



LA EPIGENÉTICA TRANSGENERACIONAL Y SUS IMPLICACIONES BIOÉTICAS

TRANSGENERATIONAL EPIGENETICS AND ITS BIOETHICAL IMPLICATIONS

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,
Herencia
intergeneracional,
Herencia
transgeneracional,
Histonas, Metilación

Recibido: 05/11/2022

Aceptado: 15/01/2023

La epigenética se ocupa del estudio de las modificaciones que afectan a la expresión génica sin alterar la composición de bases del ADN. Puede tener lugar de forma programada, como la que determina las diferentes especialidades celulares y tejidos que surgen durante el desarrollo embrionario, o puede ocurrir de forma aleatoria por la influencia de factores ambientales no controlados, con posibles consecuencias para la salud. Se presentan los diferentes mecanismos epigenéticos que determinan los estados de actividad o silenciamiento de los genes y su papel biológico en la regulación de la expresión génica, especialmente en los animales superiores. En general, las modificaciones epigenéticas se borran durante la embriogénesis temprana, por lo que no se transmiten de generación en generación, pero su incidencia durante la embriogénesis puede ser la causa de la aparición de efectos que pueden afectar la salud después del nacimiento, la F_1 , o su descendencia, F^2 (herencia intergeneracional). Al menos en animales, la herencia transgeneracional (más de dos generaciones) no ha sido demostrada hasta ahora. No existe una base experimental que sustente el papel de la epigenética transgeneracional en la remodelación del genoma ni que mantenga su incidencia en la evolución de las especies, lo que supondría una vuelta al lamarckismo. Se discute la especial influencia de la transposición, caracterizada por su aleatoriedad e influencia en la remodelación del genoma de las especies superiores, más en plantas que en animales. Se discuten los mitos y las consecuencias bioéticas derivadas de una falsa interpretación del papel de la epigenética como determinante del fenotipo en la descendencia de futuras generaciones.

ABSTRACT:

Keywords:

DNA, Epigenetics,
Intergenerational
Inheritance,
Transgenerational
Inheritance, Histones,
Methylation

Epigenetics deals with the study of modifications that affect gene expression without altering the base composition of DNA. It can take place in a programmed way, such as the one that determines the different cellular specialties and tissues that arise during embryonic development, or it can occur randomly due to the influence of uncontrolled environmental factors, with possible consequences for health. The different epigenetic mechanisms that determine the states of activity or silencing of genes and their biological role in the regulation of gene expression, especially in higher animals, are presented. In general, epigenetic modifications are erased during early embryogenesis, so they are not transmitted from generation to

generation, but their incidence during embryogenesis may be the cause of the appearance of effects that can affect health after birth, the F_1 , or its offspring, F_2 (intergenerational inheritance). At least in animals, transgenerational inheritance (more than two generations) has been undemonstrated until now. There is no experimental basis to support the role of transgenerational epigenetics in genome remodeling or to maintain its incidence in the evolution of species, which would mean a return to Lamarckism. We discuss the special influence of transposition, characterized by its randomness and influence on the remodeling of the genome of higher species, more in plants than in animals. Transposition is a phenomenon that influences genome remodeling, with long-term effects. We point out the myths and bioethical consequences derived from a false interpretation of the role of epigenetics as a determinant of the phenotype in the offspring of future generations.

1. Introducción

La epigenética trata del estudio de la expresión de los genes bajo el influjo de factores externos que determinan modificaciones químicas o estructurales de los genes o regiones del genoma sin afectar a la composición de bases de su ADN. Tales modificaciones condicionan la expresión génica y por tanto la ejecución del fenotipo a partir de las instrucciones potenciales de los genes. En los organismos pluricelulares con reproducción sexual, aunque todas las células conservan la misma información y las mismas variantes genéticas del cigoto inicial, las células van adquiriendo rutas distintas de especialización durante el desarrollo embrionario de acuerdo con un programa espacio-temporal de expresiones genéticas. Esto implica una regulación de la expresión génica consistente en el silenciamiento de amplias zonas del genoma y la capacidad de expresión de genes específicos para contribuir a la especialidad propia de cada célula en cada tejido. Se habla de herencia epigenética cuando las variaciones fenotípicas que no provienen de variaciones en las secuencias de bases de ADN se transmiten a generaciones posteriores de células u organismos.

En los procariotas, que se reproducen asexualmente, la herencia epigenética conduce a la persistencia clonal de las variaciones fenotípicas generadas en los descendientes. Sin embargo, en los organismos pluricelulares de reproducción sexual, existen diferentes mecanismos epigenéticos determinantes de los estados de actividad o silenciamiento de los genes que se mantienen en los

linajes celulares somáticos y que dependen de señales internas o pueden verse influidos por factores ambientales externos, nutricionales, físicos, químicos, etc. Son especialmente importantes durante el desarrollo embrionario y fetal. En general estas modificaciones se borran durante la embriogénesis temprana y no se transmiten a las generaciones siguientes, pero se han descrito casos en los que pueden mantenerse y ser causa de transmisión de enfermedades a la descendencia al margen de los genes.

En este trabajo se presentan los tipos de modificaciones epigenéticas principalmente en los animales superiores, su papel en la diferenciación de células y tejidos, la impronta materna y paterna que determina la modificación de algunas regiones del genoma de acuerdo con la procedencia parental, su incidencia en las células de los primordios germinales (CPG) durante el desarrollo (F_1) y su posible transmisión a la siguiente generación (F_2), que es a lo que se refiere la herencia intergeneracional (dos generaciones máximo). Se discute el papel de la herencia transgeneracional (más de dos generaciones) como causante de cambios evolutivos en las características genéticas de las especies, lo que supondría una vuelta al lamarckismo o al lisenkoísmo. También se explica el fenómeno de la transposición, considerado epigenético solo por su ocasional incidencia en la expresión génica, caracterizado por su aleatoriedad y su papel modelador del genoma de las especies superiores, especialmente en plantas.

2. Epigenética y desarrollo embrionario

En el ser humano, la gametogénesis femenina se inicia ya en las células de los primordios germinales (CPG) durante la fase embrionario-fetal, pero queda detenida en la profase de la primera división meiótica hasta la ovogénesis en la pubertad. Es entonces cuando prosigue y finaliza la meiosis que genera un óvulo aproximadamente cada 28 días, que se desprende en las trompas de Falopio en cada ovulación. De las cuatro células hijas producidas en cada meiosis femenina, tres no maduran y quedan en forma de unos corpúsculos polares, sobre la superficie de la única célula viable, el óvulo u ovocito. Cuando un espermatozoide contacta con la cubierta membranosa del óvulo, se produce la llamada reacción acrosómica mediante la cual se produce la liberación de unas enzimas hidrolíticas: hialuronidasa, acrosina y tripsina, desde el acrosoma. Esto altera la permeabilidad de la membrana del óvulo, facilita la entrada del núcleo del espermatozoide e iones calcio en el citoplasma del óvulo, al tiempo que se inactivan los receptores de su superficie para impedir el acceso de otros espermatozoides. Tras ello, se estimula la finalización de la meiosis femenina y, tras la fusión de los pronúcleos de los gametos masculino y femenino, queda constituido el cigoto. A partir de este momento es cuando en propiedad empieza una nueva vida¹.

Una vez constituido el cigoto, comienza su activación metabólica. Desde el lugar de entrada del pronúcleo espermático se produce una onda de iones calcio que traza un eje que marca el destino futuro de las regiones del embrión².

Constituido el cigoto se produce el inicio de la vida por ser cuando se reúne una información genética nueva procedente de los pronúcleos de los gametos de ambos parentales³. Esta información es la que va a determinar las

características biológicas del nuevo individuo. El cigoto es una célula totipotente, ya que encierra en sí la capacidad de dar lugar a todas las células del organismo con sus más de 200 especialidades diferentes. Al mismo tiempo se pone en marcha el programa de desarrollo, que va a dar lugar, paso a paso, de forma regular y continua, el ente que verá la luz cuando alcance el grado de madurez suficiente, lo que, en la especie humana sucede nueve meses después de la fecundación.

El desarrollo embrionario es un proceso complejo en el que concurren la multiplicación de las células por sucesivas mitosis, y su progresiva diferenciación, aunque todas contienen réplicas de la información genética de partida. Esta especialización funcional se debe a la expresión de diferentes genes en los diversos linajes celulares, a lo largo del proceso temporal del desarrollo. Este consta de dos fases: la embrionaria que transcurre desde la formación del cigoto hasta el final de la séptima semana, y la fetal, que va desde la octava semana al parto, aproximadamente 36 semanas después de la fecundación. Todo el proceso de desarrollo está regulado genéticamente en espacio y tiempo⁴.

