

Modificaciones epigenéticas en el tejido muscular esquelético humano inducidas por el ejercicio.



Trabajo Final de Grado

Revisión bibliográfica

Grado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte

Curso académico 2015-2016

Pablo Marco Garrido

Tutor Académico: Adolfo Aracil Marco

Índice

Contextualización	2
Procedimiento de revisión.....	4
Resultados de la revisión bibliográfica.....	5
Discusión	12
Propuesta de intervención	12
Bibliografía	14



Contextualización

Los cambios epigenéticos se pueden describir como modificaciones de la expresión genética, inducidos por la exposición del individuo al ambiente, y no debidos a las características estructurales del genotipo heredado (Denham, Marques, O'Brien, & Charchar, 2014). Se han identificado principalmente tres tipos de mecanismos epigenéticos: a) la metilación del ADN; b) la modificación de las histonas; y, c) los micro ARNs.

La metilación del ADN fue la primera modificación epigenética de la cual se tuvo conocimiento y de los tres nombrados es el mecanismo mejor comprendido y probablemente el más estudiado (Carrió & Suelves, 2015). El proceso consiste en la unión covalente de un grupo metilo (CH₃) en una zona determinada del genoma. En humanos se metilan predominantemente dinucleótidos CpG, los cuales se suelen encontrar en racimos llamados "islas CpG". El efecto de la metilación en la expresión del gen va a depender de la localización de la misma en la estructura del gen. Por ejemplo, una metilación en la región promotora o en regiones potenciadoras del gen se asocia con una represión transcripcional, ocasionando menores niveles de la proteína codificada en el gen metilado, es decir en una reducción de la función de la proteína correspondiente. Por el contrario, si es el cuerpo del gen el que permanece metilado, quedando el promotor "libre", se puede observar un estado de transcripción activo y, por lo tanto, una mayor cantidad de la proteína codificada, es decir un aumento de su función (Denham et al., 2014). La figura 1 resume estas modificaciones.

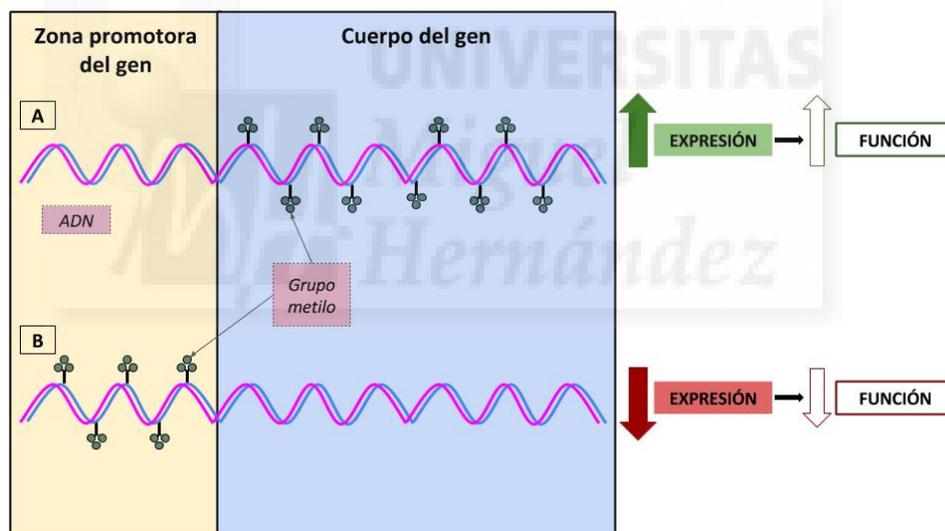


Figura 1. Metilación del ADN mediante la unión covalente de un grupo metilo. A: la metilación en el cuerpo del gen conlleva una mayor expresión y un aumento de la función de la proteína codificada por el mismo. B: la metilación en el promotor del gen supone una menor expresión y un descenso de la función de la proteína codificada por el mismo.

En segundo lugar, el nucleosoma consiste en cuatro pares de proteínas, denominadas histonas, alrededor de las cuales se envuelve y almacena el ADN. La localización, el tipo y el grado de modificación epigenética (acetilación, fosforilación, etc.) de las histonas altera la estructura de la cromatina modulando la expresión de los genes (Denham et al., 2014). Cuando la modificación de las histonas causa un mayor empaquetamiento de la cromatina se reduce la expresión genética y, por lo tanto, hay una menor función de las proteínas codificadas en los genes correspondientes.

Por su parte, los miARNs son pequeños grupos de moléculas de ARN, de entre 18-24 nucleótidos aproximadamente, sin función codificadora conocida, que regulan la traducción ribosomal del ARNm mediante su unión a algunas regiones del mismo (Denham et al., 2014).

