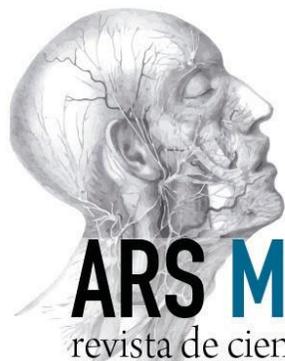


A R C H I V O H I S T Ó R I C O

DOI: <http://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v38i1.86>



**ARS MEDICA**  
revista de ciencias médicas

Volúmen 38, número 1, año 2009

El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# El inicio de la vida de un nuevo ser humano desde la perspectiva científica biológica<sup>1</sup>

Manuel J. Santos Alcántara

Profesor Asociado

Departamento de Biología Celular y Molecular y Pediatría

Facultades de Ciencias Biológicas y Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Patricio Venturá-Juncá del Tobar

Profesor Titular

Centro de Bioética

Departamento de Pediatría Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

## Resumen

El tema de cuándo comienza la vida de un nuevo ser humano es de enorme trascendencia, puesto que tiene impacto en las decisiones que tomemos sobre el respeto a los seres humanos en desarrollo, particularmente lo relativo a los embriones humanos. En este artículo se mencionan algunas de las evidencias científicas biológicas más significativas que sustentan que, indudablemente, la vida comienza en el momento de la fecundación.

**palabras clave:** inicio vida humana; embriones; fecundación.

## THE BEGINING OF HUMAN LIFE FROM THE BIOLOGICAL PERSPECTIVE

The issue of when human life begins is a very important subject since it has a significant impact on the decisions that we have to take in relation to human beings in development, particularly human embryos. In this article we mention some of the more relevant biological evidence supporting the idea that human life begins unquestionably from fertilization.

**Key words:** beginning of human life; embryos; fertilization.

El inicio de la vida de un nuevo ser humano (lo que sería para un biólogo un nuevo organismo humano, que posee un funcionamiento unitario, integrado y coordinado) es de una gran importancia y trascendencia, ya que ello tiene impacto en las decisiones que tomemos sobre el respeto a los seres humanos en desarrollo,

particularmente en lo relativo a la intervención sobre embriones humanos, lo que era insospechado hasta hace muy poco. Por ejemplo, los avances biomédicos relacionados con la fertilización in vitro, el diagnóstico prenatal, la ingeniería genética, la clonación humana, el uso de las células madre embrionarias y la anticoncepción de emergencia, son procedimientos que motivan una reflexión acerca de si respetan la dignidad de estos seres humanos en desarrollo.

Para un debate lúcido es necesario plantearse y responder preguntas tales como: ¿Cuándo se inicia la vida humana? ¿Es todo “ser humano” una persona humana? ¿Es todo “individuo” y/o “persona” humana digna de respeto? Estas preguntas involucran aspectos científicos, antropológicos y éticos. A continuación abordaremos la perspectiva científica biológica, que sustenta que la vida comienza en el momento de la fecundación.

## **1. organización biológica de los seres humanos**

Los seres humanos estamos formados por trillones de células, que constituyen los distintos órganos y tejidos. Cada célula posee un núcleo y un citoplasma. Todas las células de un ser humano adulto provienen de una única célula original que se denomina cigoto y que es el resultado de la fecundación de un óvulo por un espermatozoide. Los científicos básicos definen claramente cuándo se inicia la vida de un ser humano. W. J. Larson, Profesor de Biología Celular, Neurobiología y Anatomía de la Universidad de Cincinnati, escribe: “En este texto comenzaremos la descripción del desarrollo humano con la formación y diferenciación de los gametos femenino y masculino, los cuales se unirán en la fertilización para iniciar el desarrollo embriológico de un nuevo individuo” (*Human Embriology*; pág. 1: Churchill Livingstone, Inc 1997). B Carlson, Profesor y Jefe del departamento de Anatomía y Biología Celular de la Universidad de Michigan, afirma: “El embarazo humano comienza con la fusión de un huevo y un espermatozoide” (*Human Embriology and Developmental Biology* pag 2. Mosby Year Book Inc. 1998), y T.W. Sadler, Profesor de Biología Celular y Anatomía de la Universidad de Carolina del Norte, afirma: “El desarrollo de un individuo comienza con la fecundación, fenómeno por el cual un espermatozoide del varón y el ovocito de la mujer se unen para dar origen a un nuevo organismo, el cigoto” (*Langman’s Medical Embriology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2000). Éstas son las últimas ediciones de los libros más prestigiados de Embriología. La intuición de la sabiduría popular está acompañada por la opinión de distinguidos biólogos. En la fecundación se constituye el genoma del nuevo individuo que dirigirá la orquesta del desarrollo embrionario con la cual se inicia el desarrollo de un nuevo organismo humano. Como afirma uno de los