El control de la expresión génica diferencial se ejerce a través de dos mecanismos principales, el genético, que depende de unos genes reguladores que envían señales o factores de expresión a los genes estructurales bajo su dominio, y el epigenético, relacionado con la posibilidad de expresión de cada gen en cada célula y momento del desarrollo, condicionada por los mecanismos que veremos a continuación^{5, 6}.

Los genes reguladores funcionan por medio de factores de transcripción, ARN y/o proteínas con capacidad de reconocimiento de secuencias consenso en el ADN de los genes, sus promotores de expresión o regiones diana de que depende o de los productos de su transcripción. Respecto a los factores epigenéticos, se ha especulado mucho sobre los estados fisiológicos y estructurales de los que depende la expresión génica y en los que pue-

1 Serra A. «The Dignity of the Human Embryo». *Medicina e morale*, 2002; 52: 63–80.

2 Zernicka-Goetz M. «Patterning of the embryo: the first spatial decisions in the life of a mouse». *Development* 2002; 129: 815–829.

3 La identidad genética constituida de novo en la fecundación está organizada en 46 cromosomas, portadores de unos 21.000 pares de genes, la mitad procedentes de cada parental. Del total de los 3.175 megabases del ADN del genoma humano solo un 2,5 % codifica proteínas. El resto cumple otras misiones de carácter regulador de la expresión, o mecánico o son secuencias repetitivas, elementos móviles, pseudogenes o restos de genomas virales, etc.

4 Wolpert L *The Triumph of the Embryo*. Oxford University Press, Oxford, UK & New York 1991.

5 Reik W, Dean W, Walter J. «Epigenetic reprogramming in mammalian development». *Science* 2001; 293: 1089–1093.

6 Surani MA. «Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance». *Nature* 2001; 414: 122–128.

den influir factores ambientales externos. De producirse estas alteraciones durante el desarrollo embrionario-fetal podrían afectar al organismo en formación (F_1) o incluso, si tienen lugar en las células primordiales germinales (CPG) durante la embriogénesis, a la siguiente generación (F_2), lo que explicaría la llamada herencia epigenética intergeneracional,

3. Los mecanismos epigenéticos

Se define la herencia epigenética como la transmisión estable de información durante la división celular de modo que, sin cambios en la secuencia de las bases nucleotídicas de los genes, si los hay en su expresión⁷. El término epigénesis 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 los genes, bajo el supuesto de que la información de estos ha de recorrer un camino para su expresión, mayor o menor dentro de un rango de variación⁸.

Se han descrito diversos tipos de mecanismos epigenéticos para explicar el silenciamiento o la activación de los genes. Es decir, donde y cuando tiene lugar a lo largo del desarrollo y del ciclo biológico. Estos mecanismos son, en general, comunes a todos los seres vivos, con diferencias en algunos casos, pero aquí nos referiremos a su incidencia en los mamíferos y en especial en el ser humano. Los principales mecanismos epigenéticos son los siguientes: la metilación del ADN, la remodelación de la cromatina, la interferencia por moléculas pequeñas de ARN, la impronta genómica y los cambios estructurales cromosómicos⁹. Un capítulo aparte lo merece el fenómeno de la transposición, que en propiedad se aparta del fenómeno epigenético y tiene que ver con mecanismos más generales distorsionadores del genoma. Algunos autores relacionan la trasposición con el fenómeno de la epigénesis debido

a su dependencia de factores ambientales y sus consecuencias en la expresión fenotípica¹⁰.

a. La metilación del ADN.

Una modificación epigenética consiste en la adición de radicales metilo $-CH_3$ a la base Citosina en los dinucleótidos CpG de la secuencia de bases del ADN, sin alterar la propia secuencia. La metilación produce una condensación del ADN en donde tiene lugar y como consecuencia el silenciamiento de la expresión génica de la región afectada al quedar bloqueada la entrada de factores de transcripción. La metilación se produce bajo la acción de la enzima nucleótido metiltransferasa de ADN (DNMT). Esta enzima induce la incorporación de los radicales CH_3 en las citosinas de los dinucleótidos CpG del ADN y actúa incluso copiando el patrón de metilación de la cadena molde durante la replicación, por lo que su efecto se mantiene en el linaje celular durante el desarrollo. Es también inducible bajo determinadas condiciones ambientales durante el desarrollo, con posibles consecuencias para la salud.

b. Remodelación de la cromatina.

En los eucariotas, las moléculas del ADN giran alrededor de unas proteínas básicas denominadas histonas que forman unos complejos denominados nucleosomas, que se suceden como las cuentas de un rosario para conformar las fibras de cromatina, constituyentes de los elementos laterales de los cromosomas. Los nucleosomas están constituidos por varios tipos de histonas de las que las llamadas H1, H2, H3 y H4, de dos en dos, conforman un octámero, que constituye el núcleo del nucleosoma, y la llamada H5 hace de puente entre dos núcleos sucesivos. El ADN, gira alrededor de los nucleosomas para establecer la fibra de cromatina, cuyo grado de relajación depende de la metilación y otras modificaciones del ADN y/o las histonas. Bajo determinadas circunstancias, en algunos aminoácidos de las histonas del núcleo del nucleosoma se producen unas modificaciones que condicionan la compactación de la fibra y, en consecuencia,

7 Jouve N. «La epigenética. Sus mecanismos y significado en relación con la regulación génica». *Cuadernos de Bioética* 2020; 31(103):405-419.

8 Waddington CH. *An introduction to modern genetics*. Allen and Unwind, Londres 1939.

9 Nafee T, Farrell W, Carroll W, Fryer A, Ismail K. «Epigenetic control of fetal gene expression». *BJOG* 2008; 115: 158-168.

10 Fedoroff, NV. «Transposable Elements, Epigenetics, and Genome Evolution». *Science* 2012; 338: 758-767.

afectan a la expresión de los genes. Hoy sabemos que existe un código de histonas que influye en la laxitud o compactación de la fibra¹¹. Así, mientras que la acetilación de determinados aminoácidos del núcleo de los nucleosomas determina la relajación de la fibra, la metilación y la fosforilación produce el efecto contrario y conduce al silenciamiento de la expresión de los genes en la región de la cromatina afectada.

De este modo, las modificaciones de la cromatina condicionan la capacidad de expresión de los genes y pueden quedar como una especie de memoria celular, que se mantiene en el linaje de las células descendientes. Durante el desarrollo embrionario, las modificaciones epigenéticas de regiones concretas de los cromosomas, que contienen genes cuya actividad pasa a ser o deja de ser necesaria, sufrirán las modificaciones que correspondan a las necesidades de su expresión o silenciamiento en los diferentes linajes celulares.

c. Los ARN pequeños y de interferencia.

También juegan un papel importante en la expresión génica unas moléculas reguladoras agrupadas en términos generales bajo el término de ARN pequeños y que abarcan una amplia variedad de entidades distintas. Estas difieren tanto en su biogénesis como en su mecanismo de acción, e incluyen clases bien estudiadas, como los micro-ARN, así como otros tipos menos conocidas, como los fragmentos de ARN de transferencia (tRNA), los ARN pequeños de interferencia (siRNA) y los ARN que interactúan con Piwi (piRNA)¹². Se trata de moléculas pequeñas de ARN de las que se ha descrito su implicación en la llamada paramutación¹³ y más recién

11 Klose RJ, Bird AP. «Genomic DNA methylation: the mark and its mediators». *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 89–97

12 Los ARN que interactúan con Piwi (piRNA) son un tipo de pequeños ARN no codificantes (sncRNA), que tienen entre 26 y 31 nucleótidos de longitud y se unen a unas proteínas denominadas PIWI. Se cree que son reguladores esenciales para la conservación de la integridad de la línea germinal al reprimir los elementos transponibles (TE) en las células germinales animales. También pueden influir en la expresión génica en las células somáticas.

13 Una paramutación es la alteración heredable de la expresión de un alelo por la asociación en heterocigosis con otro alelo al que se considera inductor paramutagénico. Es un tipo de inestabilidad genética debida a la heterocromatinización (condensación de la cromatina) de la región del alelo que es reprimido en su expresión. En el caso al que nos referimos por efecto de la interferencia de los ARN pequeños.

temente en la herencia epigenética transgeneracional¹⁴. En estos sistemas, los niveles del ARN se mantienen generalmente mediante un mecanismo que involucra una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP). Esta enzima induce la síntesis de transcritos largos que luego se procesan para producir varias especies de ARN secundario más pequeños. La mutación de los genes que codifican RdRP impide el silenciamiento epigenético estable en muchos sistemas.

En los mamíferos, los espermatozoides transportan una carga compuesta principalmente por fragmentos de ARN de transferencia, junto con una proporción menor de micro-ARN. Aunque no se comprende por completo, este tipo de reprogramación epigenética ocurre durante la maduración de los espermatozoides a modo de exosomas o elementos externos a los cromosomas¹⁵. La carga de estos ARN pequeños en espermatozoides y ovocitos es bastante distinta¹⁶.

d. La impronta genómica materna y paterna

Los genomas parentales de los dos gametos presentan diferencias de unas marcas epigenéticas en dominios específicos distintos del genoma. Las improntas pueden deberse a la metilación de ADN en regiones específicas denominadas Regiones de Impronta Genómica (ICR), de varios miles de pares de bases de longitud y se adquieren en momentos diferentes durante la gametogénesis masculina y femenina.

