



# LA EPIGENÉTICA. SUS MECANISMOS Y SIGNIFICADO EN LA REGULACIÓN GÉNICA

## EPIGENETICS. MECHANISM AND SIGNIFICANCE IN GENE REGULATION

NICOLÁS JOUVE DE LA BARREDA

*Departamento de Biotecnología y Biomedicina,  
Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Madrid), España.  
nicolas.jouve@uah.es*

### RESUMEN:

#### Palabras clave:

ADN, Epigenética,  
Epigenoma. Histonas,  
Metilación.

Recibido: 21/01/2020

Aceptado: 16/03/2020

La epigenética trata del estudio de las modificaciones estructurales en las regiones del genoma, por metilación del ADN o de las histonas cromosómicas, u otros mecanismos que afectan a la expresión de los genes sin alterar la composición de bases del ADN. La diferenciación celular, que se establece en el desarrollo embrionario a partir del estado de blastocisto, es la consecuencia de una reprogramación celular diferencial, basada en modificaciones epigenéticas programadas, que establecen diferencias en el epigenoma de cada célula y tejido. Los genomas maternos y paternos de los gametos tienen diferencias de impresión genómica debido a la metilación del ADN u otras modificaciones epigenéticas establecidas en las células germinales durante la gametogénesis. También pueden producirse modificaciones epigenéticas no programadas bajo la influencia de factores ambientales no controlados, que pueden dar lugar a alteraciones de la salud. Sin embargo, todas las modificaciones epigenéticas se borran tras la fecundación y las que afectasen al tejido germinal del embrión o el feto durante su desarrollo no se heredan más allá de la segunda generación –la F2. La epigenética no debe considerarse un nuevo tipo de herencia con consecuencias transgeneracionales, sino como un conjunto de mecanismos relacionados con la regulación genética.

### ABSTRACT:

#### Keywords:

DNA, Epigenetics,  
Epigenome. Histones,  
Methylation.

Epigenetics deals with the study of structural modifications in the regions of the genome, by methylation of DNA or chromosomal histones, or other mechanisms that affect the expression of genes without altering the base composition of DNA. Cell differentiation, which is established in embryonic development from blastocyst status, is the consequence of differential cell reprogramming, based on programmed epigenetic modifications, which establish differences in the epigenome of cells and tissues. Maternal and paternal genomes of the gametes have genomic imprinting differences due to DNA methylation or other epigenetic modifications established in the germinal cells during gametogenesis. Maternal and paternal parental genomes present differences of genomic imprinting, which are established by DNA methylation or other epigenetic modifications during embryonic development, in the primordial germ cells. Unscheduled epigenetic modifications may also occur under the influence of uncontrolled environmental factors, which can lead to health disturbances. However, all epigenetic modifications are erased after fertilization and those affecting the germ line of the embryo or fetus during their development are not inherited beyond the second generation, –F<sub>2</sub>–. Epigenetics should not be considered a new type of inheritance with transgenerational consequences, but as a set of mechanisms related to genetic regulation.

## Introducción

El término *epigenética* fue introducido en 1942 por el genetista y embriólogo escocés Conrad H. Waddington (1905–1975), para referirse a la ejecución del fenotipo a partir de las instrucciones potenciales de un genotipo, bajo el supuesto de que la información de los genes ha de recorrer un camino para su expresión en el que pueden ocurrir reajustes dentro de un rango de variación<sup>1</sup>. Según Waddington, lo que determina la diferenciación celular depende de la actividad o no de determinados genes<sup>2</sup>. El concepto de epigenética se mantuvo así hasta que los avances en genética molecular desvelaron los factores de los que depende la expresión de los genes en los organismos pluricelulares, especialmente la modificación del ADN, o de la región cromosómica en que se encuentran, sin que haya cambios en la secuencia de bases ni por tanto en la información genética que contienen.

El biólogo del desarrollo americano Eric Davidson (1937–2015) propuso por primera vez la inhibición no específica de la expresión génica en las células eucariotas como consecuencia de una combinación de modificaciones que afectan a las proteínas histonas y a unos activadores selectivos<sup>3</sup>. Según un modelo teórico propuesto por Britten y Davidson (1969)<sup>4</sup>, en el genoma de los vertebrados existen varios tipos de genes que interactúan para controlar de forma selectiva la expresión de otros genes y el destino de las células en desarrollo. Esta teoría no solo supuso el primer modelo detallado de regulación genética en organismos superiores, sino que también impulsó la comprensión de la morfogénesis y supuso una importante aportación para entender los complejos mecanismos evolutivos que podrían intervenir en la *macroevolución*<sup>5</sup>.

1 Waddington, C.H. *An introduction to modern genetics*. Allen and Unwin, Londres 1939.

2 Waddington, C.H. «The epigenotype» *Endeavor*, 1 (1942) 18–20.

3 Davidson, E. H. *Gene Activity in Early Development*, Academic Press, New York & London, 1968.

4 Britten R.J. Davidson, E.H. «Gene regulation for higher cells: a theory». *Science*, 165 (1969) 349–357.

5 La teoría moderna de la evolución se encontró con su mayor dificultad al tratar de explicar cómo se producía la aparición de formas de vida muy diferentes en períodos de tiempo relativamente cortos. La aparición ocasional de seres excepcionalmente diferentes en su arquitectura corporal, en períodos de tiempo sorprendentemente cortos desde el punto de vista evolutivo, recibió la

## Los mecanismos moleculares de modificación de la cromatina

La mayoría de los fenómenos epigenéticos están relacionados con modificaciones bioquímicas o estructurales de la cromatina, es decir, los complejos entre el ADN y las proteínas que interaccionan entre sí para empaquetar el genoma en los cromosomas de los organismos superiores. Bajo determinadas circunstancias, se producen en el ADN o las proteínas a las que está unido *modificaciones epigenéticas*, que repercuten en los estados fisiológicos de la fibra de cromatina, de modo que, sin que varíe la secuencia de bases nucleotídicas del ADN de los genes, quedan en condiciones de expresarse o no, dependiendo de la accesibilidad de los factores de expresión y de las enzimas que catalizan la síntesis de los ARN mensajeros para la transcripción de la información genética. Las modificaciones epigenéticas pueden tener lugar de forma regulada o no y en cualquier célula y momento del ciclo biológico, con diferentes consecuencias para los tejidos y órganos en que tengan lugar.

### a) La estructura de la cromatina

En las células de los eucariotas, el ADN está repartido en varias piezas, los cromosomas, que a lo largo del ciclo celular pasan por fases de relajación y compactación, a lo que contribuyen unas proteínas de carácter básico, las histonas. La cromatina, componente de cada cromátida de los cromosomas, consta de dos tipos de moléculas en

---

denominación de «macroevolución», para diferenciarlo del cambio lento y gradual definido como «microevolución». hoy sabemos que los grandes saltos de tipos morfológicos que se observan entre grupos de especies diferentes, así como a lo largo del desarrollo de un embrión, son explicables por la mediación de unos genes especiales, de los que dependen las decisiones de los cambios que se producen durante el propio desarrollo. La conservación evolutiva de genes que intervienen en el desarrollo, como los genes reguladores llamados *homeóticos*, con sus potenciales mutaciones en distintas ramas filogenéticas, explicaría los saltos de formas biológicas en cortos períodos de tiempo. Es posible que las modificaciones del programa de desarrollo, sean debidas a mutaciones que afectan a los genes reguladores, desplazando hacia adelante o hacia atrás –adelantando o retrasando–, una decisión de organizar un órgano o una parte del cuerpo, esto puede determinar la retención de caracteres juveniles a fases posteriores del desarrollo, lo que se llama «pedomorfosis», o por el contrario hacia etapas anteriores, lo que se llama «neotenia». Así pues, hay una conexión entre la evolución y el desarrollo, lo que se ha dado en llamar «evo-devo» (más información en el libro del autor *Explorando los genes. Del big-bang a la Nueva Biología*, Ed. Encuentro, Madrid, 2008)

la misma proporción: el ADN y las histonas. Las histonas son de cinco tipos: H1, H2A, H2B, H3 y H4. Las cuatro últimas forman unos complejos de ocho moléculas por la unión de dos en dos: 2x [H2A, H2B, H3 y H4], constituyendo el soporte sobre el que interacciona de forma iónica el ADN. Estos complejos se suceden de extremo a extremo de la fibra de cromatina a modo de cuentas de un rosario, constituyendo los llamados nucleosomas. Los nucleosomas son las unidades estructurales básicas de la cromatina y tras su descubrimiento en los años setenta por microscopía electrónica se empezó a comprender su papel estructural y funcional en la expresión de los genes<sup>6</sup>. La interacción del ADN y las histonas se produce de tal manera que tramos del ADN de una longitud de unos 150 pares de bases giran dos vueltas y media por el exterior de cada nucleosoma. Entre cada dos nucleosomas queda una especie de puente en el que el ADN interacciona con la quinta histona, –la H1–. El papel de las histonas es fundamental en los estados de condensación y descondensación de la cromatina, que ha de estar descondensada en la región de los genes que se vayan a expresar.

