

# ESTATUTO BIOLÓGICO DEL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTATORIO

## *BIOLOGICAL STATUTE OF PREIMPLANTATION HUMAN EMBRYO*

Laureano Trillo Mérida

*Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista Universitario en Bioética*

Correspondencia: laureanotm@gmail.com; C/ San Lorenzo 1, 3º B. 47001 Valladolid

---

An Real Acad Med Cir Vall 2017; 54: 295 - 308

### **RESUMEN**

En los debates en torno a los embriones de pocos días, se ha pretendido consolidar la tesis de que son entidades celulares tan precarias, que carecen de humanidad suficiente. Basándonos en datos biológicos, intentamos demostrar que son seres humanos en sus momentos iniciales de desarrollo, dotados de identidad biológica, autoorganización, unidad, individualidad y continuidad en el tiempo. Se intenta además refutar que el concepto de preembrión tenga fundamentación biológica; así como el argumento de que la gemelación homocigótica, llevaría a negar la existencia individual del embrión hasta que esa posibilidad haya desaparecido, en torno al día 14.

**Palabras clave:** Embrión, preembrión, fecundación, cigoto, gemelación homocigótica

### **ABSTRACT**

In the debates on early embryos (of few days of age), a reasoning has been claimed that those are such precarious cellular entities that they lack a minimum of humanity. Based on biological data, we intend to demonstrate their human condition even at the very first stages of development, fitted with biological identity, self-organization, unity, individuality and continuation over time. We will also try to reject the alleged biological grounds of the concept of preembryo, together with the argument that the possibility of monozygotic twinning would lead to deny the individual existence of the embryo up to the point when that risk has ceased (around day 14).

**Keywords:** embryo, preembryo, fertilisation, zygote, monozygotic twinning

## INTRODUCCIÓN

Algunas cuestiones relacionadas con la bioética tienen importantes implicaciones no solo científicas, sino también sociales y mediáticas, como la creación de embriones para investigación, el efecto anti-implantatorio de algunos métodos anticonceptivos o el destino de los embriones congelados sobrantes de las técnicas de fecundación in vitro. Estos y otros ejemplos invitan a reflexionar sobre cuál es el estatuto del embrión humano preimplantatorio y qué respeto merece, pues de la respuesta a esa pregunta se derivan múltiples consecuencias prácticas. Como una buena bioética debe apoyarse en una buena biología, lo enfocaremos desde una perspectiva exclusivamente biológica, que pueda facilitar un diálogo lo más objetivo y abierto posible, entre las diversas posturas que hay en torno a este tema.

## RESUMEN HISTÓRICO DE LOS DEBATES SOBRE EL ESTATUTO DEL EMBRIÓN HUMANO

Comenzaron en los años 1960, cuando se intentaba identificar los mecanismos de acción de los contraceptivos hormonales, entre los que estaba su acción anti-implantatoria <sup>[7: 30]</sup>; y se extendieron en los años 1980-90 a raíz de la fecundación in vitro (FIV), la experimentación con embriones, la clonación y las stem cells embrionarias.

Grobstein, en 1979, acuñó el término preembrión, en el contexto de un artículo sobre la incipiente FIV, en el que se afirmaba que esa técnica “*no manipula personas, sino células humanas. Los estadíos implicados no solo son prepersonas, sino que también son preembriones*” <sup>[7: 42]</sup>. Para justificarlo daba varios argumentos biológicos (posibilidad de gemelación en las fases tempranas del embrión, totipotencialidad de los blastómeros, o formación de quimeras), que llevaban a concluir la falta de individuación del preembrión. Más tarde, otros autores fueron añadiendo nuevos motivos: elevada pérdida de embriones antes de la implantación o que solo una pequeña porción del preembrión contribuirá a formar el embrión propiamente dicho, pues la mayoría dará lugar a las estructuras extraembrionarias.

El final de esa fase preembrionaria se concretó en diferentes eventos: al terminar la implantación, al aparecer la línea primitiva o al constituirse el eje embrionario. Sin embargo, pronto se buscó una fórmula que evitara hechos de cronología discutible, ganando aceptación general el plazo de 14 días, fijado en 1979 por el Ethics Advisory Board <sup>[7: 50]</sup>. A partir de ahí, se ha ido redefiniendo la idea de concepción, identificándola con la implantación en lugar de con la fecundación. Esto ha conducido a una gradual devaluación biológica de la fecundación y del embrión preimplantatorio, que han sido vaciados progresivamente de significado ético.

## RELEVANCIA BIOLÓGICA DE LA FECUNDACIÓN

Actualmente se dispone de una abundante y precisa información sobre los aspectos morfológicos y bioquímicos de la fecundación humana. Los problemas que se debaten no residen propiamente en la biología descriptiva de la fecundación, sino en la interpretación de los hechos observados. En este sentido hay dos cuestiones básicas que intentaremos abordar: una, si la fecundación puede ser considerada propiamente como el inicio de la existencia de un nuevo ser humano; la otra, cuáles son sus límites temporales: cuándo comienza y, sobre todo, cuándo termina.