La epigenética es un campo de investigación relativamente nuevo y, si bien ha existido una cierta divulgación, en los últimos años se puede observar un incremento considerable en el número de trabajos publicados relativos a este tema. Si la epigenética es un campo nuevo, lo que podría denominarse “epigenética del ejercicio” (el estudio de los cambios epigenéticos inducidos por el ejercicio) lo es aún más, aunque está incrementándose el número de trabajos publicados sobre el mismo (Figura 2).

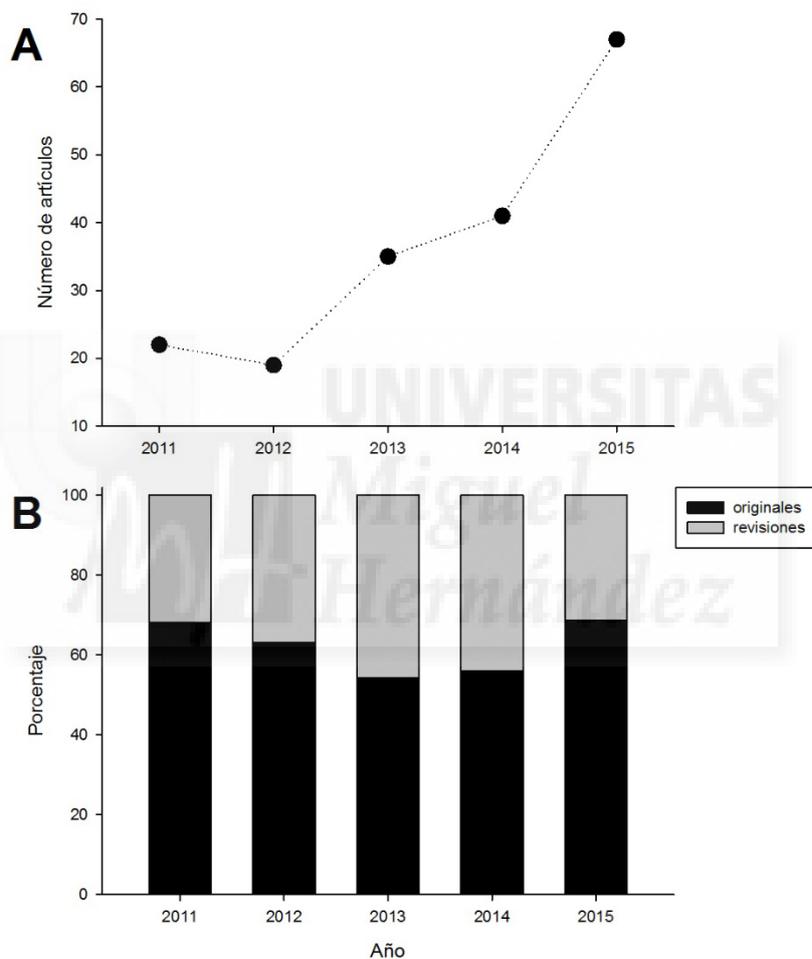


Figura 2. Evolución del número de artículos encontrados al realizar la búsqueda “Epigenetics and exercise” en la base de datos PubMed, en los últimos 5 años. A: número absoluto de artículos. B: porcentaje de artículos según su tipo.

El objetivo de este Trabajo Final de Grado es revisar sistemáticamente la literatura reciente sobre mecanismos epigenéticos con el fin de identificar aquellos genes que pueden sufrir procesos de metilación inducidos por el ejercicio en el tejido muscular esquelético humano.

Procedimiento de revisión.

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed utilizando los descriptores “Epigenetics”, “DNA methylation”, “Physical Activity” y “Exercise”, con los operadores booleanos “and” y “or”. La búsqueda se realizó en la última semana de Febrero de 2016, y se acotó a los últimos 5 años.

Los criterios de inclusión seguidos para la selección de artículos fueron: a) incluir únicamente aquellos artículos de revisión; b) que fueran accesibles mediante “open-access”; c) que estuvieran escritos en inglés; d) que la muestra estuviera compuesta por seres humanos sanos; y, e) que contuviera información referida al tejido muscular esquelético.