### b) La Metilación del ADN

En la década de los setenta se propuso la hipótesis del papel de la metilación del ADN en la regulación de la expresión génica en las células eucariotas<sup>7,8</sup>. La metilación del ADN consiste en la adición de grupos metilo al carbono 5' en los lugares de unión a la base Citosina en los dinucleótidos CpG del ADN. En general en el genoma de una célula ya diferenciada nos encontramos con un mosaico de regiones metiladas y no–metiladas. Las primeras sufren una condensación del ADN conducente al silenciamiento de los genes en ellas incluidos, mientras que las no metiladas son accesibles a los factores y enzimas de transcripción, quedando en condiciones de expresión<sup>9</sup>. La hipótesis fue confirmada mediante una

serie de experimentos consistentes en la transfección de ADN desnudo y metilado en cultivos in vitro de células animales, llegando a demostrarse la existencia de un patrón de metilación de células madres a hijas, de generación en generación<sup>10</sup>.

### c) Las modificaciones epigenéticas de las histonas

Al igual que el ADN, las histonas también pueden recibir radicales metílicos, a lo que se unen otras modificaciones, como la acetilación, la fosforilación y la ubiquitinación. Todas estas modificaciones pueden alterar la estructura de los nucleosomas, contribuyendo a una mayor o menor compactación de la cromatina. Se ha descubierto la existencia de un código de histonas, que mediante la modificación de determinados aminoácidos contribuye a hacer más laxa o condensada regiones de la cromatina, permitiendo o no el acceso de los factores y cofactores necesarios para la expresión genética. Así, la acetilación de las histonas, H3 y H4, está asociada *grosso modo* a una descondensación de la cromatina, lo que a su vez facilita la activación génica. La fosforilación de la histona H3 produce el efecto contrario. La metilación de las histonas tiene lugar en determinados aminoácidos del extremo amino terminal. Así, cuando la lisina y la arginina reciben uno o varios radicales metílicos, se produce una compactación de la fibra, mientras que la acetilación de la lisina produce el efecto contrario. Todos estos cambios son reversibles y a ello contribuyen enzimas, como las metiltransferasas, acetiltransferasas, demetilinas, desacetilasas, etc.<sup>11</sup>. De cualquier modo, las modificaciones de las histonas no son estables y no se copian fielmente, pudiendo desaparecer al cabo de unas pocas generaciones celulares.

### d) Otras modificaciones epigenéticas

Otro tipo de modificaciones epigenéticas son las determinadas por los llamados ARN de interferencia –RNAi–, micro RNA o ARN no codificante –ncRNA–. Se

6 Olins, D. E., Olins, A.L. «Physical studies of isolated eucaryotic nuclei». *J. Cell Biol.* 53, (1972) 715–736.

7 Holliday, R., Pugh, P.E. «DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*, 187 (1975) 226–232.

8 Riggs, A.D. «X inactivation, differentiation and DNA methylation» *Cytogenet. Cell Genet.* 14 (1975) 9–25.

9 Jenuwein, T., Allis, C.D. «Translating the histone code». *Sci-*

*ence* 293(5532) (2001) 1074–1080.

10 Naveh-Many, T., Cedar, H. «Active gene sequences are undermethylated» *PNAS USA*, 78 (1981) 4246–4250.

11 Felsenfeld, G. «The evolution of epigenetics». *Perspect. Biol. Med.* 57(1) (2014) 130–146.

trata de pequeñas moléculas de ARN, de aproximadamente 20 bases nucleotídicas que, bien directamente u organizados en complejos llamados RISC (RNA-induced silencing complex), son capaces de interferir en la expresión de determinados genes o regiones del genoma<sup>12</sup>. Pueden determinar la hipermetilación y condensación de regiones cromosómicas que pasan a la condición de *heterocromatina*<sup>13,14</sup>. El papel relevante de este tipo de modificación epigenética queda demostrado por la existencia de no menos de 800 genes de ARN no codificante en el genoma humano.

A este tipo de efecto se debe la inactivación al azar de uno de los dos cromosomas X en las células durante el desarrollo embrionario temprano en las hembras de los mamíferos. Este fenómeno, llamado *lionización*, se considera como un mecanismo de compensación de dosis génica para moderar la sobreexpresión en las hembras con relación a los machos. Igualmente, los ARN de interferencia intervienen en la condensación de determinadas regiones del genoma relacionadas con la *impronta* genómica, que determina de forma diferencial la actividad de los genes afectados en los gametos paternos y maternos<sup>15</sup>.

### Concepto actual de epigenética

La demostración de las modificaciones de la cromatina, por medio de la metilación del ADN y las histonas, u otros mecanismos, ha conducido a una nueva concepción de la epigenética que se refiere más a la transmisión de las modificaciones en los linajes celulares. En 2007, Adrian Bird propuso como definición de epigenética *la adaptación estructural de las regiones cromosómicas con el fin de registrar, señalar o perpetuar estados de actividad alterados*<sup>16</sup>.

12 Filipowicz, W. «RNAi: The Nuts and Bolts of the RISC Machine». *Cell* 122 (2005) 17–20.

13 Wassenegger, M. «The role of the RNAi machinery». *Cell*, 122 (2005) 13–16.

14 Lee, J. T. «Epigenetic regulation by long noncoding RNAs». *Science*. 338 (6113) (2012) 1435–1439.

15 Li, Y., Sasaki, H. «Genomic imprinting in mammals: its life cycle, molecular mechanisms and reprogramming». *Cell Res* 21, (2011) 466–473.

16 Bird, A. «Perceptions of epigenetics». *Nature*, 447 (2007) 396–398..

La epigenética debe considerarse hoy como un estudio comprensivo de las modificaciones estructurales en las regiones del genoma, por medio de marcas en el ADN y en las histonas, que condicionan la accesibilidad de los factores de transcripción e inhiben la expresión de los genes. Las modificaciones pueden quedar como una especie de memoria celular durante la embriogénesis y la morfogénesis en los tejidos somáticos y perpetuarse en los linajes celulares, en ausencia de las condiciones que los establecieron. Durante el desarrollo embrionario, determinadas regiones de la cromatina sufren las modificaciones mientras que en otras son borradas de forma programada de acuerdo con los requerimientos de la expresión o silenciamiento de los genes que contienen. En el organismo desarrollado, las células de diferentes tejidos pueden mantener estados desiguales de funcionalidad en las regiones del genoma. En cualquier caso, las modificaciones epigenéticas no deben ser consideradas equiparables a los genes a efectos de su importancia hereditaria, ya que su papel no es instructivo, sino permisivos<sup>17</sup>.

### Las modificaciones epigenéticas en relación con el ciclo biológico

El verdadero significado de las modificaciones epigenéticas tiene que ver con la regulación de la expresión génica, lo que, dada la magnitud del genoma de los vertebrados obedece a la necesidad de un patrón de actividades génicas, que haga posible la diferenciación celular y el hecho de que en cada momento del desarrollo y en cada tejido y órgano se expresen solo los genes necesarios de acuerdo con su funcionalidad y queden silenciado el resto del genoma. La diferenciación celular es consecuencia de las diferencias en el *epigenoma*, que se caracteriza por la presencia de los productos de los genes activos, un conjunto de ARN mensajeros y proteínas específicas, que constituyen respectivamente el *transcriptoma* y el *proteoma* específicos de cada célula<sup>18</sup>.