La fecundación es un proceso gradual que se desarrolla en varias etapas. Comienza con el reconocimiento específico de los gametos y la activación del espermatozoide (inducida por la interacción específica con proteínas de la cubierta del ovocito), que da lugar a la reacción acrosómica y a la liberación de las enzimas necesarias para penetrar en la zona pelúcida del óvulo; lo cual va seguido de la fusión de las membranas celulares y la entrada de la cabeza y de la cola del espermatozoide en el citoplasma del ovocito. Esto provoca la activación del óvulo, que conlleva la reacción de zona (para evitar la poliespermia) y la continuación de la segunda división meiótica (que había quedado interrumpida en metafase), dando lugar a un ovocito maduro (con dotación haploide) y a la liberación del segundo corpúsculo polar (también haploide), el cual queda adherido a la superficie del óvulo.

Desde el punto de vista molecular la activación del ovocito implica la puesta en marcha unos procesos de hiperpolarización y de incremento de los niveles intracelulares de calcio, que se inician cerca del punto de entrada del espermatozoide y se extienden como una onda por el citoplasma en cuestión de segundos. Esta elevación de los niveles de calcio dirige la exocitosis de los gránulos corticales y el reinicio del ciclo celular del óvulo. Asimismo permite la formación de microtúbulos en el citoplasma del óvulo en la zona de entrada del espermio, que conducen a succionar el pronúcleo masculino. Así se completa la fase de fusión celular de la fecundación y se constituye el cigoto. <sup>[12: 72-76].</sup>

## CONSTITUCIÓN DEL CIGOTO

El cigoto tiene una dotación genética diploide, original y propia, por la que adquiere una identidad biológica como miembro concreto de la especie humana. Además, el cigoto es una célula asimétrica, que hereda y amplía la polaridad que ya tenía el óvulo, distinguiéndose un polo animal (identificable por el segundo corpúsculo polar) y otro vegetal. Se establece así un eje animal-vegetativo <sup>(A:V)</sup>, identificable ya durante la fecundación (Figura 1, a-c).

Durante las horas siguientes a la fusión del espermatozoide y el óvulo, se produce una autoorganización del cigoto, de tal forma que se reestructura el ma-

terial genético procedente de los progenitores y se producen además cambios en el citoplasma, regulados por el calcio. En efecto, el autoensamblaje de la actina en microfilamentos y de la tubulina en microtúbulos, genera estructuras polares que muestran diferente velocidad de polimerización o crecimiento en los dos extremos y contribuyen a la asimetría celular <sup>[12: 97]</sup>.

Tras penetrar en el óvulo, el núcleo del espermatozoide se descondensa, rehace su envoltura nuclear, reorganiza su cromatina y se transforma en el pronúcleo masculino en torno a las 12 horas. El pronúcleo femenino queda localizado cerca del polo animal, donde tuvo lugar la finalización de la segunda división meiótica del óvulo. Cada uno de los pronúcleos inicia pronto, de forma casi sincrónica, la duplicación de sus 23 cromosomas, que se lleva a cabo por separado, sin que haya fusión entre ellos <sup>[19]</sup>. Este proceso suele terminar entre las 10 y 18 horas. Por otro lado, las ondas de calcio inducen la formación de microfilamentos que, partiendo del pronúcleo paterno, atraen al materno permitiendo el acercamiento y traslado de ambos al centro de la célula, donde establecen el huso mitótico. La primera división se produce en torno a las 25-33 horas; y es dentro de cada uno de los dos núcleos de las células hijas, donde por primera vez se reúnen las dotaciones de 46 cromosomas humanos. La fecundación está entonces terminada <sup>[7: 77-78]</sup> (Figura 1,d-e).

En mamíferos hay más de 30 genes para los cuales se expresa solo el alelo procedente del padre o solo el de la madre. Es lo que se denomina la impronta parental. Durante la fecundación, antes de que los pronúcleos se hayan integrado en el huso <sup>[12: 77]</sup> el DNA sufre una modificación de esa impronta heredada, adquiriendo un nuevo patrón específico, distinto del de sus padres, por el que el cigoto refuerza así su identidad biológica individual.