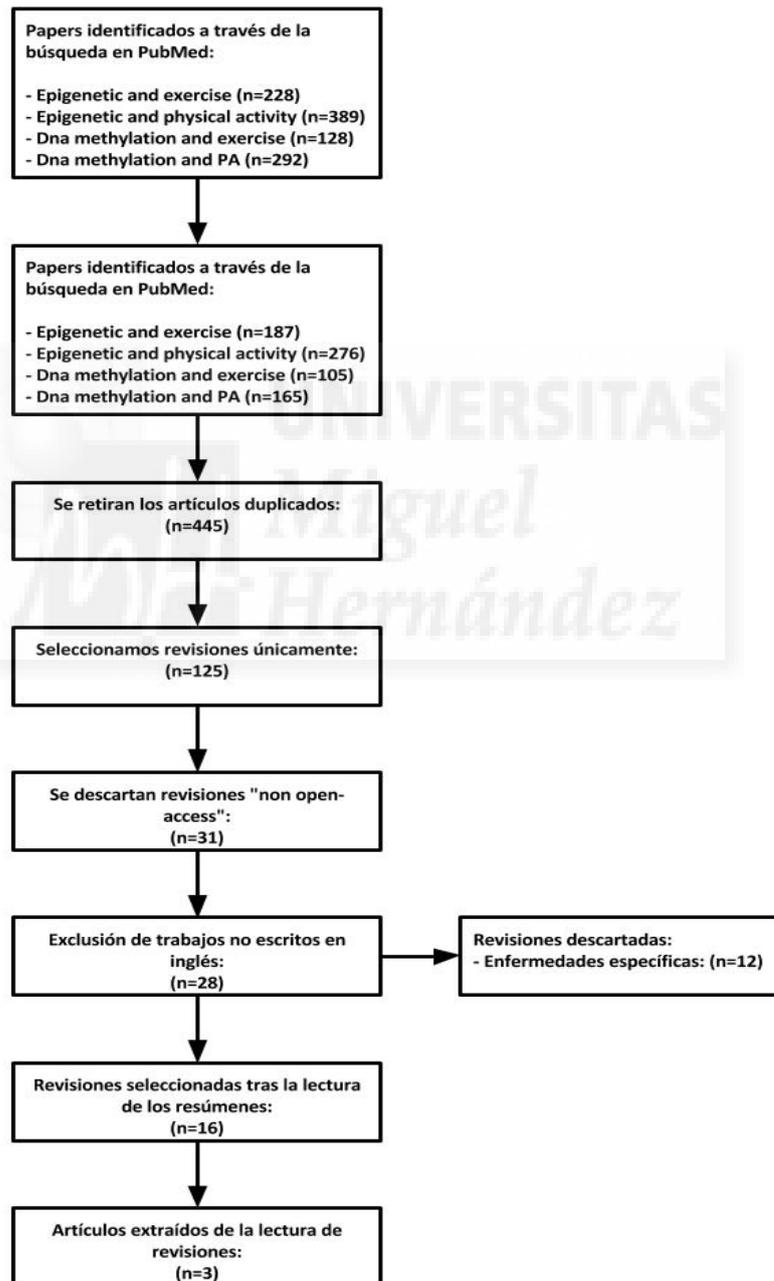


Figura 3. Diagrama del procedimiento de búsqueda y selección/exclusión de artículos.

Resultados de la revisión bibliográfica.

Descripción de los artículos

Como se ilustra en la figura 3, de todas las revisiones leídas, aquellas que hacen alguna mención a modificaciones epigenéticas en el tejido músculo esquelético se sustentaban en tres artículos.

En uno de los artículos se comprobó el efecto que tenían 9 días de reposo completo en un grupo de 20 sujetos, todos ellos hombres caucásicos de entre 24-27 años. Los sujetos eran sanos y no tenían antecedentes de diabetes tipo 2. Para evitar posible cambios metabólicos que pudieran alterar el resultado, excluyeron sujetos con IMC mayor de $30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ o con un $\text{VO}_{2\text{max}}$ mayor de $55 \text{ ml}\cdot\text{O}_2\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Durante el periodo de encamamiento no se realizaba ninguna actividad que no fuera leer, utilizar el portátil o ver la televisión, limitando incluso las visitas al aseo a 15 minutos diarios. En el mismo estudio, los participantes realizaron 4 semanas de re-entrenamiento, observándose que los cambios inicialmente producidos por el reposo fueron solo parcialmente revertidos. Estas consistieron en un trabajo de cicloergómetro de 30min al día, 6 días por semana al 70% del $\text{VO}_{2\text{max}}$ de los propios sujetos (Alibegovic et al., 2010).

En otra de las investigaciones se pidió a un grupo de 14 personas (hombres y mujeres) que completaran un test incremental en cicloergómetro hasta el $\text{VO}_{2\text{pico}}$ en condiciones de ayuno. El test consistía en un ejercicio incremental hasta la fatiga en un cicloergómetro. Antes de la prueba, a los 20 minutos y a las 3 horas tras su finalización, se efectuaron biopsias musculares a los sujetos. En un subgrupo de 8 hombres sedentarios se evaluó si el grado de metilación del ADN estaba influido por la intensidad del esfuerzo. Para ello, estos sujetos realizaron dos pruebas, separadas por al menos 1 semana de diferencia, isocalóricas al 40% (baja intensidad) y 80% (alta intensidad) de su $\text{VO}_{2\text{pico}}$ (Barrès et al., 2012).