libros más prestigiosos de Biología Molecular actual: “Todo ser humano comienza como un cigoto el cual, alberga todas las instrucciones necesarias para construir el cuerpo humano conteniendo alrededor de 100 trillones de células, una hazaña asombrosa” (Lodish H., Berk A. et al. *Molecular Cell Biology*. W.H. Freeman & Company 6th ed., 2008).

### ***1.1. Genoma humano y Epigenética en el desarrollo humano***

El contenido del material genético de cada célula humana se denomina genoma. Químicamente, el material genético corresponde a ADN (ácido desoxirribonucleico), que es una molécula simple y de aspecto semejante a una escalera doblada en forma de hélice. Los “largueros” de la escalera están formados por moléculas de azúcar unidas a moléculas de fosfato, y los “peldaños” están formados por moléculas denominadas bases nitrogenadas (o “letras”). Existen 4 bases nitrogenadas en el ADN: A (adenina); G (guanosa); T (timina) y C (citosina). Siempre A se une con T y G con C y por tanto existen sólo dos tipos de peldaños: A-T y G-C. El ADN es una molécula extraordinariamente simple y, sin embargo, contiene toda la información genética de un organismo. Esta información genética reside en la ordenación particular (o “secuencia”) de estas 4 letras en el ADN. Los genes corresponden a segmentos discretos de ADN, que poseen información para sintetizar un producto (especialmente proteínas). El genoma humano contiene al genoma nuclear y al mitocondrial. El genoma nuclear está distribuido en los 46 cromosomas humanos y posee alrededor de 25.000 genes y 3.2 billones de “letras”. El Proyecto del Genoma Humano (PGH) acaba de entregar información acerca de la secuencia de todo el genoma nuclear y de más de la mitad de los genes (<http://www.ornl.gov/hgmis/home.html>). El genoma mitocondrial, que se encuentra en el citoplasma en el interior de las mitocondrias (fábricas energéticas) es mucho más pequeño (37 genes y 16.600 “letras”) y es transmitido sólo por las madres (herencia materna). Las características biológicas normales y patológicas observables de un ser humano están determinadas, por una parte, por los genes presentes en el genoma nuclear y mitocondrial recibidos de ambos padres y, por otra, por el ambiente en el cual se desarrolla<sup>2</sup>.

### ***1.2. Reduccionismo y determinismo genético***

Con todo el revuelo que ha provocado el conocimiento PGH, existe el peligro de considerar que todas las características biológicas de un ser humano radican en sus genes (reduccionismo genético) y que ellos determinan tales características (determinismo genético). Sin embargo, conviene señalar que los genes necesitan interactuar entre sí y con el

ambiente para desarrollar su potencialidad. El caso de los genes que determinan el grupo sanguíneo ABO (localizados en el cromosoma 9) representa un buen ejemplo de esta situación. Las personas que presentan el grupo sanguíneo A poseen el gen IA, que tiene un efecto fenotípico dominante. Sin embargo existen personas que a pesar de poseer el gen dominante IA no presentan el grupo sanguíneo A. Ello puede ser debido a que estas personas poseen otro gen, llamado H (localizado en otro sitio del genoma), que al interactuar con el gen IA a nivel de la ruta metabólica específica, impide que aquél ejerza su efecto (resultando en un fenotipo distinto, en este caso grupo sanguíneo O). Esta situación denominada interacción génica epistática, demuestra que no basta con poseer un determinado gen para que éste necesariamente se exprese en el fenotipo. Por otra parte, existen condiciones ambientales que inciden en que un determinado gen se exprese o no. Por ejemplo, la focomelia (ausencia de extremidades) que puede ser producto de “genes de focomelia”, también puede producirse por causas ambientales (en individuos que no poseen los “genes de focomelia”, tal como ocurre en hijos de madres que ingieren talidomida durante el embarazo y que remeda el efecto de genes de focomelia). Estos ejemplos muestran la importancia de la llamada Ecuación fundamental de la

Genética: GENOTIPO + AMBIENTE → FENOTIPO: Es decir, todo fenotipo es el resultado de un genotipo que se expresa en un determinado ambiente y de las interacciones entre ellos. En otras palabras, no basta el genoma para producir las características biológicas normales y patológicas de los seres humanos.