17 García-Bellido, A. *Hacia una gramática genética*, Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 1984 Madrid.

18 El *epigenoma* de una célula o tejido se refiere a las modificaciones de la totalidad del genoma que contiene, lo que determina la actividad (expresión) de los genes que son necesarios para cumplir el papel funcional que le corresponde. Para explicarlo con

### a) Las modificaciones epigenéticas en el embrión temprano

En los vertebrados los núcleos de los gametos masculino y femenino, el espermatozoide y el óvulo, presentan diferentes grados de metilación en sus genomas. Tras la entrada del núcleo del espermatozoide en el citoplasma del óvulo para la formación del cigoto, se producen una serie de cambios muy llamativos en los dos pronúcleos. Tras la fecundación y a lo largo de las primeras divisiones de segmentación, las marcas de metilación del ADN de ambos pronúcleos se borran en dos rondas de desmetilación diferentes, quedando únicamente metilados unas pocas regiones, que corresponden a la *impronta genómica* paterna o materna. La primera ronda la sufre el pronúcleo paterno que experimenta una desmetilación rápida seguida de la incorporación de histonas maternas y complejos de proteínas. Por su parte el genoma materno sufrirá una pérdida lenta de marcas de metilación del ADN durante las divisiones celulares<sup>19</sup>. Al llegar a la mórula el genoma estará globalmente hipometilado.

En la transición del estado de mórula a blastocisto comienza una metilación de novo. Las células externas de la mórula darán lugar a la formación del *trofoectodermo*, mientras que las internas contribuirán principalmente a constituir la masa celular interna, el *embrioblasto*, que pasará a formar el embrión propiamente dicho. Llegado el estado de *blastocisto*, con aproximadamente un centenar de células, comienza a introducirse líquido en el interior del embrión para formar una cavidad denominada blastocele. En uno de los polos de esta oquedad se concentra el *embrioblasto*, en el que poco a poco se manifiestan dos capas de células, el *epiblasto* y el *hipoblasto* que conforman un disco embrionario bilaminar. Las células del *epiblasto* darán origen a las tres capas de tejido embrionario: ectodermo, mesodermo y endodermo, del que más adelante se derivarán todos los tejidos del organismo en formación. A ello hay que añadir la capa de células externa, el *trofoblasto*, que

un símil, se suele comparar el genoma como el hardware, común a todas las células, mientras que el epigenoma sería el software, lo que se expresa en cada célula o tejido.

19 Saitou M. et al, «Epigenetic reprogramming in mouse pre-implantation development and primordial germ cells». *Development*. 139 (2012) 15–31.

rodea al blastocisto y del que más adelante se derivará la placenta. Con la cavitación del blastocisto coincide una nueva ronda de metilación, que afecta de forma diferente al embrioblasto y al trofoblasto. Las células del embrioblasto sufren una hipermetilación, que afecta a la práctica totalidad del genoma, a excepción de unas secuencias llamadas islas CpG, que permanecen desmetiladas quedando en condiciones de expresarse<sup>20,21</sup>. Estas regiones son reguladoras de la transcripción, de modo que la metilación de diferentes islas CpG en los promotores de diferentes genes, determina su inactivación transcripcional estable en las diferentes células<sup>22</sup>

Las células que integran el embrioblasto constituyen las llamadas células troncales embrionarias, o más apropiadamente *células troncales* embrionarias, que darán origen a todos los tipos celulares de los diferentes tejidos, órganos y sistemas del individuo en formación, por lo que se las considera pluripotentes. A partir del embrioblasto, se establecen nuevas regiones metiladas en cada linaje celular para generar *epigenotipos* de acuerdo con las nuevas funciones celulares<sup>23</sup>. Por el contrario, el ADN del trofoblasto permanece hipometilado, lo que es necesario para la correcta implantación en el útero materno<sup>24</sup>. Los patrones asimétricos de metilación entre el embrioblasto y el trofoblasto persistirán durante el desarrollo embrionario y la placenta, lo que subraya la importancia de las marcas epigenéticas en relación con la funcionalidad e identidad celular.

### b) La impronta genómica materna y paterna

Los genomas parentales de los dos gametos presentan diferencias de *impronta genómica*. Se trata de marcas epigenéticas en dominios específicos del geno-

20 Deaton, A.M., Bird, A. «CpG islands and the regulation of transcription». *Genes Dev.*, 25 (2011) 1010–1022.

21 Las islas CpG son regiones intercaladas en el genoma de los vertebrados que corresponden a sitios de iniciación de la transcripción, que incluso pueden hallarse alejadas de los promotores de los genes.

22 Illingworth, R.S., Bird, A.P. «CpG islands – a rough guide'». *FEBS Lett.* 583 (2009) 1713–1720.

23 Senner, C.E. «The role of DNA methylation in mammalian development» *Reproductive BioMedicine Online*. 22(6) (2011) 529–535.

24 Branco M.R. et al, «Maternal DNA methylation regulates early trophoblast development». *Developmental Cell* 36(2) (2016) 152–163.

ma de acuerdo con su origen parental. Las improntas pueden deberse a la metilación de ADN o a la interacción entre regiones del ADN y determinadas proteínas o ARN no codificante<sup>25</sup>.

Muchos experimentos con embriones de mamíferos han demostrado el hecho de la necesidad de que los núcleos gaméticos procedan de dos parentales diferentes, macho y hembra. Experimentos de trasplante nuclear en embriones de ratón en estado pronuclear, con dos núcleos gaméticos femeninos o dos núcleos gaméticos masculinos, dieron como resultado embriones no viables, lo que demuestra que las diferencias funcionales de los gametos de ambos sexos se deben a las diferencias de impronta de sus genomas<sup>26, 27, 28</sup>.

Las regiones improntadas pueden contener genes que codifican proteínas o tratarse de regiones que se transcriben en ARN no codificante. En cualquier caso, los alelos de los genes improntados se mantienen en el adulto, con sus dos estados epigenéticos conformacionales, materno o paterno, de modo que se favorece la expresión de un determinado alelo sobre el otro en función de su origen parental.

Tras la implantación, las Células Primordiales Germinales –PGC–, procedentes del epiblasto del blastocisto, que darán lugar más tarde al tejido germinal del que se derivarán los gametos, se empiezan a diferenciar, justo antes de la gastrulación (Figura 1). La impronta parental materna y paterna, que sigue establecida en las células del embrión temprano y en los tejidos somáticos de por vida, se elimina en las PGC tras sufrir una ronda de desmetilación que borra las marcas improntadas, para establecer una nueva apropiada a su propio sexo, su epigenoma. Esta reprogramación tiene lugar durante el desarrollo embrionario a medida que las PGC migran a las crestas genitales. La desmetilación, sólo se

completa una vez que las PGC residen en las crestas genitales<sup>29</sup> y ya no se volverán a establecer dependiendo del sexo del embrión hasta la gametogénesis. Esta tiene lugar de forma diferencial en ambos sexos.

La *ovogénesis*, comienza durante los primeros meses del desarrollo fetal femenino, pero no se completa, ya que las células troncales de los ovocitos una vez iniciada la *meiosis* detienen el proceso en la profase de la primera división meiótica, en el estado de *dictiotena*, y en este estado permanecen hasta llegar a la madurez sexual. La impronta materna se establece asincrónicamente en cada ovocito, en ausencia de replicación del ADN, durante la ovogénesis postnatal, cuando se reanuda la meiosis para dar lugar a un óvulo en cada ciclo menstrual<sup>30</sup>.

Por el lado masculino, la espermatogénesis, no empieza hasta alcanzar la madurez sexual. Las PGC de la línea germinal masculina se metilan pronto y así permanecen las células troncales de los gametos hasta antes de la meiosis que es cuando se metilan las regiones específicas de la impronta paterna. De este modo, hay un desfase en la adquisición de la impronta diferencial de los gametos de ambos sexos.