En el tercer trabajo, quince hombres con y trece hombres sin antecedentes familiares de diabetes tipo 2 fueron incluidos como sujetos. Los participantes eran sanos pero considerados sedentarios. Basándose en el cuestionario realizado, los sujetos consideraban su nivel de físico en 1.75 de una escala de 1-5 puntos. Previo a la intervención, se efectuaron mediciones antropométricas de los sujetos, así como un test máximo utilizando un cicloergómetro. Se agrupó a los sujetos por edad, sexo, IMC y $\text{VO}_{2\text{max}}$ basal y no se encontraron diferencias fisiológicas significativas. Se pedía a los sujetos que 48h antes de las biopsias no realizaran ningún tipo de ejercicio vigoroso. La intervención consistió en 6 meses de ejercicio aeróbico supervisado. Los sujetos asistían a un programa con una sesión de spinning de 1h y dos sesiones de aeróbic, de 1h cada una, por semana. De media, los sujetos solían asistir únicamente a dos sesiones por semana. Después de los 6 meses y 48h tras la última práctica de ejercicio, se obtuvo la segunda biopsia muscular. También se procedió a realizar mediciones y a analizar el $\text{VO}_{2\text{max}}$ (Nitert et al., 2012).

Genes con modificaciones significativas en su nivel de metilación.

Resumiendo los hallazgos de estos tres artículos, se pudo identificar un total de 24 genes que sufrieron cambios significativos en su nivel de metilación tras los distintos estímulos presentados en los artículos. Los diferentes genes pudieron agruparse en cuatro categorías funcionales principales: a) genes relacionados con la angiogénesis y la hematopoyesis; b) genes relacionados con el metabolismo celular; c) genes de la cadena respiratoria mitocondrial; y d) genes con funciones sobre la biogénesis mitocondrial y otras funciones celulares generales (expresión genética, control del crecimiento, etc.). La tabla 1 resume dichos genes y la función de la proteína codificada por cada uno de ellos.

Dependiendo de la intervención (inactividad o ejercicio físico) y de la función de la proteína codificada, se pudo observar un incremento o reducción en la actividad del gen. Así, por ejemplo, se pudo comprobar que el reposo había alterado la expresión de más de 4.500 genes, produciendo una regulación negativa de aproximadamente el 79% de ellos. Después de las 4 semanas de reentrenamiento, el 82% de los genes que sufrieron alteraciones durante el periodo de reposo volvieron a su estado previo de expresión, otro 17% no cambió con el ejercicio y un 1% mostró sobrecompensación. En cuanto a los genes candidatos para este estudio (tabla 1), la expresión de ciertos genes se redujo significativamente tras los nueve días de inactividad. Tras el reentrenamiento, ATP50, UQCRB, MT-COX1, MT-COX3, MT-ND1, MT-ND4, and CPT1B vieron su expresión reducida con respecto al nivel inicial (previo a la intervención de reposo completo). Lo mismo sucedió con PGC1-a, VEGFA, FOXO1, HK2, TXNIP y NFR1. Estos resultados sugieren cambios transcripcionales producidos por modificaciones epigenéticas (Alibegovic et al., 2010).

En otro estudio, se pudo comprobar que una única sesión de ejercicio reducía de forma significativa la metilación en el promotor de PGC-1a, TFAM, MEF2A y PDK4 inmediatamente después de la práctica, mientras que en el promotor de PPAR-d los cambios no se observaron hasta tres horas después de la actividad. Un análisis de la expresión del ARNm reveló que el descenso en la metilación del ADN se asociaba con niveles más elevados de ARNm. Sólo se observaron cambios significativos en las muestras recogidas tras el ejercicio de alta intensidad (Barrès et al., 2012).

En la investigación restante, la intervención de ejercicio crónico se asoció con cambios en la metilación del ADN en el tejido músculo-esquelético de todos los sujetos. Se pudo identificar 134 genes se vieron modificados (115 demetilación y 19 metilación) tras el ejercicio. Se seleccionaron los genes THADA, MEF2A, RUNX1 y NDUFC2. La expresión de estos genes se relacionaba negativamente con el aumento la metilación en su zona promotora. Tras el periodo de intervención, pudieron ver que el ejercicio practicado de regular se asociaba con cambios epigenéticos, como la demetilación del gen RUNX1, NDUFC2 y MEF2A (Nitert et al., 2012).

La figura 4 resume los cambios funcionales esperables de las modificaciones de la metilación del ADN descritas en estos genes, en cada una de las situaciones estudiadas. Como puede observarse en ellas, los cambios epigenéticos inducidos por el ejercicio, bien agudo o bien crónico, sugieren que en la fibra muscular esquelética humana se activarán los procesos tendientes a incrementar la obtención de energía en forma de ATP, así como a incrementar la biogénesis mitocondrial y la capilarización del tejido muscular. Por el contrario, el sedentarismo parece producir un patrón de cambios epigenéticos opuesto.

