

EPIGENÉTICA, CONCEPTUALIZACIÓN Y ALCANCE EPISTEMICO

Fabián A. Quintero

Instituto de Genética Veterinaria "Ingeniero Fernando Noel Dulout" (IGEVET). Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata-CCT. La Plata. CONICET. Argentina. Cátedra de Antropología Biológica IV. Facultad de Ciencias Naturales y Museo. Universidad Nacional de La Plata. La Plata. Argentina

PALABRAS CLAVE epigenética; adaptación fisiológica; adaptación darwiniana

RESUMEN La epigenética, concepción frecuentemente atribuida a Conrad Waddington (1905-1975), ha estado estrechamente relacionada a una lucha en el campo intelectual por más de dos mil años. Postulada por Aristóteles bajo la denominación de epigénesis, en oposición a la concepción biológica preformacionista de Demócrito, ha ido variando en sus contenidos y alcances en consonancia con el desarrollo del conocimiento científico. En la actualidad la epigenética se presenta en la literatura científica como un concepto con rasgos polisémicos y escasa integración conceptual. Sin embargo, la gran amplitud de

fenómenos biológicos que abarca y la magnitud de la producción científica involucrada, hacen necesario un nuevo acercamiento que integre ecología, evolución y desarrollo (eco-evo-devo). Se propone en este sentido conceptualizar la epigenética desde una perspectiva adaptativa, que implica la inclusión de mecanismos epigenéticos transgeneracionales o darwinianos, dependiendo del nivel de integración que se analice. Esto permitiría integrar conceptos y resolver contradicciones en áreas de la biología funcional y evolutiva. *Rev Arg Antrop Biol* 13(1):97-103, 2011.

KEY WORDS epigenetics; physiological adaptation; darwinian adaptation

ABSTRACT The epigenetic concept, frequently attributed to Conrad Waddington (1905-1975), has been closely related to a fight in the intellectual field for more than two thousand years. Postulated by Aristotle under the name of epigenesis, as opposed to the biological preformationists conception of Democritus, it has varied in content and scope in accordance with the development of scientific knowledge. Today, epigenetics is presented in the literature as a polisemic concept with low conceptual integration. However, the wide range of biological phenomena cove-

red and the extent of scientific production involved demand a new integrated approach to ecology, evolution and development (eco-evo-devo). In this sense, it is proposed to conceptualize epigenetics from an adaptive epigenetic perspective, which involves the inclusion of transgenerational epigenetic or Darwinian mechanisms, depending on the level of integration to be analyzed. This would allow to integrate concepts and solve contradictions in areas of functional and evolutionary biology. *Rev Arg Antrop Biol* 13(1):97-103, 2011.

Epigénesis y epigenética

La epigenética es un campo disciplinar relativamente reciente de la biología que en la última década, ha adquirido una notable relevancia. Sin embargo su idea de base es muy antigua. Fue propuesta por Aristóteles bajo la denominación de epigénesis, en oposición a la concepción biológica preformacionista de Demócrito (Rieppel, 1986). Durante mucho tiempo el término epigénesis estuvo estrechamente relacionado con una lucha en el campo intelectual entre quienes postulaban que el desarrollo biológico no era más que el crecimiento de un organismo que estaba ya preformado y quienes creían que un nuevo or-

ganismo se podía desarrollar partiendo de una porción de material viviente amorfo, mediante un proceso de diferenciación de sus partes (Rieppel, 1985).

Siglos después, en la obra "Exercitationes de Generatione Animalium" (1651), William Harvey, refiriéndose a la generación de animales ovíparos y vivíparos, postuló que en el proceso embriológico las diferentes partes de los animales superiores se formaban consec-

Correspondencia a: Fabián A. Quintero. Instituto de Genética Veterinaria "Ingeniero Fernando Noel Dulout" (IGEVET). Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Calle 60 y 119. 1900 La Plata. Argentina. E-mail: fquintero@fcnym.unlp.edu.ar

Recibido 24 Octubre 2010; aceptado 07 Abril 2011

tivamente mediante un proceso que denominó “epigénesis”, rescatando el término aristotélico. Posteriormente, Kaspar Friedrich Wolff, en su obra “Theoria Generationis” (1759), recupera la teoría de la epigénesis defendida por Aristóteles y William Harvey, postulando que los órganos de un ser viviente no estaban preformados en el óvulo y que el embrión se formaba a partir de un fluido homogéneo, una materia indiferenciada que iría adquiriendo forma gracias a una *vis essentialis*. En esta línea de pensamiento, hace casi siete décadas, Waddington adoptó el término epigenotipo para representar la complejidad subyacente en las interacciones entre los genes, los productos del gen y el ambiente, que llevan del genotipo al fenotipo. Propuso además el término epigenética para definir la disciplina que estudia los factores no genéticos que intervienen en la determinación de la ontogenia (Waddington, 1939, 1942).