### ***1.3. Epigenética y Epigenoma***

Durante el desarrollo embrionario se produce una activación y un silenciamiento de distintos genes específicos en determinadas etapas embrionarias. Por ejemplo, en estados específicos del desarrollo embrionario se silencian ciertos genes en determinadas células y otros genes se activan. Ello se logra mediante mecanismos moleculares que NO alteran la secuencia de los genes involucrados y estos cambios en la expresión de los genes (en este caso silenciamiento) se van heredando a través de las divisiones celulares. Dado que no se trata de una mutación, es decir, un cambio que afecte la secuencia de los genes-*mutaciones*, entonces éste puede ser reversible. A estos cambios hereditarios que no involucran la secuencia del ADN se los denomina cambios epigenéticos o epimutaciones.

El término de epigenética fue acuñado por Waddington en 1939, quien la definió como “el estudio de todos los eventos que llevan al desenvolvimiento del programa genético del desarrollo”<sup>3</sup>.

En la actualidad, se define molecularmente como aquella información heredable a través de las divisiones celulares que NO involucra a la secuencia del ADN misma. Y se acuñó el término **Epigenoma** para referirse al genoma con los cambios moleculares que modifican la expresión de los genes<sup>4</sup>. Los mecanismos moleculares que involucran el silenciamiento de genes por vía epigenética más estudiados son: metilación del ADN (metilación de la base Citosina, que afecta la expresión de los genes); modificación química de histonas (proteínas que enrollan el ADN y que pueden adquirir diversos grupos químicos, cambiar su conformación produciendo mayor o menor grado de compactación del ADN cambiando la expresión génica de los genes), y silenciamiento por RNA no codificantes (ncRNA), tales como el RNAi (de interferencia) cuya presencia de RNA inhibitorio puede destruir los RNAs y producir la ausencia de la proteína respectiva. Recientemente se han descrito unos nuevos mecanismos moleculares epigenéticos, tales como: feedback positivo (en que en una célula que no produce una determinada proteína se activa un sistema para comenzar su producción y éste se mantiene exacerbado en el tiempo), y la agregación proteica (en que cambios conformacionales de las proteínas las hacen agregarse entre ellas y esta condición se hereda de generación celular a las nuevas generaciones)<sup>5</sup>.

## 2. Fecundación

La fecundación de un óvulo materno por un espermatozoide paterno ocurre dentro de la Trompa de Fallopio y forma el cigoto que corresponde al primer estado del desarrollo de un nuevo ser humano. El núcleo del óvulo contiene los 23 cromosomas maternos y el del espermatozoide los 23 cromosomas paternos. Ambos sets cromosómicos poseen cambios epigenéticos (esencialmente grados de metilación diferentes). Estos cambios epigenéticos son denominados impronta genética, y son complementarios y requeridos para generar biológicamente a los seres humanos. Las mitocondrias maternas contribuyen con su genoma a constituir el genoma del cigoto. Este cigoto por divisiones sucesivas y diferenciación formará cada una de las células presentes en el embrión, feto, recién nacido, niño y adulto.

El cigoto es diferente a cualquier otra célula del organismo humano. Para el biólogo no hay duda que el cigoto tiene una estructura genética nueva, distinta a la del óvulo y del espermatozoide, distinta a la de los padres. Con ella se inicia la primera etapa del desarrollo de un nuevo organismo humano. Es un desarrollo continuo y previsible que llegará

hasta la formación completa del organismo. Este desarrollo es dirigido ya en sus inicios desde el interior del cigoto. No es controlado desde afuera por la madre sino que está determinado desde sus inicios por el nuevo código genético inscrito en el cigoto desde el momento de la fecundación y activo desde los primeros momentos. Se trata de un nuevo código genético diferente al del padre y de la madre, es decir, una combinación genética con un programa cualitativamente nuevo de instrucciones. Es un nuevo genoma cuya estructura fundamental se mantendrá a lo largo de todo el desarrollo, que identifica al embrión unicelular como biológicamente humano y especifica su individualidad<sup>6</sup>.