Tabla 1. Recopilación de genes que vieron alterada su metilación de forma significativa por las intervenciones presentadas en los estudios. Se presenta el Gen junto a su nombre completo y su función.

Gen	Proteína	Función	Referencia
<i>Angiogénesis y hematopoyesis</i>			
RUNX1	Runt related transcription factor 1	El factor de unión <i>core</i> (CBF) es un factor de transcripción que une dicho elemento con diferentes estimulantes y promotores. La proteína codificada por este gen es una subunidad de CBF y se presupone implicada en el desarrollo de la hematopoyesis .	(Nitert et al. 2012)
VEGFA	Vascular endothelial growth factor A	Este gen es miembro del factores de crecimiento PDGF/VEGF. Codifica una proteína ligada a la heparina. Este factor induce la proliferación y migración de células endoteliales vasculares, siendo esencial para tanto para la angiogénesis fisiológica como la patológica.	(Alibegovic et al. 2010)
<i>Metabolismo celular</i>			
GLUT4	Solute carrier family 2 member 4 (facilitated glucose transporter)	Este gen es parte de los facilitadores en el transporte de glucosa y codifica una proteína que funciona como reguladora de insulina favoreciendo el tránsito de glucosa. Con la estimulación de la insulina, la proteína se desplaza a la superficie de la célula y empieza a transportar glucosa a través de la membrana.	(Alibegovic et al. 2010)
HK2	hexokinase 2	La función de la hexokinasa en fosforilar la glucosa para así producir glucosa-6-fosfato, primer paso en casi todas las rutas metabólicas de la glucosa. Este gen codifica la hexokinasa 2, forma predominante en el tejido músculo esquelético y se encuentra en la membrana exterior de la mitocondria. La expresión de este gen es insulino dependiente.	(Alibegovic et al. 2010)

CPT1B	Carnitine palmitoyltransferase 1B	Pertenece a la familia de las carnitine/choline acetyltransferase, la proteína codificada es una enzima controladora de la cadena de oxidación de ácidos grasos en la mitocondria muscular . Para poder transportar el acil-CoA desde el citoplasma hacia el interior de la mitocondria, es necesaria la presencia de esta enzima.	(Alibegovic et al. 2010)
PDK-4	pyruvate dehydrogenase kinase 4	Gen de la familia de proteína-quinasa codifica una proteína mitocondrial con histidina quinasa. Está localizada en la matriz mitocondrial e inhibe el complejo piruvato deshidrogenasa fosforilando una de las subunidades, contribuyendo a la regulación del metabolismo de la glucosa . Su expresión depende de glucocorticoides, insulina y ácido retinoico.	(Barrès et al. 2012)
<i>Cadena de transporte electrónico mitocondrial</i>			
NDUFC2	NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit C2	Subunidad complementaria de la membrana mitocondrial en la cadena respiratoria NADH deshidrogenasa (complejo I); transfiere electrones de NADH a la cadena respiratoria .	(Nitert et al. 2012)
NDUFB6	NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit B6	La proteína codificada por este gen es una subunidad del sistema NADH:coenzima Q10 oxido-reductasa (complejo I, compuesto por 45 subunidades). Localizada en la membrana mitocondrial interna, esta proteína tiene la función de transferir los electrones de NADH a la cadena respiratoria .	(Alibegovic et al. 2010)
UQCRB	Proteína vinculante coenzima Q: citocromo-c reductasa	Este gen codifica una subunidad de la coenzima Q: citocromo-c reductasa. Esta proteína vincula la coenzima Q10 y participa en la transferencia de electrones una vez la ubiquinona se une. Además, tiene un rol importante en la angiogénesis a través del oxígeno reactivo de la mitocondria. Mutaciones en este gen se asocian con deficiencias en el complejo mitocondrial III.	(Alibegovic et al. 2010)
MT-ND1 MT-ND4	Mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 1 & 4	Estos dos genes proporcionan las instrucciones necesarias para generar proteínas que formarán parte del agregado de enzimas conocidas como	(Alibegovic et al. 2010)