Al concluir la fecundación, ya no hay un óvulo y un espermatozoide, ni tampoco una mera yuxtaposición de los dos. Los gametos que participaron en la fecundación ya no existen: dejaron de ser tales para constituirse en cigoto, que tiene un genoma propio y original. Además, los distintos orgánulos que aportaron los gametos, no solo han cambiado su distribución en el citoplasma, sino que dejaron de pertenecer a los gametos para pasar a pertenecer al cigoto. Por eso no es apropiado seguir hablando de estructuras celulares o moleculares maternas o paternas, como si continuaran siendo del padre o de la madre, pues ahora forman parte del cigoto, que es lo único existente tras la fecundación. Por tanto, sería correcto decir que las primeras divisiones de segmentación del embrión se realizan bajo la dirección de los mRNAs “de procedencia materna”, pero no sería correcto decir que se realizan bajo la dirección de los mRNAs “maternos”, pues ese modo de hablar induce a la idea de que el embrión no es todavía “un ente biológico nuevo”, sino más bien uno que se sirve de estructuras que no son propiamente suyas, sino que las tiene como si fueran préstamos en precario.

Podemos concluir que con la fecundación se constituye el cigoto, un ser humano en su forma más simple de desarrollo, que al dividirse se convierte en un embrión de dos células, en cuyos núcleos se encuentra la información genética completa que estará presente en toda la progenie celular de los tejidos y órganos del embrión, del feto y del adulto. Gracias al genoma heredado y a los estímulos epigenéticos, internos y ambientales, el cigoto va construyendo su propio organismo según una trayectoria propia y continua, en la que podemos distinguir diversas etapas que se suceden de modo ordenado e ininterrumpido. Al principio necesita habitar en el seno materno, pero esa dependencia no anula su autonomía biológica como individuo.

### **EMBRIÓN DE DOS CÉLULAS: PRIMERA DIVISIÓN, EJES EMBRIONARIOS Y DESTINO DE LOS DOS BLASTÓMEROS**

Durante mucho tiempo se pensó que los embriones de mamíferos eran, en sus primeros días, una esfera de células idénticas que solo tras la implantación en el útero se orientaban hacia destinos diferentes y fijaban el eje craneal-caudal (o antero-posterior), determinando su posición en el futuro cuerpo, sin que hasta entonces existiera un patrón del desarrollo. El destino de cada célula sería regulativo y aleatorio (dependería de que estuviera en el sitio adecuado en el momento adecuado). Sin embargo, en las últimas décadas, se ha evidenciado que ya desde la etapa de cigoto y desde la primera división, existe un plano o mapa del futuro desarrollo, de tal forma que los ejes principales del cuerpo en construcción (cabeza-cola, dorso-ventral y derecha-izquierda), se incoan ya en esos primeros momentos y se trazan con precisión pocos días después <sup>[13]</sup>.

Esos trabajos se iniciaron en los años 1980; y en 1997, Gardner publicó que el eje embrionario-abembrionario del blastocisto estaba ya incoado en el momento de la concepción <sup>[3]</sup>. Para comprobarlo necesitaba un marcador del linaje de las células que ocupaban esos polos; y lo encontró en el segundo corpúsculo polar, que quedaba adherido a la superficie del cigoto. Así, observó que la primera división se producía según un plano ecuatorial que pasaba cerca de ese corpúsculo y que estaba orientado según el eje A:V, de tal forma que el blastómero situado en el hemisferio superior, originaba la parte embriónica; y el inferior, la abembrionica. Además el eje embriónico-abembrionario era perpendicular respecto al eje A:V. Lo demostró marcando con gotas de aceite los embriones de dos células para rastrear los ejes con mayor precisión, concluyendo que “Ya no se podía ignorar que había un patrón en el cigoto” <sup>[4]</sup>. Como el eje embriónico-abembrionario se corresponderá con el eje dorsal-ventral del embrión y del feto, eso quiere decir que el eje A:V, perpendicular a él, incoa ya el eje craneal-caudal, aunque en esta fase aún no se puede determinar qué extremo corresponderá a la cabeza o a la cola (Figura 1, e-h).

Unos resultados similares obtuvo Zernicka-Goetz [20]; y Plusa y cols. <sup>[19]</sup> confirmaron que el surco de la primera división se correlaciona con el polo animal (en un 70% está alineado o dentro de los 30 grados respecto al corpúsculo polar; en un 25%, entre los 30 y los 60; y en un 5%, entre los 60-90 grados). Igualmente comprobaron que la relación entre el plano de la primera división y el corpúsculo polar, no era aleatoria sino causal: si se elimina la zona del polo animal, la primera división se realiza de forma arbitraria en el 71%; mientras que la reinscripción de la zona animal, permite volver a recuperar la polarización A:V<sup>[18]</sup>. La vinculación del polo animal con el surco de la primera división se explica porque el huso emite unos microfilamentos que son capturados por las proteínas de anclaje del citoplasma cortical en la vecindad del corpúsculo polar <sup>[12: 102]</sup> (Figura 1, d).

Además del corpúsculo polar, un segundo marcador de la primera división, es el punto de entrada del espermatozoide <sup>[14,19]</sup>. La importancia del punto de entrada del espermio para el destino de las células se ha confirmado por los resultados obtenidos en experimentos en los que se elimina dicha zona en un cigoto normal, observándose que se distorsiona la estructura del blastocisto, mezclándose la progenie de los dos primeros blastómeros en las regiones embrionarias y abembrionarias.

