentes, al punto que cualquiera podría pasar junto a esos niños sin percatarse de su dolencia. Y esa es una de las características del FAS que hace difícil su diagnóstico. Este requiere de una evaluación epidemiológica y de antecedentes materno-familiares, como también de una adecuada evaluación física y un diagnóstico preciso de la imagen facial mediante métodos morfométricos, así como una evaluación psicológica de su estado cognitivo. No obstante, en casos más extremos, también puede presentar manifestaciones como microcefalia, paladar hendido, anomalías cardíacas, vertebrales, etc. En cuanto a las manifestaciones psicológicas y comportamentales, abarcan un gran abanico que sucintamente se pueden caracterizar como retardo mental, trastornos de conducta, perturbaciones cognitivas y del aprendizaje (Rovasio, 2005; Fernández-Mayoralas y Fernández-Jaén, 2011; Warren et al., 2011; Suárez y Rivolta, 2016; Sans-Fitó et al., 2019; Vorgias et al., 2023).

Un importante actor en el escenario del FAS es la posibilidad de transmisión de la preferencia alcohólica en hijos expuestos al alcohol *in utero*. Este enfoque fue evaluado en animales de experimentación como también a nivel clínico en humanos bebés mediante estudios no invasivos. Un grupo de investigación relevante fue

⁽⁷⁾ *Fetal Alcohol Disorders, Fetal Alcohol Spectrum Disorders, Partial Fetal Alcohol Syndrome, Alcohol-related Neurodevelopmental Disorder, Alcohol-related Birth Defects, Neurobehavioral Disorder Associated with Prenatal Alcohol Exposure*, etc. <https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/Fetal-Alcohol-Exposure.pdf>; <https://www.niaaa.nih.gov/research/fetal-alcohol-spectrum-disorders>

⁽⁸⁾ Biblia. Antiguo Testamento. Jueces 13: 3-5.

desarrollado en esta área por Juan Carlos Molina y continuado por sus discípulos en Córdoba (Argentina), tomando como base la experiencia temprana del alcohol en etapas prenatal e infantil y su efecto en la respuesta apetitiva posterior a la droga⁽⁹⁾.

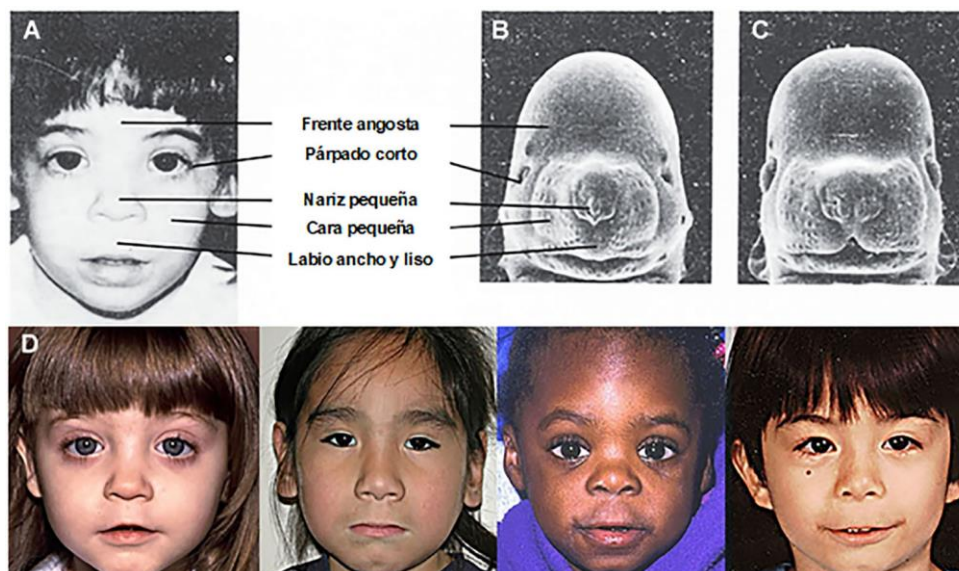


Figura N° 5. A. Niño con síndrome alcohólico fetal. B. Feto de rata con síndrome alcohólico fetal. En ambos casos se señalan las características faciales del FAS. C. Feto de rata normal (control). (Foto de Kathy K. Sulik, adaptado de Becker et al., 1994, Rovasio, 2005). D. Niños de diferentes etnias con FAS Fetal Alcohol Spectrum Disorders Program (Reproducción autorizada por American Academy of Pediatrics).