Algunos experimentos con embriones de mamíferos han demostrado el hecho de la necesidad de que los núcleos gaméticos presenten esta impronta, de modo que procedan de dos parentales de diferente sexo. Experimentos en ratón, demuestran la no viabilidad de embriones constituidos artificialmente con dos núcleos femeninos o dos núcleos masculinos, lo que se debe

14 Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, Bohacek J, Pelczar P, Prados J, Farinelli L, Miska E, Mansuy IM. «Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice». *Nat Neurosci* 2014; 17(5): 667–669.

15 Sharma U, Conine CC, Shea JM, Boskovic A, Derr AG, et al. «Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals». *Science* 2016; 351: 391–396

16 Svoboda P, Flehr M. «The role of miRNAs and endogenous siRNAs in maternal-to-zygotic reprogramming and the establishment of pluripotency». *EMBO Rep* 2010; 11: 590–597

a la ausencia de las diferencias de impronta de sus genomas¹⁷.

La impronta parental materna y paterna que aportan los gametos sigue establecida en las células del embrión temprano y en las células somáticas del adulto, en sus estados epigenéticos materno o paterno, de modo que se favorece la expresión de un determinado alelo sobre el otro en función de su origen parental¹⁸. Solo se resetea en las células de los primordios germinales (CPG), el grupo de células del embrión que dará lugar al tejido germinal. Para ello, una vez que las CPG residen en las crestas genitales se produce una ronda de desmetilación que borra las marcas improntadas procedentes de los gametos. Más adelante se producirán los mecanismos de restauración de la impronta, si bien de manera desfasada en ambos sexos. La gametogénesis femenina -ovogénesis-, comienza durante los primeros meses del desarrollo fetal femenino, pero se detiene en la profase de la primera división meiótica, en cuyo estado permanece hasta llegar a la madurez sexual. La impronta materna se produce al completarse la meiosis para dar lugar a los óvulos¹⁹. Sin embargo, por el lado masculino, las CPG de la línea germinal adquieren la impronta en el estado embrionario-fetal con la metilación de las regiones específicas de impronta paterna, mucho antes de la espermatogénesis.

Hasta el momento, se han descrito al menos 16 regiones cromosómicas distintas sometidas a impronta, que afectan al menos a 53 genes humanos que tienen sus loci en ellas. De estos genes, al menos 35 codifican proteínas²⁰.

Las alteraciones en los patrones de impronta en el ser humano dan lugar a patologías que afectan al normal desarrollo con efectos especiales en el sistema nervioso.

17 Li ZK, Wang LY, Wang LB, Feng GH, Yuan XW, Liu C, Xu K, Li YH, Wan HF, Zhang Y, Li YF, Li X, Li W, Zhou Q, Hu BY. «Generation of bimaternal and bipaternal mice from hypomethylated haploid ESCs with imprinting region deletions». *Cell Stem Cell* 2018; 23 (5): 665–676.

18 Tilghman SM. «The sins of the fathers and mothers: genomic imprinting in mammalian development». *Cell* 1999; 96: 185–193.

19 Obata OY, Kono T. «Maternal primary imprinting is established at a specific time for each gene throughout oocyte growth». *J. Biol Chem* 2002; 277: 5285–5289.

20 Ramsay JP, Spencer HG. «A census of mammalian imprinting». *Trends Genet* 2005; 21: 457–65.

Entre los casos mejor conocidos está el que determina los síndromes de Prader-Willi y Angelman, dos alteraciones neurológicas diferentes pero relacionadas por tratarse de una alteración que afecta a la misma región cromosómica, 15q11-q13²¹. El síndrome de Beckwith-Wiedemann es otro trastorno de impronta que afecta a la región 11p15 y que se caracteriza por la aparición de problemas de crecimiento que pueden afectar varias partes del cuerpo y susceptibilidad al tumor de Wilm²².

e. Control de largo alcance por la estructura de la cromatina

Otro hecho a tener en cuenta es que la expresión de los genes depende de su posición en los cromosomas y que estos están organizados en dominios funcionales y silenciosos. De este modo, cuando de forma excepcional el locus de un gen se desplaza de una posición del genoma a otra como consecuencia de una variación estructural (inversión, translocación, cambio Robertsoniano), incluso en el caso de que el desplazamiento incluya los promotores y regiones de que depende la transcripción génica, se puede modificar esta e incluso silenciarse por completo, dependiendo del entorno cromosómico al que va a parar²³. Este fenómeno está relacionado con el estado fisiológico de la cromatina, eu- o heterocromatina, y del entorno genómico del que depende la expresión de los genes, como los factores de control que intervienen en la expresión aguas arriba o abajo de los genes.

4. Las modificaciones epigenéticas durante el desarrollo temprano

En los vertebrados, ya desde la fecundación y durante el desarrollo embrionario temprano se sigue un proceso dinámico de modificaciones epigenéticas que

21 Procter M, Chou LS, Tang W, Jama M, Mao R. «Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman Syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification». *Clin Chem* 2006; 52: 1276–1283.

22 Brioude F, Kalish J, Mussa A. et al. «Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement». *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 : 229–249.

23 Geyer PK. «The role of insulator elements in defining domains of gene expression». *Curr Opin Genet Dev* 1997; 7: 242–248.

afectan a diferentes regiones del genoma en diferentes células, de acuerdo con un patrón determinado y regulado genéticamente, pero que puede verse influido por factores ambientales.

Tras la fecundación las marcas originales de metilación del ADN de ambos pronúcleos gaméticos se borran, lo que asegura la totipotencialidad del cigoto, con la única excepción de las regiones que corresponden a la impronta genómica paterna o materna. La primera ronda la sufre el pronúcleo paterno que experimenta una desmetilación rápida e intensa, seguida de la incorporación de histonas de origen materno. Por su parte, durante las primeras divisiones de segmentación el genoma materno sufre una pérdida lenta de las regiones metiladas de su ADN²⁴. Se ha demostrado que en los mamíferos tanto la remodelación del ADN como la reprogramación epigenética parecen críticas tanto para el desarrollo de embriones fertilizados in vitro como procedentes de transferencia nuclear²⁵. Al llegar al estado de mórula –de 8 a 64 células– el genoma estará globalmente hipometilado.

En la transición del estado de mórula a blastocisto comienza a introducirse líquido en el interior del embrión y se forma una cavidad denominada blastocele. Las células externas del blastocisto darán lugar a la formación del llamado trofoectodermo, del que más adelante se derivará la placenta, mientras que las internas contribuirán principalmente a constituir una masa celular interna (ICM) denominada embrioblasto en el que poco a poco se manifiestan dos capas de células, epiblasto e hipoblasto, que conforman un disco embrionario bilaminar. Las células del epiblasto darán origen a tres capas de tejido embrionario: ectodermo, mesodermo y endodermo. De las que se derivarán los tejidos y órganos del organismo en formación.

Las células del embrioblasto constituyen las llamadas células madre embrionarias, o más apropiadamente

células troncales, y darán origen a los distintos tipos de especialidades celulares de los diferentes tejidos del individuo, por lo que se las califica de pluripotentes. Al mismo tiempo sufren una hipermetilación, que afecta a la práctica totalidad del genoma, con la excepción de las denominadas islas CpG²⁶, que por tanto permanecen en condiciones de expresarse. Esto ocurre de forma diferencial entre las distintas células, lo que determinan el epigenotipo propio de cada célula, dependiendo de su posición en el embrión^{27,28}. Los estados de metilación o no de diferentes islas CpG en los promotores de diferentes genes, determina cuales se activarán o silenciarán en las diferentes células²⁹.

Esto significa que, en el desarrollo embrionario, aunque el genoma individual se transmite sin variación y es igual en todas las células, en cada una de ellas se expresan diferentes genes, contribuyendo de esta forma a la diferenciación celular. De este modo, durante estas primeras etapas de desarrollo se produce un elaborado patrón de metilación del ADN para dar origen a distintas rutas de especialización celular³⁰.

Por otro lado, el ADN del trofoblasto del blastocisto permanece hipometilado, lo que es necesario para su correcta implantación en el útero materno³¹. Los patrones asimétricos de metilación entre el embrioblasto y el trofoblasto persistirán durante el desarrollo embrionario y de la placenta, lo que subraya la importancia de las marcas epigenéticas en relación con la funcionalidad e identidad celular.

Se conocen varios modos diferentes por las que en las células se estimula la expresión de genes específicos

26 Las islas CpG son regiones del genoma de más de 500 pares de bases con una proporción de dinucleótidos CpG superior al 50. Se localizan en regiones promotoras de genes de elevada expresión, o expresión constitutiva.