Epigenética: estado actual

En los últimos 50 años, gracias al progreso tecnológico y la profundización en el conocimiento de los mecanismos moleculares asociados a la regulación de la expresión génica en eucariotas, el término epigenética presenta un cambio drástico de significado (Riggs et al., 1996). Producto de un cambio conceptual en la biología, el eje de debate ha sido alterado por la identificación del ADN como el portador primario de información genética. Consecuentemente el concepto epigenética es redefinido para distinguir entre los cambios heredables que no son producto de modificaciones en la secuencia de bases del ADN de aquéllos que sí lo son (Allis et al., 2007). Desde entonces se ha profundizado en el conocimiento de numerosos procesos biológicos. Sin embargo, los mecanismos epigenéticos que regulan el desarrollo de un organismo a partir de la relación entre su información genética y el ambiente distan de comprenderse.

Si bien la investigación en epigenética ha sido desarrollada en varias disciplinas y con diferentes objetivos, las principales áreas de

interés pueden agruparse en: 1) las patologías relacionadas a una expresión génica anómala asociada al desarrollo ontogenético, tales como el cáncer infantil, enfermedades degenerativas, síndrome metabólico, entre otras; 2) la variabilidad fenotípica producida durante el crecimiento y desarrollo normal en ambientes diferentes y 3) los patrones de herencia no genética o efectos epigenéticos transgeneracionales y sus modificaciones por efecto ambiental (Borrelli, et al., 2008; Neri et al., 2008; Youngson y Whitelaw, 2008; Chi et al., 2010).

Debido a que algunos autores definen la epigenética desde la dinámica citogenética del desarrollo y otros desde los patrones de herencia no genética, no existe unidad conceptual respecto de la disciplina. Se hace necesario entonces un nuevo acercamiento que integre perspectivas eco-evo-devo, asumiendo implicancias teóricas en biología evolutiva que podrían entenderse dentro de los mayores cambios en la biología contemporánea (Tauber, 2010).

La definición más utilizada de epigenética incluye una serie de mecanismos como metilación del ADN y fosforilación, acetilación y metilación de histonas que han llevado a la elaboración de términos como código epigenético o programa epigenético (Turner, 2000; Krause et al., 2009). A esto se suma, incrementando la complejidad, una serie de procesos de modificación en la sucesión de bases del ARN agrupados bajo la denominación de “editing”, como el de corte y empalme co-transcripcional (splicing) o inserción de nucleótidos entre otros, que modifican la expresión de la información genética (Gott y Emeson, 2000).

Sin embargo estas instancias constituyen las fases citológicas de la epigenética, que carecen de sentido si el genoma no logra interpretar las perturbaciones ambientales por mecanismos de transducción. Desde esta perspectiva ampliada, se han desarrollado nuevas líneas de investigación con el interés de comprender la complejidad del proceso epigenético (Gerling et al., 2003; Goldsmith et al., 2010).

Si bien estos procesos han sido postulados

desde hace décadas, las propuestas contemporáneas representan un sinnúmero de estrategias de integración conceptual entre el genotipo del individuo y la exposición a factores externos e internos como los procesos de transcripción, la interacción entre proteínas y su función en el contexto del organismo, el grupo completo de los actores moleculares que participan en un proceso biológico dado, las vías de regulación hormonal y la integración metabólica y neuroendocrina en el contexto cambiante del desarrollo ontogenético. Tal nivel de complejidad implica la existencia de numerosos problemas de integración de conocimientos disciplinares que merecen ser resueltos.