En síntesis, estos investigadores mostraron que los bebés nacidos de bebedoras frecuentes presentaron signos de angustia, con correlación positiva y significativa entre el consumo de alcohol materno y la frecuencia de expresiones faciales provocadas por el olor a alcohol, indicando que la exposición prenatal a dosis bajas –no teratogénicas– de alcohol es suficiente para modificar el valor hedónico del alcohol y promover, por condicionamiento clásico, la búsqueda, reconocimiento y preferencia alcohólica durante la infancia y la adolescencia (Faas et al., 2015; Miranda-Morales et al., 2020; Abate et al., 2001). También presentaron evidencias de alteraciones respiratorias en ratas luego de la exposición prenatal al alcohol, que podrían promover el síndrome de muerte súbita (D'aloisio et al., 2022). Asimismo, se avanzó en la disminución de los efectos de la exposición prenatal al alcohol mediante enriquecimiento ambiental (Wille-Bille et al., 2020) y por administración de un suplemento de folato (Marengo et al., 2023).

Sin duda, el FAS es una patología de origen multifactorial, de manifestación multisistémica y mecanismos multivariantes muy complejos. Una forma de enfocar el problema es investigar el efecto del etanol sobre poblaciones celulares preferentemente alteradas por el tóxico. Los autores de este artículo desarrollaron modelos experimentales *in vivo* e *in vitro* y obtuvieron evidencias de la participación del alcohol –en dosis suficiente para inducir FAS en humanos–, en la producción de defectos morfológicos, funcionales y dinámicos en *células de la*

⁽⁹⁾ Laboratorio de Alcohol, Ontogenia y Aprendizaje (IMMF-CONICET-UNC) y Cátedra de Neurofisiología y Psicofisiología de la Facultad de Psicología (UNC).

cresta neural (CCN), población celular embrionaria con intensa actividad migratoria y precursora del sistema nervioso periférico y el macizo craneofacial, entre otros derivados.

El tratamiento temprano de embriones de pollo con etanol –in ovo (Figura N° 6A-D) y en cultivo embrionario (Figura N° 7A-C)– produjo alteraciones craneales significativas en el desarrollo avanzado (Rovasio y Battiato, 2002; Tolosa et al., 2016). Por otra parte, los experimentos in vitro, con controles adecuados, mostraron que el tratamiento de CCN con etanol produjo alteraciones morfológicas y tróficas, del citoesqueleto y de la proliferación celular, así como perturbación de sus parámetros migratorios (Rovasio y Battiato, 1995, 1996, 2002; Jaurena et al., 2011). En otros experimentos, el tratamiento con etanol con simultánea administración de factores tróficos, permitió la reversión de parámetros tróficos y proliferativos alterados (Jaurena et al., 2011). También se mostró, en condiciones in vivo e in vitro, que la migración temprana de CCN expresa un mecanismo quimiotáctico inducido por gradientes de concentración de moléculas de su microambiente, tales como la quimioquina *Stromal Cell-derived Factor-1* (SDF-1), los factores tróficos *Neurotrophin-3* (NT-3) y *Stem Cell Factor* (SCF) (Rovasio et al., 2012; Tolosa et al., 2012), y el morfógeno *Sonic Hedgehog* (Shh), (Tolosa et al., 2012, 2016).

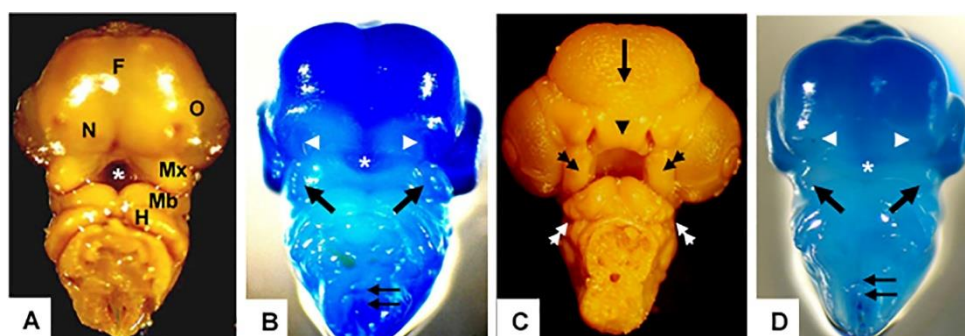


Figura N° 6. A, B. Región craneofacial de embriones de pollo controles en etapa 22-23 HH (3–4 días) tratados in ovo en etapa 8–9 HH (4-7s, ~26-30h) con solución salina PBS. A: Proceso frontal (F), vesículas telencefálicas y esbozo del ojo (O), placoda nasal (N), proceso maxilar (Mx), mandibular (Mb), hioideo (H) y estomodeo (*). B: La técnica de hibridación in situ con mRNA para *Sonic Hedgehog* (Shh), muestra (por transparencia) la expresión de Shh en neuroectodermo cefálico, ectodermo ventral de protuberancia frontonasal (cabeza de flecha), endodermo faríngeo del estomodeo (*), proceso maxilo-mandibular (flecha gruesa), notocorda y piso del tubo neural (doble flecha fina). C, D: Embriones de pollo de edad equivalente a A y B, tratados con etanol (ver detalles técnicos en publicación original). C: Macizo facial subdesarrollado, escaso crecimiento del proceso frontal, retardo en la separación de vesículas ópticas (flecha), pobre desarrollo de placodas nasales con fusión medial prematura (cabeza de flecha), poco desarrollo de procesos maxilar (doble cabezas de flechas negras) y mandibular (doble cabezas de flechas blancas). D: La técnica de hibridación in situ para marcar Shh, muestra la coexistencia de anomalías estructurales y expresión perturbada de Shh en territorios colonizados por CCN cefálicas. Mientras los embriones tratados con etanol conservan la expresión de Shh en telencéfalo y protuberancia frontal, está significativamente reducida en la placoda nasal (cabezas de flechas), ectodermo ventral del estomodeo (*), proceso maxilo-mandibular (flechas), notocorda y piso del tubo neural (flecha). (Tolosa et al., 2016).