27 Deaton AM, Bird A. «CpG islands and the regulation of transcription». *Genes Dev.*, 2011; 25: 1010–1022.

28 Senner CE. «The role of DNA methylation in mammalian development» *Reproductive BioMedicine Online* 2011; 22(6): 529–535.

29 Illingworth RS, Bird AP. «CpG islands – a rough guide'». *FEBS Lett* 2009; 583: 1713–1720.

30 Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. «Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease». *Reprod Toxicol* 2007; 23: 297–307.

31 Branco MR, King M, Perez-Garcia V, Bogutz AB, Caley M, Fineberg E, Lefebvre L, Cook SJ, Dean W, Hemberger M, Reik W. «Maternal DNA Methylation Regulates Early Trophoblast Development». *Dev Cell* 2016; 36(2): 25152–25163.

24 Saitou M, Kagiwada S, Kurimoto K. «Epigenetic reprogramming in mouse pre-implantation development and primordial germ cells». *Development* 2012; 139: 15–31.

25 Beaujean N, Taylor J, Gardner J, Wilmut I, Meehan R, Young L. «Effect of limited DNA methylation reprogramming in the normal sheep embryo on somatic cell nuclear transfer». *Biol Reprod* 2004; 71: 185–193.

según su posición en el embrión durante el desarrollo. Los estudios de las últimas décadas han demostrado que muchos de los procesos de diferenciación celular se deben a la acción de moléculas de señalización secretadas o unidas a la membrana celular. Las señales intercelulares durante el desarrollo embrionario se materializan bien por contacto físico directo, o a distancia, ya que las moléculas de señalización, proteínas, ARN de interferencia o ARN no codificante, son secretadas al exterior y pueden llegar a otras células situadas desde sólo uno o dos diámetros de la célula emisora hasta el de 50 células o más. Los mecanismos moleculares por los que los diferentes ligandos activan sus receptores difieren, pero el resultado final siempre es la estabilización de un dímero u oligómero en el que está implicado un receptor celular con actividad de tirosina quinasa³². De este modo se establece un diálogo entre unas células y otras de acuerdo con el momento del desarrollo y su posición en el embrión y cada célula adquiere un epigenoma propio mediante la interpretación del mensaje que le llega del resto del embrión³³. Esclarecer cómo se generan y transmiten las señales intercelulares durante la embriogénesis, en el momento y lugar correctos y cómo se interpretan y ponen en acción estas instrucciones, constituye una de las cuestiones centrales de la Biología del desarrollo³⁴.

Tras el estado de blastocisto y su implantación en el útero materno da comienzo la fase de gástrula y se produce una importante reprogramación que afecta de forma diferencial a la región en que se desarrollará la línea germinal. Esta se deriva del mesodermo del embrioblasto, donde se constituyen las CPG, que se ubican en las crestas germinales en la quinta semana del desarrollo embrionario humano. Tras la sexta semana ya está constituida una gónada indiferenciada que tenderá en adelante hacia la diferenciación masculina, testicular, o

femenina, ovárica, dependiendo de la presencia o ausencia del gen SRY con locus en el cromosoma Y. A partir de entonces sigue el desarrollo gonadal de acuerdo con el sexo genético y se borran las improntas paterna y materna, que se habían mantenido tras la fecundación. Estas se volverán a implantar de forma diferencial de acuerdo con el sexo del embrión.

De este modo, en el desarrollo embrionario humano se borran casi por completo los patrones de metilación ancestrales. Se eliminan las improntas parentales, las modificaciones de las histonas, la metilación del ADN y los ARN de interferencia. Este reseteo de las modificaciones epigenéticas supone un obstáculo significativo para la herencia epigenética transgeneracional basada en la metilación de la citosina³⁵. Como hemos señalado, las improntas parentales paterna o materna se reestablecerán en las células madre de los gametos, en la línea germinal y el resto de las modificaciones epigenéticas en los genes y regiones del genoma se restablecen de acuerdo con la especificidad de las células durante la diferenciación.

El epigenoma es particularmente vulnerable y susceptible a la desregulación durante la embriogénesis. Las alteraciones epigenéticas no naturales en los tejidos y órganos en formación durante la fase fetal y el desarrollo neonatal pueden ser debidas a la influencia de factores ambientales. Los mismos factores pueden dar lugar a alteraciones epigenéticas en la pubertad o en la fase adulta. Estas alteraciones pueden deberse a factores fisiológicos y ambientales no controlados y puede tener consecuencias para la salud.

5. Herencia intergeneracional, transgeneracional y evolución

Antes de seguir, es importante distinguir entre herencia epigenética intergeneracional y transgeneracional³⁶. Lo primero es recordar que en los animales plu-

32 Lemmon MA, Schlessinger J. «Cell signaling by receptor tyrosine kinases». *Cell* (2010); 141: 1117–1134

33 De este modo, en los organismos pluricelulares, las diferentes especialidades celulares se deben a los genes que se expresan en cada una de ellas, que tienen diferentes transcriptomas (conjunto de todas las moléculas de ARN expresadas), y en consecuencia diferentes proteomas (conjunto de todas las proteínas) y, por tanto, diferentes funciones.

34 Basson MA. «Signaling in cell differentiation and morphogenesis». *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; Jun 1;4(6): a008151.

35 Hackett JA, Sengupta R, Zyllicz JJ, Murakami K, Lee C, et al. «Germline DNA demethylation dynamics and imprint erasure through 5-hydroxymethylcytosine». *Science* 2013; 339: 448–452

36 Miska EA, Ferguson-Smith AC. «Transgenerational inheritance: models and mechanisms of non DNA sequence-based inheritance». *Science* 2016; 354: 59–63.

ricelulares –desde los artrópodos a los Cordados–, hay una separación entre el tejido germinal y los tejidos somáticos, la barrera del plasma germinal de Weissman (1834-1914). Las marcas epigenéticas causadas por efectos no naturales de carácter ambiental, pueden afectar a cualquier tipo de tejidos del individuo en formación durante la gestación y mantenerse en los linajes celulares somáticos. En el caso de los mamíferos, las modificaciones epigenéticas que afecten a las células somáticas, aun pudiendo afectar al fenotipo del individuo de la F_1 , no trascenderían a la siguiente generación. Sin embargo, si las modificaciones epigenéticas afectasen al tejido germinal podrían pasar a la generación siguiente y manifestarse en la F_2 . A las modificaciones epigenéticas que afloran en la F_1 o la F_2 , es a lo que se refiere la denominada herencia epigenética intergeneracional.

El útero materno constituye un ambiente muy sensible para el desarrollo genético durante la gestación, que en el caso humano supone los primeros nueve meses de vida. Hay que tener en cuenta que el período de la semana cuarta a la novena es especialmente activo en la expresión génica, que alcanza a más de la mitad de los genes del genoma humano. El ambiente materno puede influir por tanto en la correcta expresión de una información de la que depende la morfogénesis del embrión y el feto. Como ejemplo están los experimentos que demuestran que el consumo de etanol por parte de hembras de ratones durante la primera mitad del embarazo puede influir en una disminución del peso corporal y diferencias en la forma y el tamaño del cráneo en fase adulta de su descendencia F_1 ³⁷. Además, las modificaciones epigenéticas que pudieran afectar a las células de la línea germinal de la F_1 pueden trascender potencialmente a la F_2 , pero no serían transgeneracionales, al no rebasar a más generaciones.

Sin embargo, en los últimos años, se han publicado algunos trabajos que tratan de demostrar efectos epigenéticos del ambiente que afectarían a más de dos ge-

neraciones, llamadas por ello transgeneracionales^{38, 39, 40}. Si bien, este fenómeno epigenético se ha observado en plantas, nematodos y en insectos del género *Drosophila*, su ocurrencia en mamíferos, y en particular en humanos, es un tema muy controvertido, principalmente por una confusión entre verdadera herencia genética y otro tipo de influencias ecológicas y culturales, que afectan especialmente a caracteres de conducta en los seres humanos.

En los animales se han descrito ejemplos de rasgos cuantitativos que parecen responder a señales ambientales, especialmente nutricionales, que se han relacionado con alteraciones epigenéticas producidas varias generaciones anteriores. Así, en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, se ha descrito un proceso conocido como impronta olfativa, por el que la exposición a una señal olfativa en una etapa temprana del desarrollo, que afecta al comportamiento cuando se encuentra con la sustancia química causante en la edad adulta, se mantiene a lo largo de más de 40 generaciones⁴¹. Sin embargo, este tipo de hechos no han sido demostrados en mamíferos. Es posible, que el corto tiempo de generación de los nematodos, la exposición aguda al medio ambiente y la abundancia de pequeñas moléculas de ARN determinen excepcionalmente un escape al reseteo de las marcas epigenéticas en la línea germinal de los nematodos, lo que explicaría la herencia transgeneracional en este tipo de organismos.