		complejo I. Están activas en la mitocondria.	
MT-CO1 MT-CO3	cytochrome c oxidase subunit I & III	La citocromo c oxidasa es el componente de la cadena respiratoria que cataliza la reducción de oxígeno a agua . Las subunidades I, II y III forman el cuerpo funcional del complejo enzimático.	(Alibegovic et al. 2010)
ATP5O	ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial F1 complex, O subunit	Este gen tiene una función en la producción de ATP a partir de ADP en presencia de un gradiente de protones, situados en la membrana, generado por el complejo transportador de electrones de la cadena respiratoria.	(Alibegovic et al. 2010)
<i>Biogénesis mitocondrial y otras funciones celulares</i>			
MEF2A	myocyte enhancer factor 2A	La proteína codificada por este gen es un factor de transcripción de acoplamiento de ADN encargada de activar genes músculo-específicos, de factores de crecimiento e inducidos por estrés. También está implicada en procesos relacionados con el desarrollo muscular, diferenciación neuronal, control de crecimiento celular y apoptosis.	(Alibegovic et al. 2010) (Barrès et al. 2012) (Nitert et al. 2012)
PPARD	peroxisome proliferator activated receptor delta	El gen codifica a un miembro de los compuestos peroxisoma proliferador activado del receptor (PPAR). Los PPARs son receptores hormonales situados en el núcleo, actúan en diversos procesos biológicos y se cree que pueden estar involucrados en el desarrollo de algunas enfermedades (obesidad, diabetes,...)	(Barrès et al. 2012)
PGC-1a	PPARG coactivator 1 alpha	La proteína codificada por este gen es un coactivador transcripcional que regula genes implicados en el metabolismo energético. Esta proteína puede interactuar con y regular la actividad de factores respiratorios nucleares (NRFs). Proporciona una conexión directa entre estímulos fisiológicos externos y la regulación de la biogénesis mitocondrial , además de ser el factor más importante que regula la determinación del tipo de fibra muscular. También se atribuye a la proteína funciones en el control de la presión arterial y regulando la homeostasis del colesterol celular.	(Alibegovic et al. 2010) (Barrès et al. 2012)

NRF1	nuclear respiratory factor 1	Este gen codifica una proteína con función de factor transcriptor activando la expresión de genes metabólicos (mediante su mediación en el crecimiento celular) y nucleares (necesarios para la respiración, la transcripción mitocondrial del ADN y la replicación).	(Alibegovic et al. 2010)
TFAM	transcription factor A, mitocondrial	El gen codifica un factor de transcripción mitocondrial. La proteína tiene función en la replicación y reparación del ADN mitocondrial .	(Barrès et al. 2012)
FOXO1	forkhead box O1	El gen pertenece a un grupo de factores de transcripción caracterizados por su " <i>forkhead domain</i> ". La función específica de este gen no ha sido todavía determinada, aunque se intuye que pueda tener un rol en el crecimiento y la diferenciación .	(Alibegovic et al. 2010)
TXNIP	thioredoxin interacting protein	Este gen codifica una tiorredoxina miembro de familia de proteínas <i>arrestin</i> . La tiorredoxina actúa como protectora de células ante el estrés oxidativo . También puede regular el metabolismo celular y el estrés en el retículo endoplasmático; puede que tenga una función en la supresión de tumores.	(Alibegovic et al. 2010)