Elaboración autorizada por los autores, en base a las imágenes originales del autor.

Al exponer los cultivos celulares a gradientes espaciales de *Sonic Hedgehog* (presente en los sitios blanco del embrión normalmente colonizados por CCN), también se demostraron definidas alteraciones de la velocidad del desplazamiento y de la direccionalidad migratoria en presencia de etanol. Estos hallazgos fueron

confirmados en experimentos in vivo (Figura N° 7A-C), donde el bloqueo del receptor de *Sonic Hedgehog* –expresado en la membrana de CCN–, permitió comprobar la especificidad de la alteración inducida por el etanol en el mecanismo de migración orientada de las CCN (Tolosa et al., 2016). En síntesis, los trabajos citados permitieron aportar evidencias experimentales directas sobre uno de los múltiples mecanismos responsables de las alteraciones del FAS.

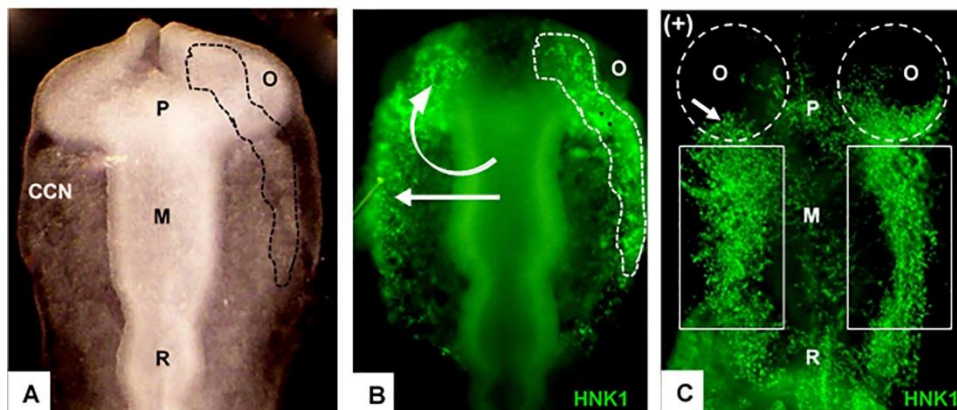


Figura N° 7. A: Región cefálica de embrión de pollo en etapa 12 HH (16s, ~48h): prosencéfalo (P), mesencéfalo (M), rombencéfalo (R), vesícula óptica (O), células de la cresta neural (CCN, área marcada). **B:** En el mismo embrión, CCN inmunomarcadas con anticuerpo HNK1 (CCN, área marcada). Se indica las vías de migración de las CCN hacia las regiones de M y O. **C:** Embrión en etapa 11 HH (13s, ~42h), tratado con etanol, inyectado en la luz del tubo neural en la etapa 9 HH (7s, ~30h), con anticuerpo *antiSmo*, bloqueante del receptor de *Sonic Hedgehog* y posterior electroporación (+) (ver detalles técnicos en publicación original). En el lado electroporado (+), se observa disminución de migración de CCN (flecha) hacia la O (círculo) y mayor densidad celular en el segmento M del mismo lado (rectángulo), indicando menor respuesta quimiotáctica de las CCN hacia O (véase estadística en publicación original). (Tolosa et al., 2016). Elaboración autorizada por los autores, en base a las imágenes originales del autor.

En otro orden, en un reciente estudio realizado sobre más de 13.000 infantes de 4 regiones de EE.UU., entre 2010 y 2016, se estimó que la prevalencia del FAS fue de 31 a 99 por cada 1000 niños (May et al., 2018), mientras que en Europa lo sufren al menos el 2% de la población infantil, siendo la prevalencia mundial de 1 cada 1000 nacidos vivos⁽¹⁰⁾. Si se compara con las tasas de enfermedades cardiovasculares (38%), cáncer (25%), enfermedades respiratorias (9%) y diabetes (6%)⁽¹¹⁾, se puede tener una dimensión del (innecesario y evitable) escenario del FAS.