Para aceptar que se trata de herencia transgeneracional habría que demostrar que el factor epigenético afecta de forma directa a las células germinales y es responsable del efecto fenotípico en generaciones posteriores, para lo cual, habría que eliminarlo en las células germinales afectadas y demostrar que el efecto se pierde, o viceversa, y demostrar que el efecto se adquiere.

38 Chen Q, Yan W, Duan E. «Epigenetic inheritance of acquired traits through sperm RNAs and sperm RNA modifications». *Nat. Rev. Genet* 2016; 17: 733–743.

39 Heard E, Martienssen RA. «Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms». *Cell* 2014; 157: 95–109.

40 Illum LRH, Bak ST, Lund S, Nielsen AL. «DNA methylation in epigenetic inheritance of metabolic diseases through the male germ line». *J. Mol. Endocrinol* 2018; 60: R39–R56.

41 Remy JJ. «Stable inheritance of an acquired behavior in *Caenorhabditis elegans*». *Curr Biol* 2010; 20: R877–R878.

37 Kaminen-Ahola N, Ahola A, Maga M, Mallitt KA, Fahey P, Cox TC, Whitelaw E, Chong S. «Maternal ethanol consumption alters the epigenotype and the phenotype of offspring in a mouse model». *PLoS Genet* 2010; 6: e1000811.

También se debería experimentar con la extracción de las pequeñas moléculas de ARN del esperma o sometiendo a metilación el ADN o las histonas de determinadas regiones del genoma en experimentos de fecundación in vitro. Algunas de estas pruebas están siendo ensayadas incluso mediante las nuevas técnicas de CRISPR-Cas9⁴². Horsthemke señala que, si bien la mayoría de los estudios sobre la herencia epigenética transgeneracional son técnicamente correctos, no son convincentes en el sentido de requerir una confirmación experimental difícilmente aplicable en el momento presente especialmente en material humano⁴³. Lo que sí está demostrado, como señalan Bonduriansky y Day en su libro *Extended Heredity*, es que muchos de los cambios epigenéticos que dan lugar a los llamados epialelos, determinados por factores ambientales como la nutrición, la temperatura u otros agentes físicos o químicos, son reversibles y se pierden en cuanto cesan las condiciones de stress o ambientales que los determinaron⁴⁴.

Se pueden heredar cambios en la conformación de la cromatina que inhiban la expresión de los genes, pero al no haber cambios en la información, dado que no se modifican las bases nucleotídicas de las regiones génicas afectadas, no procede hablar ni de herencia genética, como tampoco de "herencia no genética". Por otro lado, esta última expresión, que utilizan erróneamente algunos autores con referencia a la epigenética transgeneracional, es un oxímoron y es incorrecta.

Lo que sí parece evidente es que, si las modificaciones epigenéticas no son instructivas ni heredables más allá de un par de generaciones, tampoco tiene sentido considerarlas a efectos adaptativos ni determinantes de la evolución de las especies. A principios del siglo XIX Jean Baptiste de Lamarck (1744-1829) trató de explicar el transformismo de las especies con el tiempo por una influencia directa del ambiente sobre las estructuras y órganos de los seres vivos, lo que fue rebatido tras las

acertadas explicaciones de Charles Darwin (1809-1882)⁴⁵. Suponer que las modificaciones epigenéticas pueden determinar cambios de carácter adaptativo es volver a la idea lamarckiana de que *la función crea el órgano*⁴⁶. Realmente, la principal fuerza responsable de los cambios que explican la evolución es la selección natural que opera sobre la diversidad pre-adaptativa y pre-existente en las poblaciones. Ya en el siglo XX, los genetistas explicaron de forma concluyente el papel de la diversidad generada por mutación y mantenida en las poblaciones principalmente por la recombinación, como la fuente de que se nutre la selección natural, completando así la teoría darwiniana de la evolución⁴⁷. Tras la publicación en 1937 del ensayo *Genetics and the Origin of Species*⁴⁸ de Theodosius Dobzhansky (1900-1975), considerado el padre de la Genética Evolutiva y de Poblaciones, se acabarían las especulaciones acerca de la evolución y sus causas. Es importante considerar que la evolución no es sino un cambio de las características genéticas de las poblaciones con el tiempo, y que las mutaciones creadoras de la diversidad genética son pre-adaptativas y no dirigidas por un efecto ambiental. Pensar en una herencia epigenética transgeneracional debida a la acción directa de modificaciones condicionadas por factores ambientales supone una vuelta al lamarckismo.

45 Darwin Ch. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*, John Murray, London 1859.

46 Lamarck J.B. *Filosofía zoológica*, trad. esp. J. González, Alta Fulla, 1986, Barcelona.

47 Hoy se acepta que la Evolución consiste en un proceso gradual de sustitución de alelos generación tras generación en el seno de una población, debiendo entenderse que la fuente de variación de estos alelos son las mutaciones puntuales, que ocurren al azar por errores en las secuencias del ADN de los genes, debidas a cambios de bases nucleotídicas y por tanto de información. El investigador americano de origen ucraniano Dobzhansky lo resumió de la siguiente manera: «*La Evolución es un cambio en la composición genética de las poblaciones*». Además, el material genético es sólo la materia prima, pero lo que dirige el proceso evolutivo es la selección natural, a la que se añade la deriva genética en poblaciones pequeñas. La "herencia no genética" no encaja en la teoría moderna o sintética de la evolución, ni se puede admitir como una extensión o un complemento, ya que lo que hay detrás del fenotipo, que se enfrenta al ambiente y sobre el que actúa la selección natural es la información que se hereda, el genotipo. Una modificación epigenética puede cambiar el fenotipo, pero este cambio no trasciende de modo estable como para que se convierta en información heredable bajo cualquier circunstancia, que es lo propio de los genes.

48 Dobzhansky Th. *Genetics and the origin of Species*. Columbia University Press, Nueva York 1937

42 Liu XS. «Editing DNA Methylation in the Mammalian Genome». *Cell* 2016, 167: 233-247.

43 Horsthemke, B. «A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans». *Nature Comm.* 2018; 9: 2973. |

44 Bonduriansky R, Day R. *Extended heredity: a new understanding of inheritance and evolution*. Princeton University Press, 2018.

A pesar de ello, a lo largo del siglo XX ha habido intentos de rescatar estas ideas. Tal es el caso del genetista Trofim Denisovich Lysenko (1898-1976). Este ingeniero agrónomo ruso contribuyó al descubrimiento de un fenómeno conocido como vernalización, que consiste en acelerar la floración en el trigo y otras especies vegetales, mediante la utilización de un tratamiento de frío durante la fase inicial de su desarrollo. La vernalización es un hecho demostrado que se debe a los efectos del frío sobre la expresión de un gen que codifica un represor de la floración lo que, como consecuencia, provoca una modificación de las histonas que inhiben su transcripción^{49,50}. El sometimiento a frío prolongado durante varias semanas tras la germinación de plantas anuales de ciclo invernal, produce este efecto epigenético. Sin embargo, el efecto no trasciende a las generaciones siguientes y en el caso del trigo u otras especies vegetales, se mantiene el carácter de planta invernal. El error de Lysenko consistió en suponer que el ambiente puede ejercer efectos fenotípicos directos y heredables sobre los organismos, que se podrían conservar de forma transgeneracional, lo que le llevó a proponer la herencia de los rasgos adquiridos como base de la evolución⁵¹.

En realidad, no hay término medio ni consenso entre lo hereditario y lo adquirido, entre genética y epigenética. El mejor argumento en lo que a cada uno de estos fenómenos concierne viene de una correcta interpretación del flujo de la información genética, que siempre va de los genes a las proteínas, pero no a la inversa. Lo que se enfrenta con el ambiente son los productos finales de la expresión de los genes, las enzimas y proteínas que conforman las estructuras biológicas. Si estas estructuras se modificaran por efectos ambientales, tales variaciones no quedarían fijadas ni alcanzarían a los genes, al

49 Song J, Angel A, Howard M, Dean C. «Vernalization - a cold-induced epigenetic switch». *J. Cell Sci.* 2012; 125: 3723–3731.

50 Ingouff M, Hamamura Y, Gourgues M, Higashiyama T, Berger F. «Distinct dynamics of HISTONE3 variants between the two fertilization products in plants». *Curr Biol* 2007; 17: 1032–1037.

51 Al margen de este error, Lysenko, por razones políticas, se convirtió en un enemigo de la genética tradicional basada en la herencia mendeliana floreciente en occidente, y defendió una genética contraria a las demostraciones experimentales, lo que supuso un retraso de décadas del progreso de la genética en Rusia. Para más información consultar: Kolchinsky EI, Kutschera U, Hossfeld U, Levit S. «Russia's new Lysenkoism». *Current Biology* 2017; 27: R1037–R1059.