### c) La reprogramación genética en el desarrollo embrionario tras la implantación

A partir de la implantación del blastocisto y en la gastrulación se produce una hipermetilación que da lugar a una represión global de todos los genes, menos los llamados *housekeeping*, un mínimo de genes cuya actividad es necesaria en todas las células. A continuación se produce una desmetilación diferencial perfectamente regulada para la diferenciación de los distintos linajes celulares correspondientes a los diferentes tejidos y órganos. Estas modificaciones epigenéticas del embrión no están determinadas desde el ambiente materno, sino que obedecen a un programa de desarrollo autónomo

25 Senner, C.E. «The role of DNA methylation in mammalian development». *Reproductive BioMedicine Online* 22 (2011) 529–535.

26 McGrath, J., Solter, D. «Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes». *Cell* 37 (1984) 179–183.

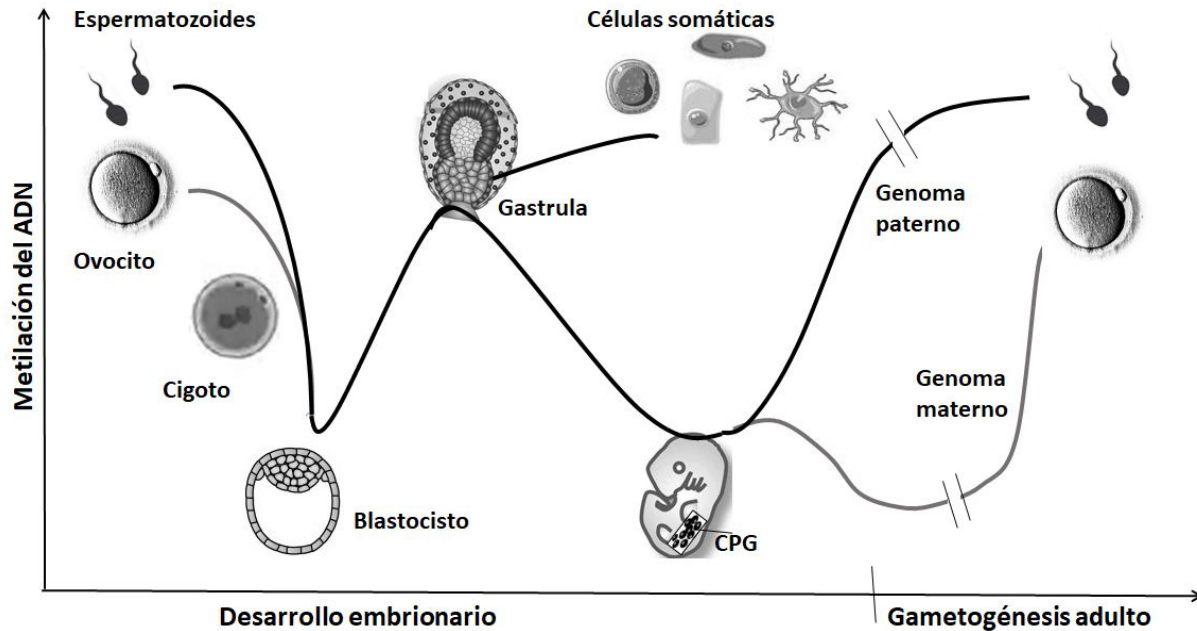
27 Surani, M.A., Barton, S.C., Norris, M.L. «Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis». *Nature* 308 (1984) 548–550.

28 Li, Z-K., et al. «Generation of bimaternal and bipaternal mice from hypomethylated haploid ESCs with imprinting region deletions». *Cell Stem Cell*, 23 (5) (2018) 665–676.

29 Seki, Y., et al. «Extensive and orderly reprogramming of genome-wide chromatin modifications associated with specification and early development of germ cells in mice». *Dev Biol.* 278 (2005) 440–458.

30 Obata, Y., Kono, T. «Maternal primary imprinting is established at a specific time for each gene throughout oocyte growth». *J. Biol. Chem.* 277 (2002) 5285–5289.

Figura 1.- Dinámica de los cambios de metilación en el genoma durante el desarrollo embrionario, tras la formación de los Primordios Celulares Germinales (PGC), en la gametogénesis paterna y materna y su relación con la reprogramación celular en los tejidos somáticos.



del embrión perfectamente regulado. Los mecanismos que intervienen en cada célula para que la desmetilación tenga lugar de forma selectiva en determinadas regiones del genoma, han sido desvelados mediante técnicas de inmunofluorescencia aplicada a la observación de las regiones del genoma, microarrays y nuevas tecnologías de secuenciación<sup>31</sup>.

Desde el momento de la implantación, todos los cambios epigenéticos son específicos, dirigidos por factores de transcripción o represores, es decir, fruto de la expresión de unos genes reguladores que por medio de proteínas son capaces de reconocer regiones específicas del genoma. Un ejemplo de la desactivación mediada por genes reguladores son los genes homeóticos *Oct-4*, *Nanog* y *Sox-2*, esenciales para mantener el fenotipo de las células troncales embrionarias pluripotentes. Mediante su interacción cooperativa, se impulsa la expresi

ón pluripotente de una serie de genes como requisito necesario para la diferenciación<sup>32, 33</sup>.

En cada célula se pueden producir proteínas que actúan como una señal que generalmente es reconocida a través de receptores de la pared celular de las células limítrofes, Tras la unión de las moléculas de señalización a los receptores transmembrana, se induce una cascada de actividades moleculares en el interior de la célula que finalmente modifican la expresión de sus genes y determinan el epigenoma específico de acuerdo con su función en el tejido u órgano en formación.

Las señales intercelulares durante el desarrollo embrionario se materializan bien por contacto físico directo o a distancia, ya que las moléculas de ARNi, ARNnc o proteínas, que son secretadas a la matriz intercelular pueden llegar a otras células situadas desde sólo uno

31 Popp, C., et al. «Genome-wide erasure of DNA methylation in mouse primordial germ cells is affected by AID deficiency». *Nature* 463 (2010) 1101-1105

32 Ding, J., et al. «Oct4 links multiple epigenetic pathways to the pluripotency network». *Cell Res.* 22 (2012) 155-167.

33 Rodda, D.J. et al. «Transcriptional regulation of *Nanog* by *OCT4* and *SOX2*». *J. Biol. Chem.* 280, (2005) 24731-24737.

o dos diámetros de la célula emisora hasta el de 50 células o más. De este modo se ejerce un efecto sobre la regulación génica de unas células a otras, por medio de factores de expresión que actúan sobre las secuencias de ADN de los promotores de los genes u otras, que finalmente inducen su activación o silenciamiento, por medio de las correspondientes modificaciones epigenéticas. Cada célula conoce en cada momento qué genes han de expresarse mediante la interpretación del mensaje que le llega del resto del embrión.

La metilación, desmetilación, acetilación y el resto de los mecanismos que determinan las modificaciones epigenéticas se deben a enzimas, como metilasas, desmetilasas, acetilasas, etc. que actúan en función de las marcas epigenéticas, el código de histonas o las modificaciones del ADN, en los lugares determinados por los factores de transcripción o represión, dependientes de genes reguladores. En este punto, es en el que cobran interés las llamadas islas CpG de los genomas de los vertebrados, que se consideran estructuras que determinan los estados de la fibra de cromatina al servicio de la actividad genética<sup>34</sup>. No obstante, aún no existe una respuesta concluyente sobre la cuestión de cómo interpretar los patrones de las marcas de histonas en términos de los estados activos o inactivos de los genes<sup>35</sup>.

En resumen, el desarrollo embrionario funciona de forma programada en espacio y tiempo, de modo que los genes se van expresando en cascada, dependiendo del momento y lugar que ocupa cada célula en el embrión o el feto en desarrollo. Los genes reguladores dirigen qué tipo de genes estructurales deben expresarse, de acuerdo con los estados de relajación o compactación mediados por las modificaciones epigenéticas y los factores de transcripción. Las modificaciones se mantendrán en las células y sus descendientes, en cada momento y lugar del proceso de desarrollo.

Aunque la mayor parte de la experimentación sobre las modificaciones epigenéticas durante el desarrollo embrionario se han llevado a cabo en ratones, existe

evidencia de un funcionamiento equivalente en otros mamíferos, incluido el hombre<sup>36</sup>.