Epigenética y adaptación

Se ha postulado que los cambios alométricos en relación al tamaño, el crecimiento ontogenético y la plasticidad fenotípica representan tres rasgos fundamentales en el desarrollo de los organismos (Wu et al., 2003; Schoenau, 2006). Tales rasgos se encuentran adaptativamente asociados a las perturbaciones del entorno, posibilitando a los organismos mantener a lo largo de su desarrollo, una organización interna sostenida por sistemas de transducción y vías de señalamiento. De esta forma, en términos funcionales, las hormonas componen un vínculo complejo entre el genotipo y el ambiente, de tal manera que el sistema endocrino puede interpretar las fluctuaciones ambientales para producir un rango de fenotipos a partir del mismo genoma (Dufty et al., 2002). Es así que los cambios evolutivos en la regulación endocrina dan por resultado mecanismos especialmente importantes en la coordinación de las respuestas a las fluctuaciones del ambiente (Dufty et al., 2002; Zera et al., 2007).

Muchas de las respuestas ambientalmente inducidas y mediadas por la vía endocrina se presentan como mecanismos biológicos básicos. Se conoce desde hace décadas que en reptiles y anfibios existen sistemas de determinación del sexo dependiente de la temperatura, en contraste con aves y mamíferos que

presentan una determinación cromosómica del sexo (Wallace et al., 1999; Sarre et al., 2004). Estos mecanismos ambientalmente inducidos obedecen a la conversión de testosterona a estrona y 17 β -estradiol por acción de la enzima aromatasas (Pieau et al., 1999) de suma importancia biológica ya que regulan el crecimiento, el comportamiento dependiente del sexo y los patrones reproductivos. Representan además, una parte integral del proceso de inducción de diferencias sexuales permanentes en la función nerviosa central (MacLusky y Naftolin, 1981). De esta forma, un cambio en la temperatura ambiente puede provocar modificaciones epigenéticamente dirigidas durante el desarrollo con profundas implicancias biológicas.

Sin embargo, gran parte de las respuestas son vehiculizadas a través de complejos mecanismos biológicos. De esta forma, con la finalidad de integrar la complejidad implicada en la relación ambiente-fenotipo, se han elaborado términos para definir a las disciplinas “ómicas” como son la genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, citómica, metabolómica y nutrigenómica, que no hacen más que reproducir una enorme complejidad de enunciados con escasa integración conceptual (Gerling et al., 2003). La nutrigenómica por ejemplo, supone modificar relaciones mutuas entre genes y hábitos dietéticos, invocando la modificación del fenotipo por efecto ambiental (Simopoulos, 2010). Los principios de esta disciplina se basan en que los factores ambientales como la dieta, el estilo de vida, la exposición a tóxicos u otros factores mórbidos, condicionan modificaciones de novo que influyen el curso del desarrollo por modificación de los patrones de expresión genética a través de procesos de metilación del ADN o acetilación de las histonas (Feil, 2006; Rodenhiser y Mann, 2006; Attig et al., 2010). De esta forma, un concepto que para algunas disciplinas representa un enfoque a escala de la biología celular, constituye un campo de explicaciones e interrogantes en el desarrollo de enfermedades recientemente definidas, nuevas formas de interpretar los mecanismos involucrados en el crecimiento y desarrollo de los or-

ganismos y novedosos obstáculos epistemológicos (Goldberg et al., 2007; Dolinoy, 2008).

Herencia epigenética

El proceso epigenético no queda completamente circunscrito al desarrollo del individuo. Una serie de hallazgos recientes sugiere la existencia de modificaciones fenotípicas heredables por efecto epigenético. Se ha informado que tanto la conducta social como la dieta materna pueden modificar los patrones de expresión génica de la descendencia (Weaver et al., 2005; Champagne, 2008). En este sentido, se ha corroborado en modelos de experimentación animal que la conducta que la madre desarrolla durante la crianza de su descendencia, modifica el patrón de respuestas del eje adrenal de sucesivas generaciones (Francis y Meaney, 1999). Por su parte, Cooney et al. (2002) y posteriormente Cropley et al. (2006) informaron que la dieta con suplementación metilada en ratas gestantes puede tener una influencia persistente en las generaciones subsiguientes, independiente de cambios posteriores de la dieta. Cropley et al. (2006) informaron además que en los sujetos experimentales utilizados, estos cambios corrigieron deficiencias metabólicas, mejorando la salud y longevidad de la descendencia.

Estos hallazgos presentan al menos dos consecuencias de gran importancia biológica: 1) en el proceso epigenético se inducen modificaciones fenotípicas que pueden ser heredadas; 2) algunos de estos cambios heredados inducidos por el ambiente pueden beneficiar a las generaciones subsiguientes.