⁽¹⁰⁾ Fetal Alcohol Exposure. Nat. Inst. Alcohol Abuse and Alcoholism (NIH). (2021). <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/fetal-alcohol-exposure>
Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Nat. Inst. Alcohol Abuse and Alcoholism (NIH). (2023). <https://www.niaaa.nih.gov/research/fetal-alcohol-spectrum-disorders>
Fundación Mencia – Alianza Europea. 2023. <https://www.fundacionmencia.org/sindrome-alcoholico-fetal/#:~:text=Se%20estima%20que%20la%20prevalencia,97%20por%201.000%20nacidos%20vivos>.
Trastornos del Espectro Alcohólico. Wikipedia. (2023). https://es.wikipedia.org/wiki/Trastornos_del_espectro_alcoholico
Trastornos del Espectro Alcohólico. Stanford Children Health. (2023). <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=fetalalcoholspectrumdisorderfasd-90-P05229>
Trastornos del Espectro Alcohólico. Healthy Children.org. (2018). <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/chronic/Paginas/Fetal-Alcohol-Spectrum-Disorders.aspx>

⁽¹¹⁾ Organización Panamericana de la Salud. (2016). *Situación de la salud en las Américas*. <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31288>.

Por otra parte, y considerando el estado socio-económico del planeta y el poder fáctico que lo orienta, no puede faltar el cálculo de lo que cuesta (o vale) la enfermedad evitable del FAS y su inserción en el mercado. Quizás no tanto para promover un humanizado alivio sanitario sino para mejorar los negocios de quienes tienen la voluntad y capacidad para hacerlo. Se ha estimado que, para los 650.000 bebés nacidos con FAS por año en todo el mundo, se necesitará una atención de servicios multidimensionales que costará anualmente unos 25.000 dólares para cada niño y más por cada adulto, cifras mayores que el costo estimado para la atención de un paciente con autismo (17.000 dólares) o con diabetes (21.000 dólares)⁽¹²⁾. Los cálculos por la pérdida de producción y otros rubros análogos, también fueron estimados para el futuro inmediato.

Es inevitable evaluar la inserción del FAS en la economía de mercado. Se estima que los avances del sector salud aumentaron el crecimiento del mercado asociado a diversas patologías, entre otras el Síndrome Fetal Alcohólico (FAS). Las consecuencias multidimensionales de esta enfermedad congénita (físicas, psíquicas, comportamentales y de aprendizaje) y el aumento en su prevalencia, actúa como un principal factor que impulsa el crecimiento de los negocios. El consumo incrementado de alcohol por mujeres embarazadas, de programas para evitar el alcoholismo, de iniciativas para tratar niños con trastornos del FAS y los dispositivos sanitarios asociados, así como el mayor gasto en atención médica, el incremento de embarazos, el cambio del estilo de vida y la adopción de malos hábitos sanitarios aceleran el crecimiento del mercado. También la investigación y los avances en posibles sistemas de diagnóstico y tratamiento, brindan oportunidades rentables a los actores del mercado que se estima tendrá un crecimiento exponencial en los próximos años⁽¹³⁾.

El mercado del FAS está segmentado en varias porciones:

* **Tipo de enfermedad:** síndrome alcohólico fetal (FAS), espectro alcohólico fetal (FASD), trastorno del neurodesarrollo relacionado al alcohol (ARND) y defectos congénitos relacionados al alcohol (ARBD).

* **Tipo de tratamiento:** medicamentos (estimulantes, antidepresivos, neurolépticos, ansiolíticos y otros), terapias conductual y educativa.

* **Usuario final:** hospitales, clínicas y otros.

* **Canal de distribución:** directo y minorista.

Los servicios de empresas especializadas brindan una valiosa visión para tomar decisiones estratégicas e identificar aplicaciones principales al mercado del FAS, proporcionando información sobre muchos países del mundo, con estimadores econométricos, factores de impacto, regulaciones y tendencias, volúmenes de consumo y producción, tendencias de precios y costos, cadenas de valor, atención médica y nuevas tecnologías, competencias, tendencias y pronósticos de cada país. Asimismo, informan los datos comerciales y competitivos, finanzas, potencialidades, iniciativas, instalaciones, capacidades y fortalezas de

⁽¹²⁾ Paligmed. (2018). ¿Cuál es el costo del síndrome de alcoholismo fetal?

<https://www.paligmed.com/es/noticias/el-costo-del-s%C3%ADndrome-de-alcoholismo-fetal-23000-d%C3%B3lares-al-a%C3%B1o-por-caso>

⁽¹³⁾ <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-fetal-alcohol-spectrum-disorder-fasd-market>

docenas de empresas multinacionales relacionadas con el “mercado del FAS” en sentido amplio.

Integración epigenética en el Síndrome Fetal Alcohólico

132

El redescubrimiento del concepto epigenético en el nuevo siglo, sumado a la posibilidad de las nuevas tecnologías, provocó una esperable tormenta de *papers*, *reviews*, *specific journalrls* y libros con intenciones de realizar nuevos aportes a viejos y serios problemas (Kobor y Weinberg, 2011; Zhou y Mason, 2015; Lussier et al., 2017; Kaminen-Ahola, 2020).