### Alteraciones epigenéticas no programadas

#### a) Efectos ambientales durante la embriogénesis y morfogénesis

Además de lo indicado, el equilibrio durante el desarrollo embrionario puede verse alterado bajo la influencia de factores ambientales internos o externos, que pueden producir modificaciones epigenéticas no programadas, lo que puede tener consecuencias para la salud del propio organismo en fase embrionaria o de sus descendientes. Las alteraciones a que diesen lugar estas modificaciones tenderían a ser borradas al pasar por la embriogénesis temprana, por lo que solo emergerían en la siguiente generación –la  $F_1$ –, si tuvieron lugar tras la implantación, o podrían llegar a la segunda generación –la  $F_2$ –, si hubieran afectado a los PGC del feto en formación, pero difícilmente continuarán más allá de dos generaciones. El hecho de la separación y divergencia temprana de las células somáticas y de la línea germinal, determina que los cambios epigenéticos en células somáticas no se transmitan a través de los gametos. En cualquier caso, las modificaciones epigenéticas no programadas no se heredan, sino que se adquieren durante el desarrollo embrionario y afectan al embrión o al feto en formación.

#### b) La epigénesis transgeneracional

El término *transgeneracional* se utiliza a menudo de manera amplia para describir todos los efectos no basados en la transmisión de la información genética del ADN, de una generación a la siguiente. Sin embargo, también se utiliza para señalar el impacto de factores nutricionales, hormonales o de estrés, sobre el desarrollo embrionario en el útero materno, tras la implantación, que pudieran trascender en generaciones posteriores, en ausencia de la exposición al entorno que desencadenó el

34 Deaton, A.M., Bird, A. «CpG islands and the regulation of transcription». *Genes Dev.* 25 (2011) 1010–1022.

35 Deichmann, U. «Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic». *Developmental biology* 416 (2016) 249–254.

36 Santos, F., et al. «Evaluation of epigenetic marks in human embryos derived from IVF and ICSI». *Hum. Reprod.* 25 (2010) 2387–2395.



cambio<sup>37</sup>. El mecanismo epigenético mejor estudiado en la herencia transgeneracional es la metilación del ADN. Sin embargo, muchos ejemplos de supuesta herencia transgeneracional podrían asociarse a mecanismos moleculares inestables del genoma, como los que afectan a variantes de número de copias de las secuencias satélites, SNPs, inserciones de elementos móviles (transposones), etc., que pudieran parecer modificaciones epigenéticas.

Para comprender mejor los mecanismos que pueden implicar riesgos de transmisión de psicopatologías a los descendientes, se ha estudiado el impacto del comportamiento materno o paterno, la dieta, la exposición a drogas o problemas endocrinos durante el embarazo en el epigenoma de las células del sistema nervioso central –SNC–, en modelos animales. Una característica común de estos estudios es la interrupción de la relación madre-hijos asociada a problemas de estrés y comportamiento materno. Los efectos sobre la conducta y caracteres fisiológicos se asocian con cambios estables en la expresión génica que surgen en la infancia y se mantienen hasta la edad adulta de la descendencia. La evidencia reciente sugiere que estos efectos pueden estar mediados por la metilación del ADN en regiones promotoras de genes receptores de esteroides. Por ejemplo, mediante experimentos en ratones parece demostrado que una alteración en la nutrición materna podría desencadenar cambios en la metilación del ADN en los genes receptores de glucocorticoides del SNC de las crías recién nacidas, que persistirían hasta la fase adulta dando lugar a cambios de comportamiento<sup>38</sup>.

En ratones, las madres de color del pelaje *agouti* pueden modificar el fenotipo de su progenie a través de una dieta específica de nutrientes ricos en radicales metilo, pero este efecto sólo se transmite a lo largo de dos generaciones y se pierde en la tercera, lo que indica que la influencia de dieta no es estable ni verdaderamente transgeneracional<sup>39</sup>.

37 Lim, J.P., Brunet, A. «Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory». *Trends Genet.* 29(2013) 176–186.

38 Champagne, F.A., Curley, J.P. «Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development». *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33 (2009) 593–600.

39 Daxinger, L., Whitelaw, E. «Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals». *Nat. Rev. Genet.* 13 (2012) 153–162.

## Efectos de las modificaciones epigenéticas sobre la salud

De lo señalado hasta aquí, se deduce el interés de los cambios en la capacidad de expresión génica que podrían tener consecuencias en el comportamiento o la salud de los descendientes de una o dos generaciones. La información génica recibida a través de los gametos, podría verse alterada por las modificaciones epigenéticas debidas a efectos ambientales, especialmente durante la etapa más vulnerable, la del desarrollo embrionario y fetal, en la que se expresan la gran mayoría de los genes.

### a) Alteraciones epigenéticas y reproducción humana asistida

Diferentes estudios han sugerido una variedad de posibles causas de alteraciones epigenéticas asociadas a la reproducción humana asistida, incluyendo el proceso de estimulación ovárica, la fecundación in vitro, el mantenimiento de los embriones en un entorno artificial o alguna característica relacionada con la infertilidad subyacente<sup>40, 41, 42</sup>.

Aunque hace unos cuarenta años que se viene practicando la fecundación in vitro, es relativamente reciente el conocimiento de que la fecundación in vitro y en especial la inyección intracitoplasmática –ICSI–, puede dar lugar a modificaciones epigenéticas que afectan al genoma de los embriones producidos en el laboratorio<sup>43,44</sup>. Desde hace varios años se sabe que en algunos casos las técnicas de reproducción humana asistida generan defectos congénitos<sup>45</sup>, algunos de los

40 Fortier, A.L., et al. «Superovulation alters the expression of imprinted genes in the midgestation mouse placenta». *Hum. Mol. Genet.* 17 (2008) 1653–1665.

41 Morgan, H.D., et al. «The culture of zygotes to the blastocyst stage changes the postnatal expression of an epigenetically labile allele, *agouti* viable yellow, in mice». *Biol. Reprod.* 79 (2008) 618–623.

42 Rivera, R.M., et al. «Manipulations of mouse embryos prior to implantation result in aberrant expression of imprinted genes on day 9.5 of development». *Hum. Mol. Genet.* 17 (2008) 1–14.

43 Baun, M. R. et al, «Association of in vitro fertilization with Beckwith–Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT-1 and H19». *Am. J. Hum. Genet.* 72 (2003) 156–160.

44 Behr, B., Wang, H. «Effects of culture conditions on IVF outcome». *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 115 (2004) S72–S76.

45 Hansen, M. et al, «Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review». *Hum Reproduction* 20 (2005) 328–338.

cuales aparecen a una edad más o menos avanzada de la vida postnatal<sup>46</sup>.

Las modificaciones epigenéticas no programadas pueden tener lugar durante las primeras etapas de la embriogénesis, en coincidencia con el momento crítico y de máxima vulnerabilidad del desarrollo embrionario, como consecuencia de las condiciones de artificialidad a que son sometidos los gametos y los embriones producidos y mantenidos hasta su implantación<sup>47, 48, 49</sup>. Las técnicas de fecundación in vitro podrían interferir con el borrado, establecimiento y mantenimiento de la metilación del ADN durante este período crítico.

Aunque la mayoría de los niños procedentes de la reproducción asistida tienen un desarrollo normal, se aprecia un aumento de casos de bajo peso en el nacimiento y un aumento del orden de 3 a 10 veces de ocurrencia de los síndromes de Beckwith–Wiedemann, Angelman, Prader–Willi, Silver–Russell, retinoblastoma y otros tipos de patologías entre los nacidos a partir de estas tecnologías<sup>50, 51, 52</sup>.

En modelos de ratón se ha demostrado que las condiciones de los cultivos pueden afectar de forma importante al delicado establecimiento de la impronta materna y paterna durante el desarrollo embrionario<sup>53</sup>. Sin embargo, no se conocen bien todavía las causas y los factores de riesgo relacionados con los trastornos de salud<sup>54</sup>. El

riesgo de que se produzcan alteraciones es mayor en los casos en los que a la artificialidad de la obtención de los embriones se suma la ulterior operación de extracción de alguna célula del embrión temprano para hacer un diagnóstico genético preimplantatorio, aunque este es un tema sobre el que se necesita más investigación.