ADN y por tanto no serían heredadas. Sin embargo, si como hemos señalado, las modificaciones epigenéticas alterasen las condiciones de expresión de los genes, tales alteraciones se podrían reflejar cuando estos genes hubieran de manifestar sus efectos fenotípicos en el propio individuo, la F_1 o la F_2 , para terminar borrándose durante la embriogénesis temprana posterior, por lo que no determinarían cambios evolutivos ni aunque fuesen adaptativamente favorables⁵².

A efectos de la evolución la genética y la epigenética no son ni alternativas ni complementarias. La evolución explicada por selección natural es de carácter universal, y abarca del mismo modo al mundo de los procariotas y los eucariotas. Sin embargo, la epigenética es un fenómeno especialmente asociado a la pluricelularidad, la diferenciación celular y la reproducción sexual⁵³ propio de los eucariotas.

6. Los elementos transponibles y la epigenética transgeneracional

El primer hallazgo del efecto distorsionador de la expresión de los genes por unos elementos móviles o transponibles lo llevó a cabo la investigadora americana Barbara McClintock (1902-1992), que ya en los años cuarenta describió cómo el movimiento de un segmento de ADN (un elemento transponible o transposón) de un sitio a otro del genoma provocaba cambios de la acti-

52 A este respecto, Bonduriansky y Day en *Extended heredity* (2018), recuerdan una serie de afirmaciones de genetistas clásicos. Así, el genetista Ernst Mayr (1982) afirmó "the proteins of the body cannot induce any changes in the DNA. An inheritance of acquired characters is thus chemical impossibility". Por otra parte, Dodzhansky (1951) señaló; "The error of lamackian belief in the inheritance of acquired characters is due to a failure to recognize that the phenotype... is a by-product of the gene reproduction... and no viceversa".

53 Los procariotas han evolucionado desde hace 3.600 millones de años mientras que los eucariotas lo han hecho a partir de los procariotas. La evolución de sus genomas es debida a las mutaciones y a la "transferencia horizontal, que determinada la incorporación de ADN de otros organismos. Los eucariotas aparecieron tras más de 1000 millones de años de evolución de los procariotas, hace unos 2000 millones de años. Los mecanismos que rigen la evolución en todas las especies son las variaciones en la información genética que afecta a la información del ADN. Por ello, no es correcto poner el mismo nivel, ni son equivalentes, las mutaciones y las mal llamadas epimutaciones. La epigenética debe situarse no como un fenómeno que influye en la evolución, sino como el mecanismo del que se valen los genes reguladores para el control de su expresión durante el desarrollo. Aunque eso sí, un mecanismo en el que pueden interferir factores ambientales.

vidad de determinados genes en el maíz *Zea mays*⁵⁴. McClintock descubrió que unos elementos a los que llamó activadores y supresores daban lugar a una alternancia entre fases activas y silenciosas de la expresión de determinados genes, que se manifestaban por la variegación del color de las hojas y de la testa de las semillas. Este tipo de fenómeno ha sido descrito con posterioridad en muchas otras especies vegetales^{38, 55, 56}, y con carácter universal en todas las especies cuyo genoma ha sido secuenciado, tanto procariotas como eucariotas¹⁰.

Por su autonomía y capacidad invasiva, los elementos móviles han recibido otras denominaciones como elementos saltarines, parásitos o ADN egoísta⁵⁷. Estos elementos, comprenden un vasto catálogo de secuencias de ADN que poseen la capacidad de moverse de un lugar a otro, directamente –transposones-, o indirectamente a través de un ARN intermediario –retrotransposones-. Como consecuencia de su actividad se producen, entre otros efectos modificaciones de la metilación del ADN de los genes próximos. Además, se vio que podían heredarse de generación en generación, de ahí que se hayan relacionado con la epigenética transgeneracional.

Los elementos transponibles han jugado un papel importante en la evolución, con mayor presencia en el mundo vegetal, especialmente entre las angiospermas, cuyo tamaño de genoma pueden variar de menor a mayor por un factor de hasta 2000 debido precisamente a las diferentes proporciones de estos elementos^{58, 59}. En el maíz los aproximadamente 40.000 genes de su genoma, con una longitud promedio de 3,3 kb. Por gen, forman pequeñas islas en un mar de más de un millón de trans-

posones y retrotransposones que pertenecen a casi 1.300 familias o tipos diferentes⁴⁶.

En las plantas, se han descrito no pocos casos en que pueden propagarse por la línea germinal⁶⁰. su papel en el origen de las variaciones cromosómicas estructurales (deleciones, duplicaciones, translocaciones e inversiones) está demostrado. Son ocasionales y preadaptativos. Es decir, no responden de forma direccional a determinados estímulos, sino que surgen aleatoriamente y en todo caso pueden generar cambios de la cromatina capaces de ejercer un efecto de bricolaje genómico que puede producir efectos muy negativos o aportar nueva variabilidad, por lo que se les considera como un elemento dinamizador de la evolución⁶¹.

La situación es diferente en los animales. El patrón de desmetilación de las CPG en dos familias de secuencias repetidas consideradas como elementos móviles, IAP y Line1, en embriones tempranos de ratón ha revelado su incidencia durante el desarrollo temprano y la preimplantación. Mientras que los elementos Line1 se desmetilaban sustancialmente durante ambos periodos de desarrollo, los elementos IAP mostraron resistencia a la desmetilación durante el desarrollo previo a la implantación. Esto puede ser deseable para evitar las epimutaciones, o modificaciones hereditarias de los genes estructurales importantes en la morfogénesis por la invasión de estos elementos⁶².

No se descarta la posibilidad de que algunos casos descritos tanto en plantas como en animales como herencia epigenética transgeneracional, se deban realmente a modificaciones de la secuencia del ADN de los genes afectados, tal como polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), variaciones del número de copias de secuencias de ADN (VNC), etc. en los que podrían haber intervenido elementos transponibles. Sin embargo, en estos casos

54 McClintock, B. «The origin and behavior of mutable loci in maize». *Proc Natl Acad Sci USA* 1950; 36: 344–355.

55 Fedoroff NV. En *Plant Transposons and Genome Dynamics in Evolution* (Fedoroff, NV. Ed.) Wiley-Blackwell, Hoboken, 2013, cap. 3.

56 McClintock B. «Some parallels between gene control systems in maize and in bacteria». *Am. Nat.* 1961; 95: 265–277.

57 Orgel LE, Crick FH. «Selfish DNA: the ultimate parasite». *Nature* 1980; 284; 604–607.

58 El valor C es la cantidad de ADN en el genoma haploide de un organismo. Varía en un rango muy amplio, con un aumento general en el valor C con la complejidad del organismo, desde procariotas hasta invertebrados, vertebrados y especialmente en las plantas.

59 Bennett MD, Leitch, IJ. «Nuclear DNA amounts in angiosperms: targets, trends and tomorrow». *Ann Bot* 2011; 107: 467.

60 Slotkin RK, Vaughn M, Borges F, Tanurdzi M, Becker JD, Feijó JA, Martienssen RA. «Epigenetic reprogramming and small RNA silencing of transposable elements in pollen». *Cell* 2009; 136: 461–472.

61 Shapiro JA. «Natural engineering in evolution». *Genetica* 1992; 86: 99–111.

62 Lane N, Dean W, Erhardt S, Hajkova P, Surani A, Walter J, Reik W. «Resistance of IAPs to methylation reprogramming may provide a mechanism for epigenetic inheritance in the mouse». *Genesis* 2003; 35(2): 88–93.

no cabe hablar de modificaciones epigenéticas sino de modificaciones genéticas cripticas.

7. Papel de la epigenética y consideraciones bioéticas

Desde la culminación del Proyecto Genoma Humano en 2003 y por la gran variedad de fenómenos genéticos con los que se relaciona, la epigenética ha estado asociada a múltiples cuestiones con implicaciones bioéticas. En el hombre, no hay un determinismo directo del fenómeno de la epigenética, ni se debe pensar en que estos fenómenos influyan en la descendencia más allá de la segunda generación filial (F_2). El entorno ciertamente puede influir en la expresión génica y puede conducir a problemas de salud de la descendencia más inmediata, pero debe descartarse la herencia transgeneracional⁶³. Para admitir esta, sería necesario una demostración experimental dirigida a determinar el grado de heredabilidad de los cambios fenotípicos debidos a factores ambientales mantenidos por más de dos generaciones.