Cabe señalar que muchos de las decenas (¿centenas?) de laboratorios del planeta interesados en el FAS, “descubrieron” que ese agente exógeno y tóxico llamado etanol, ahora integraba una “nueva” hipótesis etiopatogénica, hoy referida como de “origen epigenético”. Desde 1970 hasta 2023, los artículos científicos recuperados de la base de datos PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), con la clave “*Fetal Alcohol Syndrome*”, marcó una curva ascendente que sumó 6233 artículos (Figura N° 8, línea entera), y con la clave “[*Fetal Alcohol Syndrome*] + [*Epigenetics*]”, alcanzó sólo 170 trabajos en la última década (Figura N° 8 línea quebrada). Si se considera que ambas curvas están hoy en una etapa descendente, sólo se podría agregar que aún falta mucho por hacer en este campo.

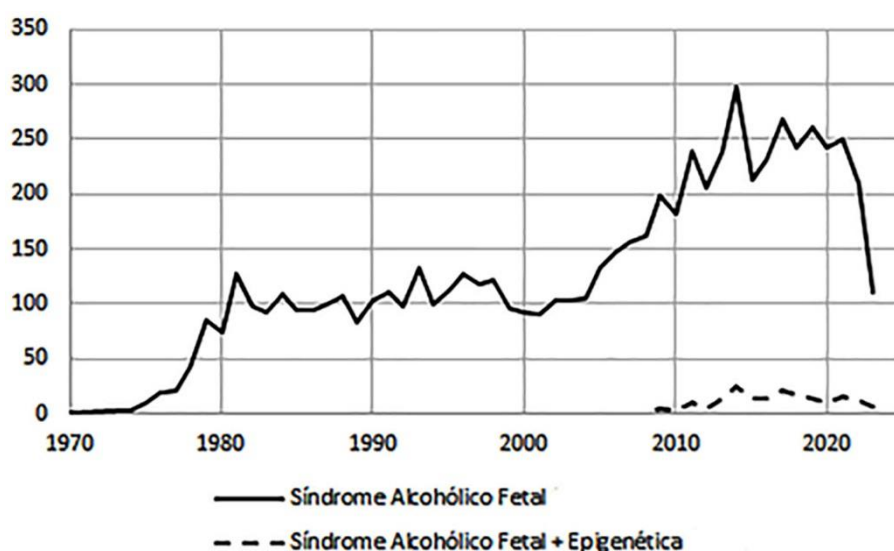


Figura N° 8. Número de artículos publicados según las claves de búsqueda indicadas [Gráfico del autor en base a datos PubMed].

También se debe reconocer que —como en toda “moda” científica—, las primeras andanadas de publicaciones no suelen aportar mucha originalidad, excepto en el tratamiento de los “nuevos” enfoques, en este caso, epigenéticos. No debe asombrar que, además de párrafos absolutamente descriptivos de los “mecanismos epigenéticos” del FAS (mucho información conocida desde hace años), hay escasos aportes originales, balanceado con una profusa manifestación de intenciones y de

futuras expectativas en este campo científico. Como tampoco debe sorprender que el esquema bosquejado en la Figura 2 de este artículo, pueda ser trasladado al FAS, ni que se mencionen las etapas embrionarias más sensibles al alcohol en los tiempos de preimplantación (p.ej., gastrulación), o que los resultados sean dependientes del tiempo y duración de la exposición, así como de la dosis de alcohol ingerida o administrada a los animales de experimentación, ni el efecto del componente paterno del sistema es una nueva información, casi todos estos datos generales ya eran conocidos, con o sin “enfoque epigenético”.

No obstante, la inclusión de los efectos pre- y postnatales tempranos del alcohol mediados por un mecanismo epigenético, fue un avance significativo, no tanto por el nuevo pero escaso conocimiento aportado, sino por la inserción de esta patología multisistémica cuyo denominador común involucra gran complejidad biológica y conceptual (Kobor y Weinberg, 2011; Zhou y Mason, 2015; Lussier et al., 2017; Cantacorps et al., 2019; Kaminen-Ahola, 2020).

Los mecanismos epigenéticos en la reorganización de histonas-ADN, las “marcas” por metilación y acetilación –entre otras–, los bloqueos génicos por ARNsi, la alteración del ARN no codificante (ARNmi) y/o elementos transposables (Alberts et al., 2022), descritos en la literatura en pacientes humanos con FAS y en modelos animales susceptibles al alcohol, son datos valiosos aunque no avanzan mucho más que lo ya conocido en otros sistemas, manteniéndose las incógnitas sobre el mecanismo de acción del etanol y sus metabolitos, en un sistema de alta complejidad como es el embrionario. Las evidencias de lo comentado surgen de las frases finales de gran parte de las publicaciones sobre el tema, cuando enfatizan la “importancia de futuros trabajos” en el enfoque y obtención de resultados sobre la participación de mecanismos genéticos y epigenéticos en el FAS (Kobor y Weinberg, 2011; Zhou y Mason, 2015; Lussier et al., 2017; Kaminen-Ahola, 2020).