Por ello, al adoptar la decisión de recurrir a las técnicas de la fecundación in vitro, debe incluirse en el consentimiento informado de las personas que lo aceptan una información veraz sobre los riesgos que conllevan para la salud de los hijos. También resulta necesario informar a la sociedad en general sobre los riesgos de salud asociados a las técnicas de reproducción humana asistida y adoptar medidas para moderar el uso de las mismas en las políticas de salud pública.

#### b) Alteraciones epigenéticas en fase adulta

Además de los potenciales cambios epigenéticos en la embriogénesis temprana, se supone también la ocurrencia de *epimutaciones*, que podrían afectar al epigenoma de células, tejidos u órganos en fase adulta, y como consecuencia problemas de salud física y psíquica. En este sentido, existe la convicción de que la alimentación, los hábitos de vida y los múltiples factores ambientales pueden exponer al organismo a situaciones generadoras de cambios en el epigenoma, que podrían ser perjudiciales para la salud. La modificación de la expresión génica puede generar alteraciones fisiológicas que podrían afectar al normal funcionamiento de muchos órganos. Sin embargo, no existe una casuística suficiente para concluir, como a veces se ha pretendido, que los cambios epigenéticos sean la causa principal de muchos males sociales, como la pobreza, el crimen, la violencia, las alteraciones psicológicas, la depresión, los estados de ansiedad u otros. Salvo en determinados casos de genes mayores conocidos, las alteraciones mentales y los comportamientos antisociales no tienen una base genética, sino que están más conectados con factores psico–biográficos y ambientales, como la educación, los hábitos de vida u otros<sup>55</sup>.

46 Scherrer U., et al, «Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies». *Circulation* 125 (2012) 1890–1896.

47 Cox G.F., et al, «Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting effects». *Am. J. Hum. Genet.* 71 (2002) 162–164.

48 Santos, F., et al. «Evaluation of epigenetic marks in human embryos derived from IVF and ICSI». *Hum. Reprod.* 25 (2010) 2387–2395.

49 Senner, C.E. «The role of DNA methylation in mammalian development» *Reproductive BioMedicine Online.* 22(6) (2011) 529–535.

50 Niemitz, E.L., Feinberg, A.P, «Epigenetic and assisted reproductive technology: A call for investigation» *Amer. J. Hum. Genet.* 74 (2004) 599–609.

51 Butler, M.G. «Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review». *J Assist Reprod Genet.* 26 (2009) 477–486.

52 Mussa, A., et al, «Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith–Wiedemann Syndrome». *Pediatrics*;140(1) (2017) e20164311.

53 Mellissa R.W. et al, «Selective loss of imprinting in the placenta following preimplantation development in culture». *Development* 13 (2004) 3727–3735.

54 Hattori, H., Hiura, H., Kitamura, A. et al. «Association of four imprinting disorders and ART». *Clin Epigenet* 11, 21 (2019).

55 Aunque se llegase a determinar una predisposición genética hacia la comisión de un acto violento o un delito ello no signifi-

Un caso distinto es el efecto del gen *MAOA*. Parece demostrado que los niños maltratados con niveles altos de la expresión de este gen son menos propensos a desarrollar problemas antisociales<sup>56</sup>. El gen *MAOA* codifica para el enzima mono-amino-oxidasa-A, que cataliza la oxidación de mono-aminas y la degradación de neurotransmisores tan importantes como la serotonina, la noradrenalina y la adrenalina. Las disfunciones del gen *MAOA*, por exceso o defecto de actividad, pueden determinar algunos trastornos neurológicos, de los que el más conocido es la depresión, pero igualmente podrían constituir un condicionante de una conducta antisocial. Sin embargo, estudios posteriores ponen en duda la generalización de esta influencia y han destacado la importancia de su interacción con el ambiente en el aspecto educativo, o en relación con malas experiencias durante la infancia o la adolescencia<sup>57</sup>.

Aparte de las mutaciones en genes mayores, algunas epimutaciones ocurridas en las células germinales durante el desarrollo embrionario podrían condicionar los estados de salud de los descendientes tras el nacimiento. Las exposiciones al estrés de los padres en los períodos previos a la concepción o de la madre durante el embarazo pueden implicar riesgos de trastornos en el desarrollo del sistema neurológico de los hijos. Así, se ha demostrado la influencia del estrés materno y paterno en el curso del desarrollo cerebral de la descendencia tanto en modelos animales como en humanos. Lo que se ha asociado a cambios en las marcas epigenéticas en los gametos, principalmente por una reprogramación de la metilación del ADN, además de modificaciones posteriores a la fecundación en el ADN, histonas y ARNnc<sup>58,59</sup>.

caría necesariamente una disminución de la responsabilidad por el hecho cometido, que si lo sería si se demostrase la existencia de una base genética.

56 Caspi, A., et al. «Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children». *Science* 297 (5582) (2112) 851–854.

57 Choe, D.E., et al. «Interactions between monoamine Oxidase A and punitive discipline in African American and Caucasian men's antisocial behavior». *Clinical Psychological Science*, 1 Sept (2014) 591–601.

58 Chan, J.C., Nugent, B.M., Bale, T.L. «Parental advisory: maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment». *Biol Psychiatry*. 83 (2018) 886–894.

59 Dietz, D.M., et al. «Paternal transmission of stress-induced pathologies». *Biol. Psychiatry* 70 (2011) 408–414.

En determinados casos, se pensó en una relación entre el ARN aportado por los espermatozoides y la transmisión de alteraciones psiquiátricas inducidas por experiencias traumáticas. La inyección de moléculas de más de 200 nucleótidos de ARN extraídas de espermatozoides de individuos expuestos a un trauma postnatal, en ovocitos fecundados de ratones en estado pronuclear, determinaba alteraciones en la ingesta de los alimentos, diabetes y de comportamiento en la edad adulta y en los descendientes de los embriones inyectados –la F<sub>2</sub>. La inyección de la fracción de moléculas más cortas de ARN (menores de de menos de 200 nucleótidos, alteraba el peso corporal y otros aspectos del comportamiento<sup>60</sup>.

También se ha visto una posible relación causa-efecto entre cambios epigenéticos y cáncer. En este sentido, se ha encontrado que las vías de señalización relacionadas con la aparición de tumores cancerosos también activan la maquinaria molecular de la que dependen los estados de metilación del ADN. Así, se han encontrado patrones de metilación anormales en cánceres de colon, estómago, cuello uterino, próstata, tiroides y mama, entre los principales<sup>61</sup>. También se ha encontrado que la bacteria *Helicobacter pylori* es capaz de desencadenar cambios epigenéticos potencialmente cancerosos en el estómago y células intestinales<sup>62</sup>. Cuando se metilan regiones del genoma en que se localizan los genes *supresores*, al quedar eliminados los interruptores de atenuación del ciclo celular, aparecen tumores y en último término la temida metástasis. Del mismo modo, cuando se desmetilan regiones que contienen *oncogenes*, pueden activarse factores de transcripción que pueden alterar el ciclo celular y desarrollar un tumor. En cualquier caso, la pregunta aún no resuelta es si estos cambios son la causa de la transformación celular, o más bien la consecuencia de ello.

60 Gapp, K. et al. «Alterations in sperm long RNA contribute to the epigenetic inheritance of the effects of postnatal trauma». *Molecular Psychiatry*; (2018) 30.

61 Chik, F., Szyf, M., Rabbani, SA. «Role of epigenetics in cancer initiation and progression». *Adv. Exp. Med. Biol.* 720 (2011) 91–104.

62 Muhammad, J.S., Eladl, M.A., Khoder, G. «*Helicobacter pylori*-induced DNA Methylation as an Epigenetic Modulator of Gastric Cancer: Recent Outcomes and Future Direction». *Pathogens*. 8(1) (2019) 23.