### ***2.1. Eventos tempranos de la fecundación***

La Biología Celular, la Embriología y la Genética actuales nos informan que luego de fusionarse las membranas del espermatozoide con la del óvulo comienza una serie de eventos biológicos que desencadenan el desarrollo embrionario y que empieza con una serie de interacciones entre el óvulo y el espermatozoide, que ingresa al citoplasma materno<sup>7,8,9,10</sup>. Entre estas interacciones conviene señalar a las aportadas por el proteoma (conjunto de proteínas celulares) materno y su efecto sobre las estructuras derivadas del espermatozoide. Cabe mencionar que en la fecundación ingresa el espermatozoide completamente, es decir, cabeza (conteniendo pronúcleo y centriolo), segmento intermedio (conteniendo las mitocondrias paternas) y cola (conteniendo el flagelo). Las mitocondrias paternas son destruidas en el citoplasma del cigoto, de allí que todas las mitocondrias humanas (y el genoma mitocondrial) sean de origen materno<sup>10, 11</sup>.

Entre los primeros hechos bioquímicos relacionados temporalmente con la fecundación destacan: un gran flujo de iones hacia el óvulo (especialmente de  $\text{Ca}^{+2}$ )<sup>12</sup>, cambios en la carga eléctrica de la membrana del óvulo, cambios morfológicos del núcleo paterno (desintegración de la envoltura nuclear, decondensación de la cromatina), el intercambio de proteínas presentes en el ADN del núcleo paterno (protaminas) por histonas presentes en el citoplasma del óvulo, la síntesis de ADN en cada pronúcleo materno y paterno por separado (sin ocurrencia de singamia)<sup>8,9,10</sup>. Luego de la fecundación y durante la fase de “transición maternacigótica” (MZT)<sup>13</sup> se degradan los transcritos maternos (ARNm) para dar paso a la transcripción del genoma del embrión, el que ya puede comenzar a expresarse a tan sólo pocas horas de la fecundación<sup>14,15,16</sup>. La activación del genoma del cigoto (embrión) es consecuencia de la reprogramación del patrón de expresión de los genes en el cigoto, es decir, generación de cambios en el estado epigenético a nivel de metilación del ADN y de

modificaciones químicas de las histonas<sup>17,18</sup>. Todas estas evidencias científicas confirman que en el momento de la fecundación se inicia el funcionamiento de un nuevo organismo humano.

Posteriormente, alrededor de 30 horas post fecundación, ocurre la primera división del cigoto que genera las dos primeras células que se denominan blastómeros, cada una con 46 cromosomas. Cada blastómero tiene la capacidad de reprogramarse y originar un ser humano completo, si es separado del embrión ya sea artificialmente in vitro o espontáneamente como ocurre en el caso de gemelos idénticos (o mellizos monocigóticos). Es decir, se trata de células totipotenciales. Sin embargo, se ha demostrado que estas células totipotenciales tienen ya un cierto destino. La Dra. Magdalena Zernicka-Goetz y el Dr. Richard Gardner han empezado a cambiar la percepción de que el desarrollo de mamíferos es completamente regulado y demuestran que el plan básico del embrión se empieza a establecer desde la fecundación y que, por lo tanto, el destino del embrión mamífero queda establecido desde el primer momento del desarrollo<sup>19</sup>. Esto ha puesto una pregunta sobre la inocuidad del diagnóstico genético preimplantacional en que se retira un blastómero. Luego, cada blastómero se divide mitóticamente de dos en dos. En el estado de 4 u 8 células el genoma del embrión comienza a expresarse más masivamente, es decir, se configura un epigenoma –un genoma con una serie de cambios en el patrón de expresión y que se hereda a lo largo de las divisiones embrionarias<sup>18</sup>. Al cabo de 3 días el embrión está lleno de células (blastómeros) y semeja una mora (mórula). Desde el estado de 2 blastómeros hasta mórula, actualmente es posible realizar diagnóstico genético preimplantacional de los embriones humanos obtenidos por fertilización in vitro. Para ello se realiza una biopsia de blastómeros, es decir, obtención de un blastómero, para obtener su ADN y realizar diagnósticos genéticos moleculares y seleccionar los embriones que se implantarán. Al cuarto-quinto día el embrión crece y se produce una cavidad generando un blastocisto. En el blastocisto aparecen territorios celulares comprometidos con funciones específicas. La masa celular interna del blastocisto posee las células troncales pluripotenciales (“stem”), que son las encargadas de producir cada una de las células de los diferentes tejidos propios del embrión humano. Al 7° día post fecundación el embrión llega al útero donde se implanta (anida) y comienza la producción de hormonas que, detectadas en tests de laboratorio, permiten identificar clínicamente la presencia de embarazo. En ello se sustenta la definición de embarazo según la Organización Mundial de la Salud. Es importante destacar que la mujer ha estado embarazada sin saberlo con un embrión en desarrollo durante 7 días. Durante estos 7 días se produce un intercambio de señales entre el embrión y su madre. Éstas modulan el