Además de lo anterior, la forma del cigoto también tiene un efecto importante en la orientación de la división. Gray y cols. <sup>[6]</sup> describieron tres hallazgos en este sentido: a) mostraron que con la fertilización se produce en el cigoto del ratón un ligero aplanamiento, de tal manera que el sitio de la entrada de espermia se sitúa en el eje corto; b) encontraron que el primer surco de división pasa a través del eje corto del huevo y, a menudo a través del sitio de entrada de espermia; c) Cuando cambiaron la forma del cigoto para crear un nuevo eje corto, la división pasó a través de este eje. Por tanto, la correlación entre la entrada de espermia y la primera escisión, podría deberse al cambio de forma del cigoto tras la fertilización. Además, se ha demostrado que la relación del polo animal con la primera escisión puede quedar anulada si se modifica experimentalmente la forma del embrión <sup>[19]</sup>.

La primera división orienta el destino de los dos blastómeros, pase o no pase cerca del polo animal <sup>[19]</sup>: la progenie de uno puebla principalmente la parte embrionaria del blastocisto (células más profundas de la masa celular interna y trofoblasto polar); y la otra puebla sobre todo la parte abembrionaria (trofoblasto mural y parte más superficial de la masa de células internas) <sup>[2,4,14,15]</sup>. “Guardamos memoria de nuestro primer día de vida” <sup>[13]</sup>, pues ya en la primera división se incoan los ejes corporales y se orienta el destino de los dos blastómeros.

*El embrión de tres y cuatro células: segundas divisiones y nuevos factores de diferenciación*

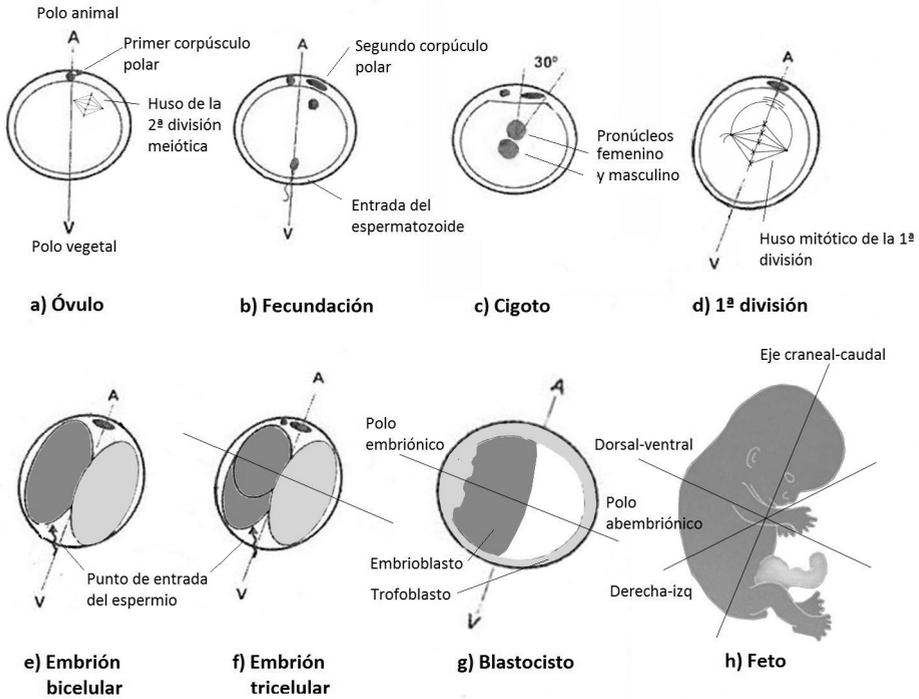


Figura 1: Establecimiento de los ejes corporales y destino de las progenies celulares de los primeros blastómeros. Modificación de (12:99)

En el embrión de dos blastómeros hay asincronía en las segundas divisiones: primero se pasa a un embrión de tres células y después a otro de cuatro; y el destino de los blastómeros dependerá también del orden y la orientación de esas segundas divisiones [16,17]. Las células de la MCI provienen con más frecuencia de la célula que se divide primero en el estadio bicelular. Así, cuando el blastómero que se divide antes lo hace meridionalmente y el blastómero que se divide después, lo hace ecuatorialmente, el primer blastómero contribuye más a la parte embrionaria, y el otro a la abembrionaria (Figura 2 a). Si el primero se divide ecuatorialmente y el segundo meridionalmente, el primero en dividirse también contribuye más a la zona embrionaria, aunque en estos casos, también puede suceder lo contrario (Figura 2 b). Si ambos se dividen meridional o ecuatorialmente, la progenie está entremezclada y resulta aleatoria (Figura 2 c). Se puede afirmar por tanto que en los embriones de ratón, coexisten patrones predeterminados de desarrollo (como el plano de la primera división del cigoto) junto a otros factores de diferenciación