## La injustificada exaltación de lo epigenético frente a lo genético

El tratamiento que se está dando a los descubrimientos de las modificaciones epigenéticas en los últimos años, está sacudiendo las certezas biológicas sobre la herencia genética y distorsiona el verdadero significado de la epigenética<sup>63</sup>. En esta deriva se ha llegado a considerar que el ambiente puede llegar a cambiar el genoma individual a lo largo de la vida, en respuesta al medio. Si bien es cierto que el fenotipo puede cambiar bajo la influencia de factores ambientales, lo que cambia es el epigenoma, no el genoma, que salvo mutaciones localizadas en algunos tejidos u órganos permanece inalterado a lo largo de la vida. La identidad genética adquirida en el cigoto tras la fusión de los pronúcleos gaméticos paterno y materno seguirá siendo la misma a lo largo de la vida.

Un segundo aspecto infundado es la idea de que los cambios provocados por el ambiente son heredables. Para que esto fuese posible se debería de modificar el genoma de las células del tejido germinal del que se derivarán las células gaméticas que pasarán a la siguiente generación. Sin embargo, aunque se establecieran marcas epigenéticas en las células del tejido germinal en regiones del genoma distintas a la impronta genómica materna o paterna, tenderían a ser borradas tras la fecundación en la embriogénesis temprana de la siguiente generación.

Algunos autores incluso han llegado a restablecer la herencia *lamarckiana*<sup>64</sup>, impropia de un conocimiento

científico serio y actual<sup>65</sup>. Conectar la epigenética con el lamarckismo es otro error carente de fundamento, por cuanto la idea de Lamarck sobre los caracteres adquiridos no pasó nunca de ser una especulación filosófica, que trataba de explicar el transformismo de las especies como consecuencia de la adaptación al medio. Aceptando la influencia ambiental como causa de modificaciones epigenéticas no programadas en las células de los embriones en desarrollo, las alteraciones a que diesen lugar emergerán solo en la siguiente generación, la primera generación filial, pero para que una modificación epigenética tenga repercusión evolutiva se habrían de cumplir una serie de supuestos que no se dan: a) que las modificaciones epigenéticas afecten a la información de los genes, no solo a su expresión. Cosa que no ocurre; b) que las modificaciones epigenéticas persistan hasta la tercera generación, como mínimo. Lo que tampoco sucede; c) que las modificaciones epigenéticas persistan en ausencia del factor ambiental que las produjo. Con el conocimiento adquirido sobre las modificaciones epigenéticas no se justifica una vuelta a hipótesis trasnochadas como el *neolamarckismo* o su versión en el mundo vegetal, el *neolisenkoismo*,<sup>66</sup>.

Como ejemplo de la controvertida *epigenética transgeneracional* se ha propuesto la herencia de epimutaciones en descendientes de padres, abuelos o antepasados alcohólicos, o abusivos, o que atravesaron por circunstancias históricas crueles, como las masacres de judíos de la época nazi, los chinos sobrevivientes de la Revolución Cultural, o los peruanos que padecieron los

63 Walters, E. «DNA Is Not Destiny: The New Science of Epigenetics. Discoveries in epigenetics are rewriting the rules of disease, heredity, and identity». Discovermagazine.com 22 nov. 2006: <https://www.discovermagazine.com/the-sciences/dna-is-not-destiny-the-new-science-of-epigenetics>

64 El lamarckismo surgió a principios del siglo XIX, con las ideas transformistas de Jean Baptiste de Lamarck (1744-1829), que trató de explicar la evolución de las especies en base a una influencia directa del ambiente sobre las estructuras y órganos de los seres vivos, expresado en su obra *Filosofía Zoológica*, con la expresión *la función crea el órgano*. De este modo, los seres vivos adoptarían nuevas formas a lo largo de su vida que pasarían a su descendencia favoreciendo su adaptación al ambiente. A mitad del siglo XIX, el inglés Charles Darwin (1809-1882) daba una explicación más convincente en su obra principal *El Origen de las Especies*, mantenida y demostrada por la Genética mendeliana, según la cual, la principal fuerza responsable de los cambios que explican la biodiversidad es la *selección natural*, que opera a lo largo del tiempo, que se nutre de la diversidad preexistente en las

poblaciones y favorece a los mejor adaptados en la transmisión de sus caracteres a los descendientes.

65 Gissis, S., Jablonka, E., *Transformations of Lamarckism: From Subtle Fluids to Molecular Biology*. MIT Press, 2011 Boston.

66 Durante las décadas de los veinte y treinta del siglo pasado, tuvo lugar en Rusia un acoso político a los genetistas que se resistieron a la implantación de una genética oficial, bajo el influjo de Trofim D. Lysenko (1898-1976). Este ingeniero agrónomo soviético, de escasa formación científica, sostenía unas ideas trasnochadas, derivadas del lamarckismo sobre la *herencia de los caracteres adquiridos*, llegando a promover el mejoramiento de las plantas cultivadas con solo modificar las condiciones ambientales, en contraposición a las prácticas de mejoramiento basadas en los cruzamientos entre variedades. El lisenkoismo supuso un retraso de décadas de la investigación en genética en Rusia y supuso la persecución de muy buenos genetistas rusos, como Yury Filipchenko (1880-1930), Sergei Chetverikov (1880-1959), Nikolái Koltsov (1872-1940), Nikolái Vavilov (1887-1943).

años de terrorismo<sup>67</sup>. Sin embargo, no existen estudios concluyentes que sostengan este tipo de herencia, pudiendo ser debidas a influencias de carácter educativo o cultural<sup>68, 69</sup>.

Las *epimutaciones* que afectasen a la expresión de los genes, causadas por factores ambientales, son normalmente desfavorables, pero aunque fuesen beneficiosas no trascenderían a lo largo de las generaciones. Sin embargo, una mutación génica que afectase al ADN de un gen, aunque fuese desfavorable desde el punto de vista adaptativo podría mantenerse durante generaciones por *deriva genética*<sup>70</sup>, y si fuese favorable se podría llegar a implantar por selección natural. Las modificaciones de las histonas, al igual que las del ADN, son marcas que no cambian la información de forma estable, por lo que no podrían tener carácter evolutivo o transformador de las especies, tal como las concebiría Lamarck.

En cualquier caso, habrá que esperar a los resultados del Proyecto Epigenoma Humano desarrollado por la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer. Este proyecto ha sido refinado y lanzado para constituir el IHEC, el Consorcio Internacional del Epigenoma Humano<sup>71</sup>.

Por todo lo señalado, la epigenética no debe considerarse una revolución científica capaz de explicar un nuevo tipo de herencia con consecuencias transgenera-

cionales, sino como un conjunto de mecanismos relacionados con la regulación genética.

## Referencias

- Babenkoa, O., Kovalchukb, I., Metz, G.A.S. «Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental Health». *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 48 (2015) 70–91.
- Baun, M. R. et al, «Association of in vitro fertilization with Beckwith–Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1and H19». *Am. J. Hum. Genet.* 72 (2003) 156–160.
- Behr, B., Wang, H. «Effects of culture conditions on IVF outcome». *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 115 (2004) 572–576.
- Bird, A. «Perceptions of epigenetics». *Nature*, 447 (2007) 396–398.
- Branco M.R. et al, «Maternal DNA methylation regulates early trophoblast development». *Developmental Cell* 36(2) (2016) 152–163.
- Britten R.J. Davidson, E.H. «Gene regulation for higher cells: a theory». *Science*, 165 (1969) 349–357.
- Butler, M.G. «Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review». *J Assist Reprod Genet.* 26 (2009) 477–486.
- Caspi, A., et al. «Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children». *Science* 297 (5582) (2112) 851–854.
- Champagne, F.A., Curley, J.P. «Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development». *Neurosci. Biobehav.Rev.* 33 (2009) 593–600.
- Chan, J.C., Nugent, B.M., Bale, T.L. «Parental advisory: maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment». *Biol Psychiatry.* 83 (2018) 886–894.
- Chik, F., Szyf ,M., Rabbani, SA. «Role of epigenetics in cancer initiation and progression». *Adv. Exp. Med. Biol.*720 (2011) 91–104.
- Choe, D.E., et al. «Interactions between monoamine Oxidase A and punitive discipline in African American
- 67 Babenkoa, O., Kovalchukb, I., Metz, G.A.S. «Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental Health». *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 48 (2015) 70–91.
- 68 Heard, E., Martienssen, R.A. «Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms». *Cell* 157 (2014) 95–109.
- 69 Martos, S. N., Tang, W.Y., Wang, Z. «Elusive inheritance: transgenerational effects and epigenetic inheritance in human environmental disease». *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 118(1-2) (2015) 44–54.
- 70 La *deriva genética* fue explicada por el genetista inglés Sewall Wright (1889–1988) para significar las fluctuaciones al azar de las frecuencias de los genes a lo largo de las generaciones en las poblaciones con un número pequeño de reproductores (Wright, S. «Evolution in Mendelian populations». *Genetics* 16 (1931) 97). La consecuencia de la reducción del tamaño efectivo de la población es una fluctuación de la frecuencia de los alelos de los genes al pasar de una generación a la siguiente, llegando incluso a la *fijación* o la *eliminación* de alelos de los genes.
- 71 El International Human Epigenome Consortium (IHEC) constituye un consorcio global con el objetivo principal de proporcionar acceso gratuito a mapas de referencia de alta resolución del epigenoma humano para los tipos de células en situaciones normales y patológicas, de utilidad para la comunidad investigadora. Su web es: <http://ihec-epigenomes.org/>

