

## LA HAMBRUNA EN HOLANDA (1944-1945) PERSISTE EN LOS GENES DE LOS DESCENDIENTES



Septiembre de 1944: los ferroviarios holandeses iniciaron una huelga con la que esperaban paralizar el transporte de tropas alemanas, ayudando indirectamente a las fuerzas aliadas.

La huelga, no solo fracasó, sino que tuvo terribles consecuencias para la población holandesa. Los nazis bloquearon el suministro de alimentos a gran parte del país. Y Holanda se sumió en la hambruna. Cuando los Países Bajos fueron liberados y la Segunda Guerra Mundial terminó (mayo de 1945), más de 20.000 personas habían muerto en Holanda por inanición. Este horrible episodio ha pasado a la Historia como el «Invierno holandés del hambre» («Dutch Hunger Winter»).

Este período de hambruna provocado por los nazis comenzó y terminó abruptamente. La amarga experiencia se «aprovechó» como un experimento no planificado de salud pública.

Las mujeres embarazadas fueron el grupo poblacional más vulnerable; y los niños nacidos durante ese período aciago sufrieron durante el resto de sus vidas de obesidad, diabetes, esquizofrenia y otras enfermedades en una proporción muy superior al resto de la población.

*L. H. Lumey*, epidemiólogo de la Universidad de *Columbia*, Estados Unidos, inició en el año 2013 un exhaustivo estudio retrospectivo, analizando los registros de defunción de cientos de miles de holandeses, incluyendo los nacidos durante el «invierno del hambre (1944-1945)».

Las personas que eran fetos durante el periodo de hambruna tuvieron una [mortalidad \(a partir de los 68 años\) un 10% más alta](#) en relación a los nacidos antes o después del «Dutch Hunger Winter».

Según una teoría publicada en la revista [Sciences Advances](#), los fetos de madres sometidas a drástica restricción alimenticia «silenciaron» determinados genes; y esta situación de represión génica perduró el resto de sus vidas.

Se sabe que la exposición a algunos virus puede «silenciar» o activar determinados genes. La regulación de la actividad de los genes por factores externos al propio genoma se denomina *epigenética*. Una de las estrategias bioquímicas para modular («silenciar» o activar) la expresión (transcripción y traducción) de ciertos genes se lleva a cabo mediante la metilación del ADN (adición de un grupo  $-CH_3$ ).

La vida prenatal condiciona los patrones de salud durante toda la vida. Se supone que la *epigenética* de la metilación es primordial en la programación del desarrollo fetal.

Durante la década de 1990 el grupo de trabajo dirigido por *L. H. Lumey* comenzó a estudiar una cohorte de miles de personas añosas que nacieron durante la hambruna holandesa de 1944 – 1945 («Dutch Hunger Winter»). Se les realizaron analíticas, comparándolas con muestras de hermanos nacidos antes o con posterioridad al terrible periodo.

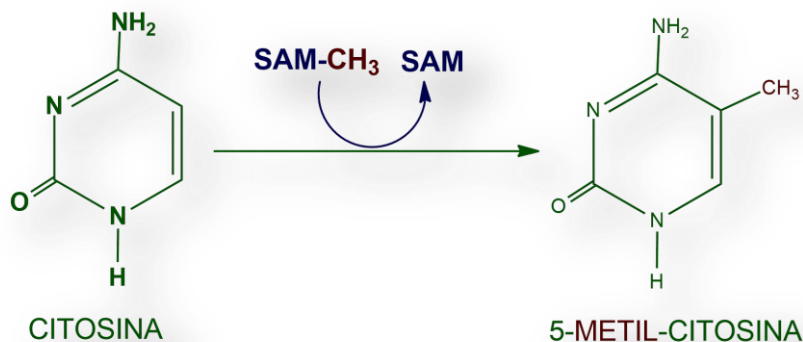
A continuación el grupo de *L. H. Lumey* estudió la metilación de muestras de ADN, comparando los patrones de metilación de los nacidos durante la hambruna con los de sus hermanos, nacidos inmediatamente antes o después.

Con toda esta ingente información, se trató de relacionar tres aspectos: el «estado de salud», el «índice de masa corporal», y la «metilación del genoma» que se sabe está directamente relacionado con el sobrepeso.



La metilación del ADN como mecanismo *epigenético* de regulación génica se descubrió en el año 1975 por dos grupos de investigación, dirigidos por *Riggs y Holiday*, y *Pugh*, respectivamente. Este mecanismo de inactivación genómica se descubrió inicialmente en el cromosoma X, y permitió explicar por qué uno sólo de los dos cromosomas X de cada célula está activo, permaneciendo el otro inactivo. Durante la duplicación del ADN se produce una *asincronía* entre ambas copias del cromosoma X.

La región del *promotor* de muchos genes del cromosoma X inactivo está muy modificada por la adición de un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) al nucleótido de *citocina* en los dinucleótidos *CpG* (*Citocina-[ph]osfato-Guanina*). La reacción de metilación del nucleótido de *citocina* transcurre según la siguiente reacción:



**SAM-CH<sub>3</sub>: S-Adenosil-Metionina-metilado**  
**SAM: S-Adenosil-Metionina**

[Promotor es la región del ADN donde se inicial la transcripción hasta ARN mensajero inmaduro (contiene exones e *intrones*). La ulterior maduración (eliminación de *intrones*) y empalme de los exones hasta formar el ARN mensajero, que constituye el molde para la síntesis de la proteína].

La metilación es un mecanismo general de inactivación génica, no limitándose al cromosoma X. Según el equipo de *L. H. Lumey* la metilación de un gen vinculado con el metabolismo (*Pim3*) inactivó dicho gen durante la etapa fetal, manteniéndose inoperativo durante el resto de la vida de estas personas. Se especula con que las condiciones de extrema penuria alimenticia de las madres gestantes fue determinante para la inactivación del gen en los fetos; y así permaneció por razones ignoras tras el nacimiento; y durante el resto de la vida de estas personas. [*Pim-3 es un proto-oncogén*]

que codifica «serina/treonina quinasas». El gen Pim3 se localiza en el brazo corto (p) del cromosoma 6, en la posición 21.2, designándose por lo tanto 6p21.2].

El «Dutch Hunger Winter» determinó la adición de grupos metilo al gen PIM3 de los fetos de madres hambrientas. Este gen permaneció inactivo tras el nacimiento. Se podría afirmar que el metabolismo de estas personas funcionó «con una marcha más corta», usando el símil automovilístico.

La explicación es atractiva por simplista, pero ello no quiere decir que se correcta.

La hambruna holandesa del invierno 1944 – 1945 causó probablemente muchos abortos, voluntarios e involuntarios, y muertes tempranas. El hambre ejerció una «presión de selección» favorable a la supervivencia de las personas con un perfil *epigenético* particular.

La consolidación de esta teoría exigirá experimentos en crías animales para determinar cómo los cambios *epigenéticos* influyen en las crías y su desarrollo ulterior.

Zaragoza, a 8 de febrero de 2018

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Zaragoza