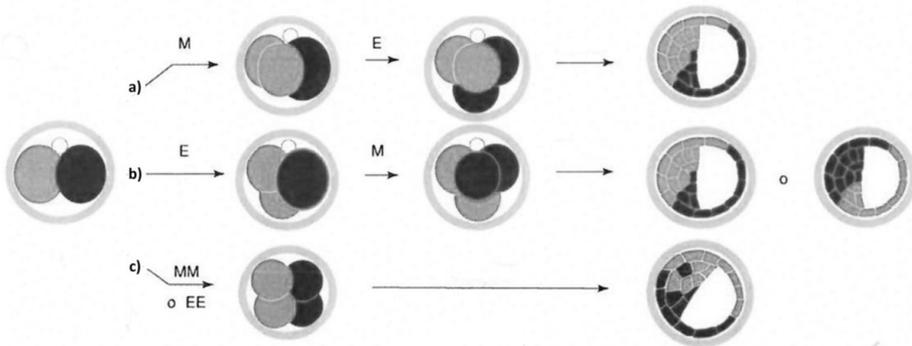


Figura 2: División de los dos primeros blastómeros y destino de sus progenies, según el orden y el plano de la segunda y tercera división. Modificado de (22)

que son regulativos (asincronía y orientación de las segundas divisiones). Pero en cualquier caso, en la etapa de 4 células, los blastómeros tienen destinos en gran medida predecibles <sup>[22]</sup>.

También se ha demostrado que los 4 primeros blastómeros no son equivalentes entre sí <sup>[22]</sup>, pues empleando quimeras, se vio que si estaban hechas con blastómeros tanto de los polos animales como vegetales, se desarrollaban normalmente; mientras que aquellas procedentes de blastómeros solo animales o solo vegetales, alteraban su desarrollo <sup>[16]</sup>. Todo esto avala el carácter unitario y orgánico del embrión, algo que ya estaba presente en el cigoto.

## FORMACIÓN DEL BLASTOCISTO E IMPLANTACIÓN

En la etapa de 8 células, el embrión se compacta y cada blastómero lleva a cabo una polarización apical-basal (Figura 3). Desde entonces, se producen dos tipos de divisiones: unas simétricas, que producen dos células hijas externas; y otras asimétricas, que generan una célula hija “externa” y una “interna”. Las células del interior se convertirán en la masa celular interna (MCI) del embrioblasto; y las células externas, en el trofoblasto (Figura 3). En la etapa de mórula (16 células), comienza a formarse el blastocelo, una cavidad interior rellena de líquido, que en el estadio de 32 células permitirá distinguir la zona que dará lugar al embrioblasto (del que derivará propiamente el embrión) y al trofoblasto (que dará lugar a la placenta): se configura entonces el eje embriónico-abembriónico (Figura 3). Se ha propuesto que el sitio de la cavidad no es aleatorio, sino que se formará en las proximidades de las células que se han sometido a divisiones más simétricas que asimétricas <sup>[21]</sup>. Esto podría deberse a que las células externas se adhieren con mayor fuerza a las internas que son sus hermanas, que a otras

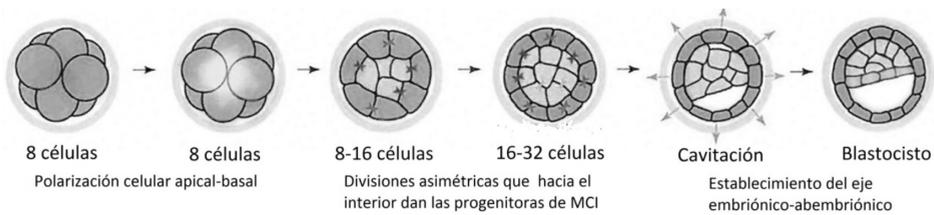


Figura 3. Establecimiento de los linajes celulares del embrioblasto (MCI) y del trofoblasto; y del eje embrionario-abembrionario. Modificado de (22)

células internas que no están relacionadas con su linaje; lo cual generará un lugar más favorable para la acumulación del líquido cuando la cavidad se expande [22].

En torno al día 5 el embrión es ya un blastocisto, en el que se distingue claramente el eje embrionario-abembrionario, que servirá de referencia para el eje dorsal-ventral del cuerpo; perpendicular al cual se establece el eje craneal-caudal o antero-posterior (ya incoado en la primera división). Únicamente quedará por concretar qué lado será el izquierdo y cuál el derecho, lo cual se definirá también pocos días después.

Al finalizar la primera semana de desarrollo, el embrión eclosiona y se libera de la zona pelúcida, agranda ligeramente su tamaño por un incremento del número de células, y comienza el proceso de implantación en la pared uterina en torno al día 6, que se completa hacia el final de la segunda semana de desarrollo.