En otro orden, en un reciente artículo, se informó sobre una revisión sistemática de las evidencias que existen de la asociación entre la exposición prenatal al alcohol y la metilación del ADN de las crías de mamíferos placentados, utilizando cinco bases de datos (PubMed, *Web of Science*, EMBASE, *Google Scholar* y CINAHL). Inicialmente, se obtuvieron 1373 informes y luego de un proceso de selección, se incluyeron en el estudio 42 artículos (26 sobre animales y 16 sobre seres humanos), que abarcaron varios métodos para evaluar la metilación del ADN en las crías. El trabajo concluyó que en los estudios en humanos y en animales, no hay evidencias suficientes para apoyar cambios en la metilación del ADN asociados a la exposición alcohólica. El meta-análisis no pudo ser realizado debido a la significativa heterogeneidad entre los estudios. Finalmente, se recomendó continuar las investigaciones en este tema, agregando las siguientes indicaciones: (lista no exhaustiva).

- 1) Realizar más estudios con diseños más uniformes.
- 2) Desarrollar planes que incluyan criterios pre-definidos sobre:
 - a. Parámetros de la exposición al alcohol, con controles adecuados.
 - b. Edad de la madre, dieta, género de los hijos, semanas de gestación, etnia, etc.

- c. Composición celular de los tejidos examinados: además de células sanguíneas o de mucosa bucal, se indica el análisis de poblaciones celulares purificadas o estudios sobre célula aislada.
- d. Condiciones estresantes concomitantes.
- e. Estudios controlados del componente paterno.
- f. Evaluación de exposición alcohólica durante la lactancia.
- g. Optimización de las condiciones que permitan el meta-análisis.

Como conclusión general sobre esta sección, se enfatiza la necesidad de más investigación sobre el impacto del alcohol sobre el desarrollo prenatal y postnatal temprano (lactancia). Aunque las evidencias actuales son inconsistentes y no permiten llegar a conclusiones convincentes, no hay duda que estudios adicionales mejor programados y realizados, podrán iluminar sobre aspectos importantes de los efectos del etanol prenatal, asociado o no con otros factores epigenéticos (Bestry et al., 2022).

Bibliografía

- Abate, P., Spear N. E., y Molina, J. C. (2001). Fetal and infantile alcohol-mediated associative learning in the rat. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 25(7), 989–998.
- Abel, Ernest L. (1990). *Fetal alcohol syndrome*. Oradell, N.J: Medical Economics Books
- Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K. y Walter P. (2022). *Molecular biology of the cell*. (7^o ed.). W. W. Norton & Company. New York.
- Becker, H. C., Randall, C. L., Salo, A. L., Saulnier, J. L. y Weathersby, R. T. (1994). Animal Research: Charting the Course for FAS. *Alcohol health and research world*, 18(1), 10–16.
- Bestry, M., Symons, M., Larcombe, A., Muggli, E., Craig, J. M., Hutchinson, D., Halliday, J., y Martino, D. (2022). Association of prenatal alcohol exposure with offspring DNA methylation in mammals: a systematic review of the evidence. *Clinical epigenetics*, 14(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01231-9>
- Cantacorps, L., Alfonso-Loeches, S., Guerri, C., y Valverde, O. (2019). Long-term epigenetic changes in offspring mice exposed to alcohol during gestation and lactation. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 33(12), 1562–1572. <https://doi.org/10.1177/0269881119856001>
- Cordero, J. F., Floyd, R. L., Martin, M. L., Davis, M., y Hymbaugh, K. (1994). Tracking the Prevalence of FAS. *Alcohol health and research world*, 18(1), 82–85.
- Crick F. (1970). Central dogma of molecular biology. *Nature*, 227(5258), 561–563. <https://doi.org/10.1038/227561a0>
- Crick F. H. (1958). On protein synthesis. *Symposia of the Society for Experimental Biology*, 12, 138–163.
- D'aloisio, G., Acevedo, M. B., Angulo-Alcalde, A., Trujillo, V. y Molina, J. C. (2022). Moderate ethanol exposure during early ontogeny of the rat alters respiratory plasticity, ultrasonic distress vocalizations, increases brain catalase activity, and acetaldehyde-mediated ethanol intake. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 16, 1031115. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1031115>
- Eynard, A. R., Valentich, M. A. y Rovasio, R. A. (2016). *Histología y embriología humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica* (5^a ed., pp. 834). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Faas, A. E., March, S. M., Moya, P. R., y Molina, J. C. (2015). Alcohol odor elicits appetitive facial expressions in human neonates prenatally exposed to the drug. *Physiology & behavior*, 148, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.02.031>
- Fernández-Mayoralas, D. M. y Fernández-Jaén, A. (2011). Fetopatía alcohólica: puesta al día. *Rev Neurol*, 52 (Supl 1): S53-S57. <https://doi.org/10.33588/rn.52S01.2010790>