Los efectos de factores determinantes de modificaciones epigenéticas si se han evidenciado en la descendencia más inmediata. Existen numerosos estudios de cambios genéticos durante el embarazo que pueden afectar al desarrollo del sistema nervioso central u otros órganos en los descendientes, debido a la exposición a factores ambientales, como dieta inadecuada, estrés, drogas, radiaciones, infecciones virales, etc. Estos agentes pueden ejercer dos tipos de efectos, alterar directamente a los genes provocando mutaciones (agentes teratógenos) o desencadenar cambios epigenéticos por alteración de la expresión de genes en momentos críticos del desarrollo, con consecuencias en la F_1 , o la F_2 si afecta al genoma de la línea germinal del feto que es a lo que se refiere la herencia intergeneracional⁶⁴. Sin embargo, no deben incluirse en este tipo de modificaciones aquellas de las que no se tiene constancia de un determinismo genético, como son muchas de las que

afectan al comportamiento humano. Tras el nacimiento, a la identidad genética se añade una identidad personal bajo las influencias del entorno cultural y social en que se desenvuelva la psicología y la personalidad de cada individuo humano. Debe quedar claro que los genes tienen que ver con el cómo se es, pero menos con lo que se desee ser.

Determinadas psicopatologías, como la esquizofrenia, las depresiones, etc. están en parte influenciadas por genes menores que suman sus efectos, pero, como ocurre con este tipo de sistemas poligénicos, en su manifestación mayor o menor puede influir el ambiente que puede producir modificaciones epigenéticas⁶⁵. Es importante señalar que tras años de estudios comparativos en caracteres anatómicos, genealógicos y genómicos, utilizando gemelos monocigóticos y muestras de población abierta, se ha descartado la implicación directa de genes mayores o regiones del genoma en el comportamiento homosexual⁶⁶. Esta tendencia no tiene un gen propio, aunque existe un perfil genético de variables genéticas de los receptores de andrógenos en los varones, de modo que la metilación del ADN puede determinar una variación de los efectos de las hormonas esteroides en el cerebro que puede influir en la masculinización del cerebro^{67, 68}.

En realidad, cada ser humano nace con un sexo cromosómico, genético y gonadal normalmente concordantes. Sólo cuando hay un error en el programa de desarrollo regulado genéticamente, que puede surgir espontáneamente o ser inducido por algún factor distorsionador, estaríamos ante los raros casos de disgénesis genital, como la reversión de sexo, la ambigüedad genital, el pseudohermafroditismo, etc., que no deben considerarse más que como excepciones patológicas se-

63 Lim JP, Brunet A. «Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory». *Trends Genet.* 2013; 29:176–186.

64 Champagne FA, Curley JP. «Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development». *Neurosci. Biobehav. Rev* 2009; 33: 593–600.

65 Smigielski L, Jagannath V, Rössler W. et al. «Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings». *Mol Psychiatry* 2020; 25: 1718–1748.

66 Rice, G. Anderson, C. Risch, N. Ebers, G. «Male homosexuality: Absence of linkage to microsatellite markers at Xq28». *Science* 1999; 284: 665–667.

67 Macke JP, Hu N, Hu S, Bailey M, et al. «Sequence variation in the androgen receptor gene is not a common determinant of male sexual orientation». *Am J Hum Genet.* 1993;53(4):844–852.

68 Ramírez K, Fernández R, Delgado-Zayas E, Gómez-Gil E, Esteve, I, Guillamón A, et al. «Implications of the estrogen receptor coactivators SRC1 and SRC2 in the biological basis of gender incongruence». *Sex. Med.* 2021; 9: 100368.

xuales pediátricas y que, en algunos casos, pueden ser corregidas quirúrgicamente⁶⁹. Los fallos genéticos –alteraciones cromosómicas o mutaciones en los genes–, o las alteraciones fisiológicas por deficiencias o exceso hormonal determinantes de modificaciones epigenéticas durante el embarazo, podrían conducir a una alteración en el normal desarrollo sexual de la descendencia^{70,71}.

Estudios recientes demuestran que el estrés de la madre durante el embarazo no explica de forma significativa las diferencias en la población de hijos o hijas homosexuales o heterosexuales, como tampoco son concluyentes los resultados de diferentes estudios sobre la influencia hormonal en las tendencias de orientación sexual relacionadas con el orden fraternal del nacimiento⁷².

Los psicólogos y psiquiatras americanos Mayer y McHugh tras revisar todos los estudios sobre la hipótesis de la influencia hormonal prenatal durante el desarrollo como posible determinante de una predisposición a una determinada orientación sexual, concluyen que las condiciones hormonales que intervienen en trastornos de desarrollo sexual podrían ser causa de una orientación no heterosexual en algunas personas, pero eso no demuestra que dichos factores expliquen el desarrollo de una atracción, deseo o conducta sexual concreta en la mayoría de los casos⁷³.

Desde la perspectiva bioética es evidente que ante los riesgos de las alteraciones epigenéticas en el feto, existe la obligación moral de extremar los cuidados en los hábitos nutricionales, farmacológicos y ambientales durante el embarazo, lejos de los riesgos de agentes nocivos para la salud y en un contexto de integración de medidas de política pública encaminadas a crear entornos de vida saludables⁷⁴.

69 Jouve N. «Defectos Congénitos y Discapacidad». *Cuadernos de Bioética*, 2009; 20 (nº 70): 1132-1989.

70 Tasos, E. «To what extent are prenatal androgens involved in the development of male homosexuality in humans?» *Journal of Homosexuality*; 2021; 1-36.

71 Ganna A. et al. «Large-scale GWAS reveals insights into the genetic architecture of same-sex sexual behavior». *Science* 2019, aug 30;365(6456):eaat7693.

72 Balthazart J. *The biology of homosexuality*. Oxford University Press, Oxford, 2011.

73 Mayer LS, McHugh PR. «Sexualidad y género. Conclusiones de la Biología, la Psicología y las Ciencias Sociales». *The New Atlantis*, 50 (2016).

74 Santaló, J., Berdasco, M. «Ethical implications of epigenetics in the era of personalized medicine». *Clin Epigenet* 2022; 14: 44.

Dada la posible trascendencia de las modificaciones epigenéticas desencadenadas durante la gestación, incluido el estrés u otras situaciones de carácter biográfico de la madre, es importante el conocimiento de la genealogía familiar, tanto de los padres biológicos, donantes de los gametos, como de la madre gestante en los casos de maternidad subrogada, lo cual no siempre está garantizado por las leyes desarrolladas en muchos países, como ocurre en España, tras la aparición de las tecnologías de la reproducción humana asistida. La herencia biológica, genética y epigenética, es el elemento de partida de la identidad personal, por lo que, ante la posibilidad de que se transmitan alteraciones genéticas o se produzcan modificaciones epigenéticas intergeneracionales, desde una perspectiva bioética personalista es imperativo el conocimiento de la filiación genética y en su caso de la madre gestante. A esto se refiere el Informe del Comité de Bioética de España de enero de 2020 sobre el derecho de los hijos nacidos de las técnicas de reproducción humana asistida a conocer sus orígenes biológicos⁷⁵.

Finalmente, es preciso hacer una llamada de atención sobre las posibles modificaciones genéticas o epigenéticas en la línea germinal, que podrían afectar a la descendencia en investigaciones en que se utilizan embriones. En estas experiencias existen problemas de seguridad graves y no cuantificables, que, además, afecta a la siguiente generación sin su consentimiento. Por ello, deben seguir existiendo restricciones a todo lo que suponga experiencias en embriones o en la línea germinal, incluso con fines terapéuticos, que tratasen de justificar el uso de CRISPR/CAS9, o a un potencial mejoramiento como se ha propuesto en el ámbito del transhumanismo⁷⁶.

Referencias

Balthazart J. *The biology of homosexuality*. Oxford University Press, Oxford, 2011.

75 Documentación y publicaciones del Comité de Bioética de España (comitedebioetica.es)

76 Serra, M.A. «Human enhancement and functional diversity. Ethical concerns of emerging technologies and transhumanism» *Metode Science Studies Journal* 2022; 14: 169-175.