- and Caucasian men's antisocial behavior». *Clinical Psychological Science*, 1 Sept (2014) 591–601.
- Cox G.F., et al, «Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting effects». *Am. J. Hum. Genet.* 71 (2002) 162–164.
- Davidson, E. H. *Gene Activity in Early Development*, Academic Press, New York & London, 1968.
- Daxinger, L., Whitelaw, E. «Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals». *Nat. Rev. Genet.* 13 (2012) 153–162.
- Deaton, A.M., Bird, A. «CpG islands and the regulation of transcription». *Genes Dev.*, 25 (2011) 1010–1022.
- Deichmann, U. «Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic». *Developmental biology* 416 (2016) 249–254.
- Dietz, D.M., et al. «Paternal transmission of stress-induced pathologies». *Biol. Psychiatry* 70 (2011) 408–414.
- Ding, J., et al. «Oct4 links multiple epigenetic pathways to the pluripotency network». *Cell Res.* 22 (2012) 155–167.
- Felsenfeld, G. «The evolution of epigenetics». *Perspect. Biol.Med.*57(1) (2014) 130–146.
- Filipowicz, W. «RNAi: The Nuts and Bolts of the RISC Machine». *Cell* 122 (2005) 17–20.
- Fortier, A.L., et al. «Superovulation alters the expression of imprinted genes in the midgestation mouse placenta». *Hum. Mol. Genet.* 17 (2008) 1653–1665.
- Gapp, K. et al. «Alterations in sperm long RNA contribute to the epigenetic inheritance of the effects of postnatal trauma». *Molecular Psychiatry*; (2018) 30.
- García-Bellido, A. *Hacia una gramática genética*, Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 1984 Madrid.
- Gissis, S., Jablonka, E., *Transformations of Lamarckism: From Subtle Fluids to Molecular Biology*. MIT Press, 2011 Boston.
- Hansen, M. et al, «Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review». *Hum Reproduction* 20 (2005) 328–338.
- Hattori, H., Hiura, H., Kitamura, A. et al. «Association of four imprinting disorders and ART». *Clin Epigenet* 11, 21 (2019).
- Heard, E., Martienssen, R.A. «Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms». *Cell* 157 (2014) 95–109.
- Holliday, R., Pugh, P.E. «DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*, 187 (1975) 226–232.
- Illingworth, R.S., Bird, A.P. «CpG islands – a rough guide'». *FEBS Lett.* 583 (2009) 1713–1720.
- Jenuwein, T., Allis, C.D. «Translating the histone code». *Science* 293(5532) (2001) 1074–1080.
- Lee, J. T. «Epigenetic regulation by long noncoding RNAs». *Science*. 338 (6113) (2012 ) 1435–1439.
- Li, Y., Sasaki, H. «Genomic imprinting in mammals: its life cycle, molecular mechanisms and reprogramming». *Cell Res* 21, (2011) 466–473.
- Li, Z-K., et al, «Generation of bimaternal and bipaternal mice from hypomethylated haploid ESCs with imprinting region deletions». *Cell Stem Cell*, 23 (5) (2018) 665–676.
- Lim, J.P., Brunet, A. «Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory». *Trends Genet.* 29(2013) 176–186.
- Martos, S. N., Tang, W.Y., Wang, Z. «Elusive inheritance: transgenerational effects and epigenetic inheritance in human environmental disease». *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 118(1-2) (2015) 44–54.
- McGrath, J., Solter, D. «Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes». *Cell* 37 (1984) 179–183.
- Mellissa R.W. et al, «Selective loss of imprinting in the placenta following preimplantation development in culture». *Development* 13 (2004) 3727–3735.
- Morgan, H.D., et al. «The culture of zygotes to the blastocyst stage changes the postnatal expression of an epigenetically labile allele, agouti viable yellow, in mice». *Biol. Reprod.* 79 (2008) 618–623.

- Muhammad, J.S., Eladl, M.A., Khoder, G. «*Helicobacter pylori*–induced DNA Methylation as an Epigenetic Modulator of Gastric Cancer: Recent Outcomes and Future Direction». *Pathogens*. 8(1) (2019) 23.
- Mussa, A., et al, «Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome». *Pediatrics*;140(1) (2017) e20164311.
- Naveh-Many, T., Cedar, H. «Active gene sequences are undermethylated» *PNAS USA*, 78 (1981) 4246–4250.
- Niemitz, E.L., Feinberg, A.P, «Epigenetic and assisted reproductive technology: A call for investigation» *Amer. J. Hum. Genet.* 74 (2004) 599–609.
- Obata, Y., Kono, T. «Maternal primary imprinting is established at a specific time for each gene throughout oocyte growth». *J. Biol. Chem.* 277 (2002) 5285–5289.
- Olins, D. E., Olins, A.L. «Physical studies of isolated eucaryotic nuclei». *J. Cell Biol.* 53, (1972) 715–736.
- Popp, C., et al. «Genome-wide erasure of DNA methylation in mouse primordial germ cells is affected by AID deficiency». *Nature* 463 (2010) 1101–1105
- Riggs, A.D. «X inactivation, differentiation and DNA methylation» *Cytogenet. Cell Genet.* 14 (1975) 9–25.
- Rivera, R.M., et al. «Manipulations of mouse embryos prior to implantation result in aberrant expression of imprinted genes on day 9.5 of development». *Hum. Mol. Genet.* 17 (2008) 1–14.
- Rodda, D.J. et al. «Transcriptional regulation of *Nanog* by *OCT4* and *SOX2*». *J. Biol. Chem.* 280, (2005) 24731–24737.
- Saitou M. et al, «Epigenetic reprogramming in mouse pre-implantation development and primordial germ cells». *Development.* 139 (2012) 15–31.
- Santos, F., et al. «Evaluation of epigenetic marks in human embryos derived from IVF and ICSI». *Hum. Reprod.* 25 (2010) 2387–2395.
- Scherrer U., et al, «Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies». *Circulation* 125 (2012) 1890–1896.
- Seki, Y., et al. «Extensive and orderly reprogramming of genome-wide chromatin modifications associated with specification and early development of germ cells in mice». *Dev Biol.* 278 (2005) 440–458.
- Senner, C.E. «The role of DNA methylation in mammalian development» *Reproductive BioMedicine Online.* 22(6) (2011) 529–535.
- Surani, M.A., Barton, S.C., Norris, M.L. «Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 308 (1984) 548–550.
- Waddington, C.H. «The epigenotype» *Endeavor*, 1 (1942) 18–20.
- Waddington, C.H. *An introduction to modern genetics.* Allen and Unwind, Londres 1939.
- Walters, E. «DNA Is Not Destiny: The New Science of Epigenetics. Discoveries in epigenetics are rewriting the rules of disease, heredity, and identity». *Discovermagazine.com* 22 nov. 2006: <https://www.discovermagazine.com/the-sciences/dna-is-not-destiny-the-new-science-of-epigenetics>
- Wassenegger, M. «The role of the RNAi machinery». *Cell*, 122 (2005) 13–16.