- Goodman, C. S. y Coughlin, B. C. (2000). Introduction. The evolution of evo-devo biology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(9), 4424–4425. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.9.4424>
- Jaurena, M. B., Carri, N. G., Battiato, N. L. y Rovasio, R. A. (2011). Trophic and proliferative perturbations of in vivo/in vitro cephalic neural crest cells after ethanol exposure are prevented by neurotrophin 3. *Neurotoxicology and teratology*, 33(3), 422–430. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.03.003>
- Jones, K. L. y Smith, D. W. (1973). Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet (London, England)*, 302(7836), 999–1001. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91092-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91092-1)
- Kaminen-Ahola N. (2020). Fetal alcohol spectrum disorders: Genetic and epigenetic mechanisms. *Prenatal diagnosis*, 40(9), 1185–1192. <https://doi.org/10.1002/pd.5731>
- Kobor, M. S. y Weinberg, J. (2011). Focus on: epigenetics and fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 34(1), 29–37.
- Kornblihtt, A. (2015). *La humanidad del genoma*. Editorial Siglo XXI. Buenos Aires.
- Lemoine, P., Harousseau, H., Borteyru, J. P. y Menuet, J. C. (1968) *Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées à propos de 127 cas*. *Ouest Med* 21: 476 – 482.
- Lewis D. (2023). Biggest ever study of primate genomes has surprises for humanity. *Nature*, 10.1038/d41586-023-01776-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-01776-6>
- Lussier, A. A., Bodnar, T. S. y Weinberg, J. (2021). Intersection of Epigenetic and Immune Alterations: Implications for Fetal Alcohol Spectrum Disorder and Mental Health. *Frontiers in neuroscience*, 15, 788630. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.788630>
- Lussier, A. A., Weinberg, J. y Kobor, M. S. (2017). Epigenetics studies of fetal alcohol spectrum disorder: where are we now?. *Epigenomics*, 9(3), 291–311. <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0163>
- Marasco, L. E., y Kornblihtt, A. R. (2023). The physiology of alternative splicing. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 24(4), 242–254. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00545-z>
- Marengo, L., Fabio, M. C., Bernal, I. S., Salguero, A., Molina, J. C., Morón, I., Cendán, C. M., D'Addario, C. y Pautassi, R. M. (2023). Folate administration ameliorates neurobehavioral effects of prenatal ethanol exposure. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 49(1), 63–75. <https://doi.org/10.1080/00952990.2022.2159425>
- May, P. A., Chambers, C. D., Kalberg, W. O., Zellner, J., Feldman, H., Buckley, D., Kopald, D., Hasken, J. M., Xu, R., Honerkamp-Smith, G., Taras, H., Manning, M. A., Robinson, L. K., Adam, M. P., Abdul-Rahman, O., Vaux, K., Jewett, T., Elliott, A. J., Kable, J. A., Akshoomoff, N., ... Hoyme, H. E. (2018). Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders in 4 US Communities. *JAMA*, 319(5), 474–482. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21896>
- Miranda-Morales, R. S., D'Aloisio, G., Anunziata, F., Abate, P. y Molina, J. C. (2020). Fetal Alcohol Programming of Subsequent Alcohol Affinity: A Review Based on Preclinical, Clinical and Epidemiological Studies. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 14, 33. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00033>
- Nuño de la Rosa, L. (2016). *Evo-devo - Biología evolutiva del desarrollo*. Diccionario Interdisciplinar Austral. C.E. Vanney, I. Silva y J.F. Franck (ed.). <http://dia.austral.edu.ar/Evo-devo - Biología evolutiva del desarrollo>
- OPS (2020). *Evaluación de los trastornos del espectro alcohólico fetal*. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C. <https://doi.org/10.37774/9789275322246>
- PNEI Review. (2023). [Todo el volumen]. Epigenética, un aggiornamento científico e clínico. *Rivista della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia (SIPNEI)*. <https://sipnei.it/pnei-review/pnei-review-n-1-2023/>
- Rendón, C. A. (2013). Evo-devo como abordaje complejo de la evolución biológica. *Ludus Vitalis* 21: 27-44. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/24591>
- Rovasio, R. A. (2005). *Los Riesgos del Alcohol en el Embarazo. Programa de Divulgación Científica Cordobensis*. Agencia Córdoba Ciencia. Trabajo Seleccionado para su distribución en Escuelas de Enseñanza Media de la Provincia de Córdoba (Argentina).
- Rovasio, R. A. (2006). Epigenética, ¿la Biología del futuro? *Rev Educ Biol (ADBIA)* 9: 42-47. <https://doi.org/10.59524/2344-9225.v9.n2.27267>
- Rovasio, R. A. (2020). *Ciencia y Tecnología en Tiempos Difíciles: De la 'ciencia pura' a la 'ciencia neoliberal'*. Editorial UNC Eduvim
- Rovasio, R. A. (2022). Diálogo entre la tripa y la mente. *Pinelatioamericana* 2 (3): 156-170. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38630>