En el octavo día, el blastocisto está parcialmente introducido en el endometrio. En el trofoblasto se diferencian dos capas (el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto), de las que se derivarán la placenta. Las células de la MCI, se dividen a su vez en otras dos capas: el epiblasto y el hipoblasto. Ambas forman un disco embrionario bilaminar plano. El hipoblasto no contribuirá propiamente al embrión, sino a la formación del saco vitelino.

Con la implantación, el blastocisto cambia drásticamente de forma y tamaño y se amplía su asimetría bilateral mediante el movimiento de grupos de células en direcciones determinadas por la asimetría previamente creada. El movimiento celular permite interacciones entre tipos celulares con distinta «historia» y con ello se producen fenómenos de inducción, esto es, una expresión diferencial de genes en células que ocupan distintas posiciones respecto a un eje, con la consiguiente amplificación de los denominados gradientes morfogenéticos.

El día 14, en la superficie dorsal y caudal del epiblasto, aparece el esbozo de la línea primitiva, que es claramente visible los días 15 y 16, en forma de un surco estrecho de bordes elevados, con el nódulo primitivo en su extremo cefálico. El nódulo es un área ligeramente elevada que rodea la fosita primitiva. Comienza entonces la gastrulación, un proceso que da lugar al disco embrionario trilaminar,

con las tres capas (ectodermo, mesodermo y endodermo) de las que derivarán todos los tejidos embrionarios. Las células del epiblasto migran hacia la línea primitiva y al llegar allí, se deslizan debajo del epiblasto. Algunas desplazan el hipoblasto y crean el endodermo embrionario, mientras que otras se sitúan entre el endodermo y el epiblasto y dan lugar al mesodermo. Las que se quedan en el epiblasto, originan el ectodermo. En esta fase del embrión, ya están totalmente configurados los tres ejes del cuerpo en desarrollo: dorsal-ventral, cefálico-caudal (o antero-posterior) y derecha-izquierda.

El eje dorsal-ventral es heredado del eje embrionario-abembriónico. El eje craneal-caudal, que ya estaba incoado en el cigoto, se define al comienzo de la implantación, durante la etapa del disco embrionario bilaminar, debido al movimiento de grupos de células del hipoblasto que inducirán a las del endodermo visceral anterior, a expresar genes esenciales para la formación de la cabeza <sup>[10: 56-59]</sup>. En ese momento, como ya se conoce cuál es la parte dorsal y cuál la ventral, así como la cefálica y la caudal, queda también determinado el eje derecha-izquierda. Desde el punto de vista molecular, el nódulo primitivo y la línea primitiva secretan el factor de crecimiento FGF-8 que induce, solo en el lado izquierdo, la expresión del gen Nodal, con lo que queda así marcada la lateralidad. En el lado derecho se expresarán otros genes <sup>[10: 59-61]</sup>.

Estos acontecimientos ponen aún más de relieve que el embrión de 14 días es un organismo de gran complejidad y asimetría, en continuidad con los anteriores eventos de su desarrollo, que han sido igualmente necesarios y determinantes, como también lo serán los sucesivos, hasta el momento del nacimiento y durante la vida extrauterina.

## **LA OBJECCIÓN DE LA GEMELARIDAD HOMOCIGÓTICA**

La posibilidad de gemelación homocigótica espontánea es la principal objeción biológica y ética para que el embrión de menos de dos semanas pueda ser considerado un ser humano individual. La formulación del argumento es sencilla: si un individuo es por definición indivisible, dicha existencia individual solo podría comenzar una vez que se haya extinguido la capacidad de gemelación.

Según la teoría dominante, la gemelación monocitótica se produce por bipartición del embrión durante sus primeros 14 días de desarrollo. Si esa división se da antes del día 5 (previo a la formación del trofoblasto), los gemelos tendrán dos placentas y dos cavidades amnióticas; si es antes del día 9 (previo a la formación del amnios), serán monocoriónicos y diamnióticos; si es posterior, serán monocoriónicos y monoamnióticos; y si sucede después del día 13, la separación puede ser incompleta, por lo que resultarán gemelos unidos (siameses).

Sin embargo, hoy sabemos de manera inequívoca que el embrión es asimétrico y que tiene un plano o mapa de su desarrollo desde la etapa de cigoto, que demuestra la existencia de organización antes de la implantación, lo cual hace muy difícil que un organismo que no es una masa uniforme de células, pueda partirse simplemente en dos y generar gemelos.

Eso ha llevado a algunos autores a cuestionar el modelo actual sobre la gemelación. Herranz ha demostrado que ese modelo se trata de una mera hipótesis, aparentemente razonable pero sin evidencia empírica, y que deja sin respuesta muchas preguntas, en especial las relativas a cómo un embrión de más de una semana puede dividirse en dos y cómo cada una de esas partes es capaz de reconstruirse en un embrión completo [8]. Ese mismo autor también ha rebatido por extenso y bien documentado, los otros argumentos biológicos en los que se apoya el concepto de preembrión <sup>[7]</sup>.