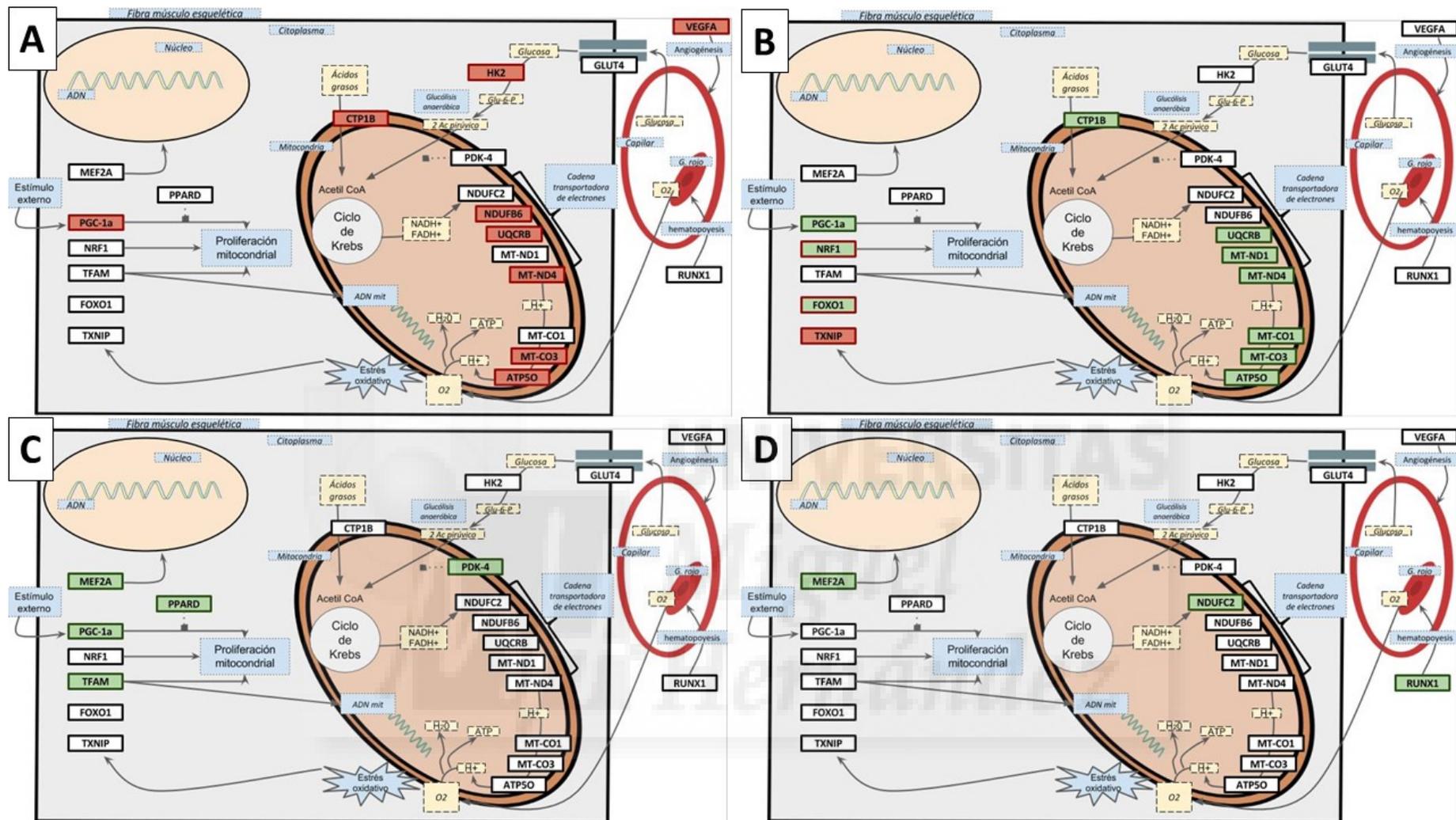


Figura 4. Síntesis de los cambios en la metilación del ADN para los genes mostrados en la tabla 1. Se resalta en color verde que la expresión aumenta con el estímulo descrito y en rojo que la expresión descende. A: cambios posteriores a un periodo de inactividad. B: cambios tras una fase de reentrenamiento. Se indica en fondo verde con marco rojo un gen cuya expresión se incrementó pero sin llegar a alcanzar los valores previos C: cambios tras una práctica de ejercicio agudo. D: cambios después de realizar ejercicio crónico.

Discusión

Como ya se ha mencionado anteriormente, el estudio de la epigenética y su relación con el ejercicio aún está en vías de desarrollo. Esto se traduce en una literatura que, pese a no ser todo la extensa que pudiera, sí que se caracteriza por una amplia heterogeneidad tanto en el objetivo como en el proceso de los diversos estudios.

Pese a poder recabar información relevante, se encontraron ciertas limitaciones en los artículos leídos. Las muestras utilizadas varían de forma notoria entre investigaciones, obteniendo resultados que, aun siendo significativos, podrían variar de en cierta medida entre poblaciones. Dos de los artículos utilizaron únicamente sujetos varones (Alibegovic et al., 2010; Nitert et al., 2012), mientras que el tercero especificaba que la muestra incluía ambos sexos, pero no en qué proporción (Barrès et al., 2012). Entre las tres intervenciones, se observaron 4 tipos de estímulos y cuál era la respuesta los genes que interaccionan con el tejido muscular esquelético.

En el artículo que se sometió un grupo a un periodo de inactividad, se pedía a los sujetos reposo en cama, limitando el tiempo de actividad al máximo. Es cierto que este puede ser un método útil para remarcar de forma más visible los efectos de no realizar ejercicio, pero quizás la total inactividad no pueda ser del todo representativa para una población “sedentaria”. Aunque no se practique actividad física de forma regular, no suele haber un estado de reposo total tan extremo como el descrito en dicho trabajo. En el mismo artículo, se practicaron 4 semanas de reentrenamiento. En ningún momento se hace referencia a que durante esa fase se modificara el entrenamiento. Es posible que si en vez de mantener la misma rutina hubieran optado por una progresión hacia esfuerzos mayores, las modificaciones producidas por el reentrenamiento hubieran sido distintas.

En otro de los trabajos, buscan poder observar los efectos del ejercicio agudo. Es por eso que un test incremental hasta la fatiga puede ser una buena opción. Para próximas intervenciones se podría realizar otros test, buscando la mínima intensidad necesaria para producir modificaciones. También se interesante poder realizar ejercicios que involucran más segmentos corporales, en vez del cicloergómetro. Futuras investigaciones tendrán un punto a favor si consiguen ver el efecto que puede producir un entrenamiento de fuerza.