- Rovasio, R. A. (2023-03-26). ¿Evolución y darwinismo en el banquillo? *Diario La Voz del Interior* (Córdoba, Argentina).
- Rovasio, R. A. y Battiato, N. L. (1995). Role of early migratory neural crest cells in developmental anomalies induced by ethanol. *The International journal of developmental biology*, 39(2), 421-422.
- Rovasio, R. A. y Battiato, N. L. (1996). Changes of morphological parameters of in vitro migrating neural crest cells induced by ethanol. *Comun Biol* 14: 141-149.
- Rovasio, R. A., y Battiato, N. L. (2002). Ethanol induces morphological and dynamic changes on in vivo and in vitro neural crest cells. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 26(8), 1286-1298. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000026102.73486.65>
- Rovasio, R. A., Faas, L. y Battiato, N. L. (2012). Insights into stem cell factor chemotactic guidance of neural crest cells revealed by a real-time directionality-based assay. *European journal of cell biology*, 91(5), 375-390. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.12.007>
- Rovasio, R. A., Valentich, M. A. y Eynard, A. R. (2016a). Cap. 5. Relaciones de la célula hacia su interior y con su medio exterior. en: *Histología y embriología humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica* (5a ed., pp. 115-148). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Rovasio, R. A., Eynard, A. R. y Valentich, M. A. (2016b). Cap. 6. Componentes celulares y moleculares involucrados en etapas tempranas del desarrollo embrionario. en: *Histología y embriología humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica* (5a ed., pp. 170-203). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Rovasio, R. A., Valentich, M. A. y Eynard, A. R. (2016c). Cap. 10. Comunicación entre células, tejidos, órganos y medio externo (pp 359-423). en: *Histología y embriología humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica* (5a ed., pp. 359-423). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Rovasio, R. A., Valentich, M. A. y Eynard, A. R. (2016d). Cap. 15. Desarrollo embrionario patológico: bases genéticas y ambientales (epigenéticas) de las anomalías congénitas. (pp 663-690). en: *Histología y embriología humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica* (5a ed., pp. 663-690). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Sandín, M. (2019). Pensando la evolución. Pensando la vida. Ed. Madreselva. Buenos Aires
- Sans-Fitó, A., Solerdelcoll, A., Boix-Lluch, C., Serra-Amaya, C., Serra-Grabulosa, J. M. y Caldú, X. (2019). Trastorno del espectro alcohólico fetal. Un trastorno del neurodesarrollo infradiagnosticado y de pronóstico incierto. *Medicina (Buenos Aires)* 79(Supl 1): 62-67. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000200013
- Suárez, H. A. y Rivolta, S. (2016). Trastornos del espectro alcohólico fetal. Biomarcadores del consumo de etanol durante la gestación. *Rev Salud Pública* 20 (1): 52-58. <https://doi.org/10.31052/1853.1180.v20.n1.12057>
- Tolosa, E. J., Fernández-Zapico, M. E., Battiato, N. L. y Rovasio, R. A. (2016). Sonic hedgehog is a chemotactic neural crest cell guide that is perturbed by ethanol exposure. *European journal of cell biology*, 95(3-5), 136-152. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2016.02.003>
- Tolosa, E. J., Jaurena, M. B., Zanin, J. P., Battiato, N. L. y Rovasio, R. A. (2012). In situ hybridization of chemotactically bioactive molecules on cultured chick embryo. *Journal of Histochemistry* 35 (3): 114-129. <https://doi.org/10.1179/2046023612Y.000000008>
- Vorgias, D., Bynum, F. D. y Bernstein, B. (2023). Fetal Alcohol Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Warren, K. R., Hewitt, B. G. y Thomas, J. D. (2011). Fetal alcohol spectrum disorders: research challenges and opportunities. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 34(1), 4-14.
- Wille-Bille, A., Bellia, F., Jiménez García, A. M., Miranda-Morales, R. S., D'Addario, C. y Pautassi, R. M. (2020). Early exposure to environmental enrichment modulates the effects of prenatal ethanol exposure upon opioid gene expression and adolescent ethanol intake. *Neuropharmacology*, 165, 107917. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107917>
- Zhou, F. C. y Mason, S. (eds.). (2015). Genetics and epigenetics of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Lausanne: Frontiers Media. pp 116. <https://doi.org/10.3389/978-2-88919-573-2>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

El autor de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

El autor se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.