En el caso de un gemelación temprana, el modelo vigente no explicaría cómo es posible la división y la posterior coexistencia separada de dos embriones dentro del espacio cerrado, y cada vez más superpoblado, de la pelúcida <sup>[7: 160-161]</sup>. Otro punto débil es la ausencia de datos a favor en la bibliografía de la FIV, pues nadie ha confirmado que se produzcan gemelos por escisión de los blastómeros <sup>[9]</sup>. Tampoco explica el modelo actual la causa de la hipotética división de la MCI de un embrión bilaminar ni cómo podrían llegar a separarse una y otra porción. <sup>[7: 162-163]</sup> Si el disco embrionario fuera trilaminar, aún es más improbable su partición y regeneración, pues es una estructura muy compleja, con gradientes específicos de activación génica y de actividad de señalización, en los que sería altamente improbable una doble gastrulación; ni tampoco se ha publicado nunca una descripción creíble de discos embrionarios con más de una línea primitiva <sup>[7: 166]</sup>.

Recientemente se ha propuesto una teoría alterativa, según la cual la gemelación homocigótica no se produciría por fisión embrionaria, sino que sería consecuencia de una fecundación anómala. Según esto, la primera división del óvulo fertilizado, en lugar de dar origen a dos blastómeros diferentes, generaría dos células híbridas, que posteriormente se transformarían en dos cigotos gemelos. La causa sería la desincronización entre la división celular y la organización intracelular polarizada (mediada por el calcio) que culmina con la adquisición del fenotipo cigoto. Las membranas fetales no dependerían tampoco de la fisión del embrión, sino de diferentes modos de fusión de las membranas de los embriones gemelos dentro de la pelúcida (o, en el caso de los gemelos unidos, de fusión parcial de los dos cuerpos embrionarios) <sup>[8, 12]</sup>.

La explicación de la gemelaridad por aparición de dos cigotos al completarse la fecundación, podría entenderse como una irregularidad causada por una ligera modificación del flujo de calcio desde la zona de entrada del espermio al óvulo. Ahora bien, también podría ser inducida por factores maternos, pues

precisamente en las situaciones en las que hay incremento de la frecuencia de gemelaridad, se ha descrito la existencia de hipocalcemia en la madre <sup>[11]</sup>.

En 2006, Blickstein <sup>[1]</sup> ideó dos requisitos principales para futuras nuevas teorías sobre la gemelación homocigótica. El primero es explicar por qué aumenta su frecuencia con los métodos de reproducción asistida: la nueva teoría citada anteriormente, al considerar que la gemelación es un evento de la fecundación, está en mejor posición para explicar por qué la FIV y sus variantes técnicas pueden afectar directamente el proceso de fertilización y ser responsables de la mayor incidencia de gemelos. La segunda condición requerida por Blickstein es que debe ser capaz de explicar por qué no se ha observado hasta ahora ninguna división física en la FIV. La nueva hipótesis, al sostener que no hay división de embriones, podría justificarlo. En cualquier caso, haría falta tener un conocimiento más completo de los marcadores moleculares de la transición de cigoto a blastómeros para confirmarlo.

En cualquier caso, en la biología actual el concepto de individuo remite más a la idea de organización unitaria que a la imposibilidad de disgregación de alguna de sus partes; por eso, incluso en el hipotético caso de que los gemelos se generasen a partir de un solo embrión, el proceso no consistiría en la simple partición de un individuo en 'mitades', pues existen ejes y asimetrías. Si llegaran a separarse algunas células, ese material sería el punto de partida para que se constituyera en célula totipotente con fenotipo cigoto, e iniciara una nueva y diferente trayectoria vital unitaria. Junto al sesgo de diferenciación que imprime la localización espacial en los blastómeros, estos conservan flexibilidad para cambiar su destino en respuesta a estímulos experimentales <sup>[22]</sup>; y también se ha comprobado que, en el embrión pre-implantatorio la pérdida de un blastómero puede ser compensada por otras células.

## CONCLUSIONES

Con la fecundación, al constituirse el cigoto, se produce el comienzo de toda vida humana. El cigoto posee un genotipo original, completo y dotado de una impronta genética distinta de los progenitores, todo lo cual le da novedad e identidad biológica. Al mismo tiempo, en interacción con su medio interno y externo (información epigenética), expresa su mensaje genético de modo autónomo y coordinado; de tal forma que el cigoto se constituye en una realidad propia y diferente, que va más allá de la simple suma de los elementos aportados por los gametos.