desarrollo del embrión y preparan el endometrio para la implantación. Es el primer diálogo (biológico) entre la madre y su hijo<sup>20</sup>.

Posteriormente el embrión al estado de blastocisto continúa su desarrollo y alrededor de los días 14-16 se produce la gastrulación, que originará los diferentes órganos del feto. Es interesante notar que hasta el día 16 es posible que el embrión se divida y genere siamesas<sup>21</sup>. Otro hito embriológico importante es la aparición del surco neural, considerado el primer indicio del futuro sistema nervioso central en el día 14.

Pese a que las ciencias biológicas han demostrado indiscutiblemente que el desarrollo de un nuevo ser humano comienza con la fecundación, varios países han cuestionado que la vida del embrión antes de la implantación sea la de un nuevo ser humano o si sería o no merecedor de respeto en estas condiciones<sup>6</sup>. Otros países han ido más allá e incluso afirman que el respeto a un ser humano está condicionado a su estado de desarrollo o a su capacidad de expresar sus potencialidades completamente. Por ejemplo, legalmente en Inglaterra y en varios países de la Comunidad Económica Europea se llegó a un consenso de que la condición humana del embrión se adquiere a los 14 días de desarrollo, puesto que en este día comienza a manifestarse el sistema nervioso del embrión y coincide con el fenómeno embrionario de gastrulación que pudiera generar siamesas. Por ello, en estos países europeos, el embrión humano sólo es sujeto que merece respeto desde el día 14. Antes de ese día el embrión es un “objeto” o “cosa” (llamada “preembrión”) y por lo tanto susceptible de manipulación. Ello sustenta la clonación terapéutica<sup>22</sup> que se aprobó en Inglaterra. En este procedimiento se puede abrir los embriones en estado de blastocisto para extraerles las células “stem”, para hacer que se diferencien en el laboratorio a las células que se requiera (por ejemplo neuronas, cardiocitos). Este procedimiento sería ideal para reemplazar células muertas de personas afectadas por diversas enfermedades tales como el mal de Alzheimer, infartos cardíacos, etc. Desde el punto de vista ético nada justifica matar un ser humano en desarrollo (en estado de blastocisto) para realizar clonación terapéutica. Recientemente los médicos que favorecen este tipo de clonación han sugerido utilizar los embriones huérfanos (o supernumerarios), que quedan como embriones sobrantes de las técnicas de fertilización *in vitro* y que muchos de ellos terminarán eliminados en la basura, porque nadie los reclama. Nuevamente tampoco es justificable utilizar estos seres humanos que se encuentran desprotegidos, por loable que sea el fin. También se ha logrado técnicamente generar embriones humanos clonados con el fin de obtener sus células troncales<sup>23</sup>. Y finalmente, se ha ideado una serie de procedimientos biotecnológicos para obtener células troncales

embrionarias humanas sin generar embriones directamente<sup>24</sup>. Es importante destacar que en la actualidad se ha logrado obtener células embrionarias pluripotenciales humanas a partir de células diferenciadas adultas tales como fibroblastos de piel humana<sup>25</sup>, lo que ha sido posible gracias a los alcances de los conocimientos obtenidos a la fecha acerca de los cambios epigenéticos durante la reprogramación genética que ocurre durante el desarrollo embrionario y la diferenciación celular. Por tanto, esta tecnología muestra que no es necesaria la destrucción de embriones humanos para obtener células troncales embrionarias. Por último, conviene señalar que es también posible utilizar células troncales adultas para intentar hacer medicina regenerativa<sup>26</sup>.