En la actuación de 6 meses se puede echar en falta un poco de variabilidad. Se mantuvo la misma estructura de entrenamiento durante todo el periodo. Cierto es que esto podría haberse hecho con la intención de mantener un estímulo constante, evitando así posibles resultados no deseados. Pero en ningún momento se menciona la intensidad a la que se trabaja y las diferencias entre sujetos podrían ser lo suficientemente importantes como para afectar más a unos que a otros. Una carga individualizada nos mostraría resultados más ajustados a los procesos reales. Tampoco se habla de trabajo específico de fuerza.

Propuesta de intervención

Para finalizar este texto, se quiere presentar una serie de opiniones que podrían ofrecer un punto de partida o reforzar ideas para futuras investigaciones en el ámbito de la epigenética y el ejercicio.

En primer lugar, son necesarias muestras más representativas. Es cierto que cuando hablamos de genotipo y fenotipo, generalizar resultados a toda una población es un error que no debemos cometer. Si trabajamos con muestras más amplias y con unas cohortes bien definidas, tal vez podamos observar diferentes patrones de respuesta individual. Del mismo modo, sería interesante poder llegar a conocer cómo estos mecanismos funcionan en los distintos estadios de nuestra vida o si existen diferencias en la respuesta en función del sexo.

En segundo lugar, tendremos que poder llegar a tener conocimiento de cómo afectan los distintos tipos de ejercicio. Aunque nos encontramos en la misma tesitura de la heterogeneidad en la expresión genética interindividual, es probable que diferentes tipos de ejercicio produzcan

distintos tipos de patrones de metilación del ADN, de manera que cada uno de ellos afecte diferentes proteínas.

Los genes identificados hasta el momento tienen funciones clave en procesos o vías relacionadas con el ejercicio. Aquellos que se presentan en este trabajo son los que demostraron tener cambios significativos en el tejido muscular esquelético. Sin embargo, no debemos pasar por alto que se han llegado a documentar cambios en hasta 4500 genes, mientras que en los artículos se representan 24. Partiendo de esto, futuras investigaciones podrían centrar su esfuerzo en localizar los genes que tiene algún cometido en el tejido anteriormente nombrado y que todavía no han sido identificados. También, deberíamos considerar si estos cambios pueden afectar a otros tejidos y, de ser así, mediante qué procedimiento se explicarían estas interacciones.

Por último, mencionar la posible capacidad hereditaria de estos cambios. Aunque se considera que la metilación del ADN es potencialmente reversible, frente a un estímulo o la ausencia de él, varios estudios se han hecho eco de la posibilidad de que los cambios puedan llegar a ser heredados (Carrió & Suelves, 2015; Kanherkar, Bhatia-Dey, & Csoka, 2014). Esto nos abriría una puerta a muchas líneas de investigación. En términos de actividad física y salud, esta oportunidad daría pie a poder hablar de “prevención transgeneracional”, siendo el ejercicio una herramienta no solo para mantener nuestro propio estado de salud sino también para asegurar el de futuras generaciones, a través de los cambios epigenéticos inducidos por el ejercicio, que pudieran ser transmitidos a la progenie.

Por último, la epigenética del ejercicio es un tema en desarrollo. Por ello, debemos mantenernos aún escépticos sobre estos primeros resultados, a la espera de futuros estudios que confirmen los cambios descritos hasta el momento, su persistencia en el tiempo, si las modificaciones conocidas son heredables, si son otros los mecanismos por los cuales se podría explicar el pase generacional de los cambios epigenéticos o si simplemente, estos cambios no son lo suficientemente estables como para suceda dicho fenómeno.

 Hernández

Bibliografía

- Alibegovic, A., Sonne, M., Hojbjerg, L., Bork-Jensen, J., Jacobsen, S., & Nilsson, E. et al. (2010). Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 299(5), E752-E763. doi:10.1152/ajpendo.00590.2009
- Barrès, R., Yan, J., Egan, B., Treebak, J., Rasmussen, M., & Fritz, T. et al. (2012). Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell Metabolism*, 15(3), 405-411. doi:10.1016/j.cmet.2012.01.001
- Carrió, E. & Suelves, M. (2015). DNA methylation dynamics in muscle development and disease. *Frontiers In Aging Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnagi.2015.00019
- Denham, J., Marques, F., O'Brien, B., & Charchar, F. (2013). Exercise: putting action into our epigenome. *Sports Med*, 44(2), 189-209. doi:10.1007/s40279-013-0114-1
- Kanherkar, R., Bhatia-Dey, N., & Csoka, A. (2014). Epigenetics across the human lifespan. *Frontiers In Cell And Developmental Biology*, 2. doi:10.3389/fcell.2014.00049
- Nitert, M., Dayeh, T., Volkov, P., Elgzyri, T., Hall, E., & Nilsson, E. et al. (2012). Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 61(12), 3322-3332. doi:10.2337/db11-1653