- Basson MA. «Signaling in cell differentiation and morphogenesis». *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; Jun 1;4(6): a008151.
- Beaujean N, Taylor J, Gardner J, Wilmut I, Meehan R, Young L. «Effect of limited DNA methylation reprogramming in the normal sheep embryo on somatic cell nuclear transfer». *Biol Reprod* 2004; 71: 185–193.
- Bennett MD, Leitch, IJ. «Nuclear DNA amounts in angiosperms: targets, trends and tomorrow». *Ann Bot* 2011; 107: 467.
- Bonduriansky R, Day R. *Extended heredity: a new understanding of inheritance and evolution*. Princeton University Press, 2018.
- Branco MR, King M, Perez-Garcia V, Bogutz AB, Caley M, Fineberg E, Lefebvre L, Cook SJ, Dean W, Hemberger M, Reik W. «Maternal DNA Methylation Regulates Early Trophoblast Development». *Dev Cell* 2016; 36(2): 25152-25163.
- Brioude F, Kalish J, Mussa A. et al. «Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement». *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 : 229–249.
- Champagne FA, Curley JP. «Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development». *Neurosci. Biobehav. Rev* 2009; 33: 593–600.
- Chen Q, Yan W, Duan E. «Epigenetic inheritance of acquired traits through sperm RNAs and sperm RNA modifications». *Nat. Rev. Genet* 2016; 17: 733–743.
- Darwin Ch. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*, John Murray, London 1859.
- Deaton AM, Bird A. «CpG islands and the regulation of transcription». *Genes Dev.*, 2011; 25: 1010–1022.
- Dobzhansky Th. *Genetics and the origin of Species*. Columbia University Press, Nueva York 1937.
- Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. «Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease». *Reprod Toxicol* 2007; 23: 297–307.
- Fedoroff NV. En *Plant Transposons and Genome Dynamics in Evolution* (Fedoroff, NV. Ed.) Wiley-Blackwell, Hoboken, 2013, cap. 3.
- Fedoroff, NV. «Transposable Elements, Epigenetics, and Genome Evolution». *Science* 2012; 338: 758–767.
- Ganna A. et al. «Large-scale GWAS reveals insights into the genetic architecture of same-sex sexual behavior». *Science* 2019, aug 30; 365(6456):eaat7693.
- Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, Bohacek J, Pelczar P, Prados J, Farinelli L, Miska E, Mansuy IM. «Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice». *Nat Neurosci* 2014; 17(5): 667-669.
- Geyer PK. «The role of insulator elements in defining domains of gene expression». *Curr Opin Genet Dev* 1997; 7: 242–248.
- Hackett JA, Sengupta R, Zyllicz JJ, Murakami K, Lee C, et al. «Germline DNA demethylation dynamics and imprint erasure through 5-hydroxymethylcytosine». *Science* 2013; 339: 448–452
- Heard E, Martienssen RA. «Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms». *Cell* 2014; 157: 95–109.
- Horsthemke, B. «A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans». *Nature Comm.*2018; 9: 2973. |
- Illingworth RS, Bird AP. «CpG islands – a rough guide’». *FEBS Lett* 2009; 583: 1713–1720.
- Illum LRH, Bak ST, Lund S, Nielsen AL. «DNA methylation in epigenetic inheritance of metabolic diseases through the male germ line». *J. Mol. Endocrinol* 2018; 60: R39–R56.
- Ingouff M, Hamamura Y, Gourgues M, Higashiyama T, Berger F. «Distinct dynamics of HISTONE3 variants between the two fertilization products in plants». *Curr Biol* 2007; 17: 1032–1037.
- Jouve N. «Defectos Congénitos y Discapacidad». *Cuadernos de Bioética*, 2009; 20 (70): 1132-1989.
- Jouve N. «La epigenética. Sus mecanismos y significado en relación con la regulación génica». *Cuadernos de Bioética* 2020; 31(103):405-419.
- Kaminen-Ahola N, Ahola A, Maga M, Mallitt KA, Fahey P, Cox TC, Whitelaw E, Chong S. «Maternal ethanol consumption alters the epigenotype and the phe-

- notype of offspring in a mouse model». *PLoS Genet* 2010; 6: e1000811.
- Klose RJ, Bird AP. «Genomic DNA methylation: the mark and its mediators». *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 89–97
- Lamarck J.B. *Filosofía zoológica*, trad. esp. J. González, Alta Fulla, 1986, Barcelona.
- Lane N, Dean W, Erhardt S, Hajkova P, Surani A, Walter J, Reik W. «Resistance of IAPs to methylation reprogramming may provide a mechanism for epigenetic inheritance in the mouse». *Genesis* 2003; 35(2): 88–93.
- Lemmon MA, Schlessinger J. «Cell signaling by receptor tyrosine kinases». *Cell* (2010); 141: 1117–1134
- Li ZK, Wang LY, Wang LB, Feng GH, Yuan XW, Liu C, Xu K, Li YH, Wan HF, Zhang Y, Li YF, Li X, Li W, Zhou Q, Hu BY., «Generation of bimaternal and bipaternal mice from hypomethylated haploid ESCs with imprinting region deletions». *Cell Stem Cell* 2018; 23 (5): 665–676.
- Lim JP, Brunet A. «Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory». *Trends Genet.* 2013; 29:176–186.
- Liu XS. «Editing DNA Methylation in the Mammalian Genome». *Cell* 2016, 167: 233–247.
- Macke JP, Hu N, Hu S, Bailey M, et al. «Sequence variation in the androgen receptor gene is not a common determinant of male sexual orientation». *Am J Hum Genet.* 1993; 53(4): 844–852.
- Mayer LS, McHugh PR. «Sexualidad y género. Conclusiones de la Biología, la Psicología y las Ciencias Sociales». *The New Atlantis*, 50 (2016).
- McClintock B. «Some parallels between gene control systems in maize and in bacteria». *Am. Nat.* 1961; 95: 265–277.
- McClintock, B. «The origin and behavior of mutable loci in maize». *Proc Natl Acad Sci USA* 1950; 36: 344–355.
- Miska EA, Ferguson-Smith AC. «Transgenerational inheritance: models and mechanisms of non DNA sequence-based inheritance». *Science* 2016; 354: 59–63.
- Nafee T, Farrell W, Carroll W, Fryer A, Ismail K. «Epigenetic control of fetal gene expression». *BJOG* 2008; 115: 158–168.
- Obata OY, Kono T. «Maternal primary imprinting is established at a specific time for each gene throughout oocyte growth». *J. Biol Chem* 2002; 277: 5285–5289.
- Orgel LE, Crick FH. «Selfish DNA: the ultimate parasite». *Nature* 1980; 284; 604–607.
- Procter M, Chou LS, Tang W, Jama M, Mao R. «Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman Syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification». *Clin Chem* 2006; 52: 1276–1283.
- Ramírez K, Fernández R, Delgado-Zayas E, Gómez-Gil E, Esteve I, Guillamón A, et al. «Implications of the estrogen receptor coactivators SRC1 and SRC2 in the biological basis of gender incongruence». *Sex. Med.* 2021; 9: 100368.
- Ramsay JP, Spencer HG. «A census of mammalian imprinting». *Trends Genet* 2005; 21: 457–65.
- Reik W, Dean W, Walter J. «Epigenetic reprogramming in mammalian development». *Science* 2001; 293: 1089–1093.
- Remy JJ. «Stable inheritance of an acquired behavior in *Caenorhabditis elegans*». *Curr Biol* 2010; 20: R877–878.
- Rice, G. Anderson, C. Risch, N. Ebers, G. «Male homosexuality: Absence of linkage to microsatellite markers at Xq28». *Science* 1999; 284: 665–667.
- Saitou M, Kagiwada S, Kurimoto K. «Epigenetic reprogramming in mouse pre-implantation development and primordial germ cells». *Development* 2012; 139: 15–31.
- Santaló, J., Berdasco, M. «Ethical implications of epigenetics in the era of personalized medicine». *Clin Epigenet* 2022; 14: 44.
- Senner CE. «The role of DNA methylation in mammalian development» *Reproductive BioMedicine Online* 2011; 22(6): 529–535.
- Serra A. «The Dignity of the Human Embryo». *Medicina e morale*, 2002; 52: 63–80.
- Serra, M.A. «Human enhancement and functional diversity. Ethical concerns of emerging technologies and

- transhumanism» *Metode Science Studies Journal* 2022; 14: 169–175.
- Shapiro JA. «Natural engineering in evolution». *Genetica* 1992; 86: 99-111.
- Sharma U, Conine CC, Shea JM, Boskovic A, Derr AG, et al. «Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals». *Science* 2016; 351: 391–396
- Slotkin RK, Vaughn M, Borges F, Tanurdzi M, Becker JD, Feijó JA, Martienssen RA. «Epigenetic reprogramming and small RNA silencing of transposable elements in pollen». *Cell* 2009; 136: 461–472.
- Smigielski L, Jagannath V, Rössler W. et al. «Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings». *Mol Psychiatry* 2020; 25: 1718–1748.
- Song J, Angel A, Howard M, Dean C. «Vernalization - a cold-induced epigenetic switch». *J. Cell Sci.* 2012; 125: 3723–3731.
- Surani MA. «Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance». *Nature* 2001; 414: 122–128.
- Svoboda P, Flehr M. «The role of miRNAs and endogenous siRNAs in maternal-to-zygotic reprogramming and the establishment of pluripotency». *EMBO Rep* 2010; 11: 590–597
- Tasos, E. «To what extent are prenatal androgens involved in the development of male homosexuality in humans?» *Journal of Homosexuality*; 2021; 1-36.
- Tilghman SM. «The sins of the fathers and mothers: genomic imprinting in mammalian development». *Cell* 1999; 96: 185–193.
- Waddington CH. *An introduction to modern genetics*. Allen and Unwind, Londres 1939.
- Wolpert L *The Triumph of the Embryo*. Oxford University Press, Oxford, UK & New York 1991.
- Zernicka-Goetz M. «Patterning of the embryo: the first spatial decisions in the life of a mouse». *Development* 2002; 129: 815–829.