### **Aspectos legales en Chile**

El 22 de septiembre de 2006 se promulgó la ley 20.120, que legisla sobre “la investigación científica en seres humanos, su genoma y prohíbe la clonación”. La clonación humana con fines reproductivos ha recibido unánime rechazo, sin embargo la clonación humana con fines terapéuticos ha motivado una considerable discusión. Finalmente la ley prohíbe la clonación humana cualquiera sea el fin perseguido, prohíbe la utilización de células troncales embrionarias humanas, dado que el Parlamento chileno optó por la alternativa de proteger la vida de los seres humanos desde el momento de la concepción.

### **Iglesia Católica y el embrión humano**

Conviene aquí recordar el *criterio ético fundamental* expresado en la Instrucción *Donum vitae* para valorar las cuestiones morales en relación a las intervenciones sobre el embrión humano: “El fruto de la generación humana desde el primer momento de su existencia, es decir, desde la constitución del cigoto, exige el respeto incondicionado, que es moralmente debido al ser humano en su totalidad corporal y espiritual. El ser humano debe ser respetado y tratado como persona desde el instante de su concepción y, por eso, a partir de ese mismo momento se le deben reconocer los derechos de la persona, principalmente el derecho inviolable de todo ser humano inocente a la vida”.

A cada ser humano, desde la concepción hasta la muerte natural, se le debe reconocer la dignidad de persona. Este principio fundamental, que expresa *un gran “sí” a la vida humana*, debe ocupar un lugar central en la reflexión ética sobre la investigación biomédica, que reviste una importancia siempre mayor en el mundo de hoy.

Conviene señalar que la Congregación para la Doctrina de la Fe, a través de la “Instrucción N° 37, *Dignitas Personae* sobre Algunas Cuestiones Bioéticas”, con fecha diciembre 8, 2008, enfatiza nuevamente el respeto frente al embrión y que los seres humanos jamás podrán considerarse medios, ya que son fines en sí mismos.

Benedicto XVI expresa en profundidad la perspectiva cristiana que aporta la Revelación: “El amor de Dios no hace diferencia entre el recién concebido, aún en el seno de su madre, y el niño o el joven o el hombre maduro o el anciano. No hace diferencia, porque en cada uno de ellos ve la huella de su imagen y semejanza (cf. *Gn* 1, 26). No hace diferencia, porque en todos ve reflejado el rostro de su Hijo unigénito, en quien “nos ha elegido antes de la creación del mundo (...), eligiéndonos de antemano para ser sus hijos adoptivos (...), según el beneplácito de su voluntad” (*Ef* 1, 4-6).” (Alocución a la Pontificia Academia para la Vida, 26 de febrero de 2006).

### **Consideraciones finales**

No cabe duda que el embrión se anida en el día 7° y manifiesta su sistema nervioso en el día 14° y no se puede dividir en dos siamesas más allá del día 16°, como consecuencia de una secuencia ordenada y sucesiva de hechos biológicos que se iniciaron en el momento de la fecundación. Por ello, estos límites son arbitrarios. Y con esto se ha justificado el aborto en las primeras semanas de embarazo. Todas estas decisiones tienen un factor común: la vida del ser humano es valorada en forma condicional. Se trata de un cambio cultural de proporciones. Es lo que SS Juan Pablo II ha llamado la cultura de la muerte en contraposición a la cultura de la vida. Para los cristianos la vida es un continuo, por lo que si la vida de un ser humano comienza en el momento de la fecundación, entonces ella comienza integralmente, con sus componentes biológico y espiritual.

### **Citas**

<sup>1</sup> Este artículo corresponde a una actualización de uno anterior de Santos M.J. Un ser humano, desde la fecundación, publicado en Revista Universitaria n.º 72, pág. 17-19, 2001.

<sup>2</sup> Santos M.J. Manipulación genética de seres humanos. *Ars Medica* n.º 13: 91-102, 2006.