Debido a ese proceso de autoorganización, el cigoto es una célula polarizada, e irá incrementando su asimetría en las sucesivas fases de su desarrollo. La primera división determina ya el eje del blastocisto y los dos primeros blastóme-

ros no son equivalentes: uno, originará principalmente el embrioblasto; y el otro, el trofoblasto. La probabilidad de una u otra opción depende también del orden y la orientación de las segundas divisiones. Esto demuestra que en el embrión de una célula hay un patrón que orienta el desarrollo y que definirá los ejes del futuro cuerpo. Como consecuencia, se puede afirmar que el cigoto no es solo una célula viva, sino un organismo vivo en su fase unicelular. Del mismo modo, los embriones sucesivos tampoco son acúmulos de células homogéneas e indiferenciadas, sino diferentes momentos del desarrollo de un ser humano, que mantiene un carácter progresivo, individual y unitario.

Las causas de la gemelación homocigótica son todavía desconocidas; pero, en cualquier caso, no parece que pueda atribuirse a una simple fisión de un embrión de menos de 14 días, pues ya está altamente organizado y no es simétrico.

Podemos afirmar que la fecundación es el evento que marca un antes y un después; a partir del cual el desarrollo será continuo y en el que todas las etapas serán igualmente necesarias, hasta llegar al nacimiento y la edad adulta. Por tanto, el concepto de preembrión no tiene fundamento biológico real. Cambia la forma, no el sujeto, que guarda memoria de su primer día; y no será humano si no lo es desde el principio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Blickstein I. Monochorionicity in perspective. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 27: 235–8 (2006)
- Fujimori T, Kurotaki Y, Miyazaki J I & Nabeshima Y I. Analysis of cell lineage in 2- and 4-cell mouse embryos. *Development* 21: 5113–5122 (2003)
- Gardner R L. The early blastocyst is bilaterally symmetrical and its axis of symmetry is aligned with the animal–vegetal axis of the zygote in the mouse. *Development* 124: 289–301 (1997)
- Gardner R L. Specification of embryonic axes begins before cleavage in normal mouse development. *Development* 128: 839–847 (2001)
- Gardner R L: Experimental analysis of second cleavage in the mouse. *Hum Reprod* 17: 3178–3189 (2002)
- Gray D. et al. First cleavage of the mouse embryos responds to change in egg shape at fertilisation. *Curr. Biol.* 14: 397–405 (2004)
- Herranz G. El embrión ficticio, Madrid, ed. Palabra (2013)
- Herranz G. The timing of monozygotic twinning: a criticism of the common model. *Zygote* 23: 27–40 (2015)

- Knopman J, Kray L C; Lee J, Fino M E, Novestky A P, Noyes N. Monozygotic twinning: an eight year experience at a large IVF center. *Fertil Steril* 94: 502-510 (2010)
- Langman. Embriología médica (2010)
- López-Moratalla N, Cerezo M. The selfconstruction of a living organism. In: Terzis G, Arp R., eds, *Information and Living Systems: Philosophical and Scientific Perspectives*. Cambridge, Mass; MIT press: 197-200 (2011)
- López-Moratalla N, Iraburu M.J. Los quince primeros días de una vida humana, Pamplona, ed. Eunsa (2004)
- Pearson H. Your destiny from day one. *Nature* 418: 14-15 (2002)
- Piotrowska K & Zernicka-Goetz M. Role for sperm in spatial patterning of early mouse embryos. *Nature* 409: 517-521 (2001)
- Piotrowska K, Wianny F, Pedersen R. A. & Zernicka-Goetz M. Blastomeres arising from the first cleavage division have distinguishable fates in normal mouse development. *Development* 128: 3739-3748 (2001).
- Piotrowska-Nitsche K, Perea Gomez A, Haraguchi S. & Zernicka-Goetz M. Four-cell stage mouse blastomeres have different developmental properties. *Development* 132: 479-490 (2005)
- Piotrowska-Nitsche K, Zernicka-Goetz M: Spatial arrangement of individual 4-cell stage blastomeres and the order in which they are generated correlate with blastocyst pattern in the mouse embryo. *Mech. Dev.* 122: 487-500 (2005)
- Plusa B, Grabarek J B, Piotrowska K, Glover D M. & Zernicka-Goetz M. Site of the previous meiotic division defines cleavage orientation in the mouse embryo. *Nature Cell Biol.* 4: 811-815 (2002)
- Plusa B, Hadjantonakis AK, Gray D, Piotrowska-Nitsche K, Jedrusik A, Papaioannou VE, Glover DM, Zernicka-Goetz M: The first cleavage of the mouse zygote predicts the blastocyst axis. *Nature* 434: 391-395 (2005)
- Zernicka-Goetz M. Patterning of the embryo: the first spatial decisions in the life of a mouse. *Development* 129: 815-829 (2002)
- Zernicka-Goetz M: Cleavage pattern and emerging asymmetry of the mouse embryo. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6: 919-928 (2005)
- Zernicka-Goetz, M. The first cell-fate decisions in the mouse embryo: destiny is a matter of both chance and choice. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 16, 406-412 (2006)