<sup>3</sup> Waddington H. Development as an epigenetic process En: An introduction to modern genetics. Allen and Unwin: London, 1939.

<sup>4</sup> Bedregal P., Shand B., Santos M.J. & Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Rev. Méd. Chile, en prensa.

<sup>5</sup> Alberts B. et al. (2008) Molecular Biology of the Cell. Garland Pub. Inc., 5d. Ed.

<sup>6</sup> Burgess J. Could a zygote be a human being? Bioethics. Nov 28, 2008.

<sup>7</sup> Barros C., Crosby J.A., Moreno R.D. Early steps of sperm-egg interactions during mammalian fertilization. Cell Biol Int. 1996; 20(1):33-39.

<sup>8</sup> Plachot M. Fertilization. Hum. Reprod. 2000; 15(Suppl. 4), 19-30.

<sup>9</sup> Evans J.P., Florman H.M. The state of the union: the cell biology of fertilization. Nat Cell Biol. 2002; 4 Suppl: s57- 63.

<sup>10</sup> Sutovsky P. Sperm-egg adhesion and fusion in mammals. Expert Rev. Molec. Med. 2009; 11(e11):1-12.

<sup>11</sup> Pearson H. et al. Your destiny, from day one. Nature. 2002; 418:14-15.

<sup>12</sup> Whitaker M. Calcium at fertilization and in early development. Physiol Rev 2006; 86(1):25-88.

<sup>13</sup> Schultz R.M. Regulation of zygotic gene activation in the mouse. BioEssays 1993; 15, 531-538.

<sup>14</sup> Ao A., Erickson R.P., Winston R.M., Handyside A.H. Transcription of paternal Y-linked genes in the human zygote as early as the pronucleate stage. Zygote 1994; 2(4):281-287.

<sup>15</sup> Fiddler M., Abdel-Rahman B., Rappolee D.A., Pergament E. Expression of SRY transcripts in preimplantation human embryos. Am J Med Genet. 1995; 55(1):80-84.

<sup>16</sup> Daniels R., Lowell S., Bolton V., Monk M. Transcription of tissue-specific genes in human preimplantation embryos. Human Reprod 1997; 12(10):2251-2256.

<sup>17</sup> Feil R. Epigenetic asymmetry in the zygote and mammalian development. Int J Dev Biol 2009; 53:191-201.

<sup>18</sup> Ikegami K., Ohgane J., Tanaka S., Yagi S., Shiota K. Interplay between DNA methylation, histone modification and chromatin remodelling in stem cells and during development. *Int J Dev Biol* 2009; 53:203-214.

<sup>19</sup> Zernicka-Goetz M. Cleavage pattern and emerging asymmetry of the mouse embryo. *Nat Rev Mol Cell Biology* 6, 919-928. (2005).

<sup>20</sup> Herrler A., Von Rango U., Beier H.M. Embryo-maternal signalling: how the embryo startstalking to its mother to accomplish implantation. *Reprod Biomed Online*. 2003; 6(2):244-256.

<sup>21</sup> Smith B., Brogaard B. Sixteen days. *J Med Philos* 2003; 28:45-78.

<sup>22</sup> Santos M.J. Capítulo 26: Clonación Humana en Selección de temas en Ginecoobstetricia (Guzmán, E. Rodríguez N., Ruiz M., Eds.); 1ª edición. Ed. Publiimpacto (Santiago, Chile). 2005. pág. 473-482.

<sup>23</sup> Hwang W.S. et al. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science* 2004; 303(5664):1669-1674.

<sup>24</sup> Ventura-Juncá P., Santos M.J., Larraín J. Proposals for Embryonic Stem Cell Production without Destroying Human Embryos: Scientific and Bioethical Challenges. *Acta Bioethica* in press 2009.

<sup>25</sup> Mali P., Ye Z., Hommond H. et al. Improved efficiency and pace of generating induced pluripotent stem cells from human adult and fetal fibroblasts. *Stem Cells* 2008; 26:1998-2005.

<sup>26</sup> Snykers S., De Kock J., Rogiers V., Vanhaecke T. In Vitro Differentiation of Embryonic and Adult Stem Cells into Hepatocytes: State of the Art. *Stem Cells* 2009; 27:577-605.