La teoría neodarwiniana otorga a la selección natural un papel altamente destacado y concibe al fenotipo como respuesta a un ambiente determinado. Sin embargo, ambos conceptos se encuentran escasamente dilucidados. Los cambios en donde interviene la selección natural son lentos y el costo en términos termodinámicos resulta elevado, esto es notoriamente evidente en organismos con baja tasa de reproducción y alta longevidad. Este problema ha sido postulado hace décadas bajo el deno-

minado “dilema de Haldane” (Haldane, 1957; Kimura, 1995; Woodruff et al., 2004). Por otro lado, el ambiente se presenta como un conjunto complejo y entrelazado de factores que deben ser definidos y coherentemente delimitados. De esta forma existen múltiples ambientes en diferentes niveles de integración jerárquica, por lo que la definición y delimitación del ambiente resulta indispensable. En mamíferos por ejemplo, los factores ambientales afectan el metabolismo materno el cual a su vez induce una adaptación fetal con consecuencias postnatales a largo plazo. Estas consecuencias implican cambios epigenéticos transgeneracionales (Thamotharan et al., 2007).

Recientemente se ha comenzado a resaltar la importancia del ambiente proporcionado por el efecto materno en el fenotipo de la descendencia, el cual resulta ser blanco de la selección natural (Bonduriansky y Day, 2009). Cuando este ambiente opera en forma compleja, abarcando distintos niveles de organización, los resultados en términos evolutivos pueden ser diferentes (Dufty et al., 2002). De esta forma comienzan a elaborarse nuevos argumentos que intentan explicar relaciones entre mecanismos epigenéticos y procesos de adaptación como una integración continua de desarrollo, ecología y evolución (Mattick y Mehler, 2008; Mullen y Maas, 2009). Es así que algunos modelos evolutivos proponen un proceso de adaptación epigenética transgeneracional que permite coordinar las experiencias ambientales maternas con la respuesta fenotípica y la adaptación de su descendencia (Wells, 2003; Bateson et al., 2004; Kuzawa y Pike, 2005; Kuzawa y Quinn, 2009).

Uno de los postulados más interesantes sostiene que la herencia epigenética afecta las estructuras hereditarias de las poblaciones y constituye un mecanismo para su evolución (Jablonka y Lamb, 2005; Bonduriansky y Day, 2009; Jablonka y Raz, 2009). Desde esta perspectiva se han establecido modelos para estimar la varianza epigenética heredable y su transmisibilidad en poblaciones con reproducción sexual y asexual. (Johannes et al., 2009; Tal et al., 2010).

CONCLUSIONES

El estado actual del conocimiento nos permite suponer que en la evolución ontogenética de los individuos existe una compleja interacción entre mecanismos de transducción y epigenéticos para dar respuestas a las fluctuaciones y perturbaciones del medio. En el proceso epigenético se inducen modificaciones fenotípicas que pueden ser heredadas y algunos de estos cambios resultan beneficiosos para las generaciones subsiguientes, pudiendo constituir un mecanismo evolutivo de relevancia. Finalmente se sugiere la existencia de solapamiento de mecanismos de interpretación y adecuación al medio por parte de los organismos, los cuales incluyen mecanismos epigenéticos transgeneracionales o darwinianos dependiendo del nivel de integración que se analice. En este contexto, los procesos de adaptación epigenética constituirían un intermedio entre los conceptos de adaptación fisiológica y de adaptación en términos darwinianos, con consecuencias transgeneracionales.

Desde esta perspectiva, un mecanismo adaptativo epigenético resolvería la extrema inversión termodinámica por selección natural asociada al cambio evolutivo. Poniéndolo en los términos de William Ganong (1901) la evolución seguirá adelante de acuerdo con el principio de la modificación adaptativa a lo largo de las líneas de menor resistencia. En este contexto la omnipresencia de la selección natural y el precio termodinámico que implica, la convierte en un postulado de escaso poder explicativo.

Cuestiones ulteriores

Varias décadas antes de que Waddington presentara la idea de epigenética, el biólogo austriaco Paul Kammerer fue conocido por sus experimentos con el sapo partero (*Alytes obstetricians*), mediante los cuales intentó demostrar la herencia de rasgos adquiridos y por los cuales fue acusado de fraude. Kammerer se suicidó el 23 de septiembre de 1926, en las afueras de Puchberg (Alemania).

Diversos autores han considerado que los experimentos de Kammerer eran probablemente auténticos (Koestler, 1971; Gould, 1972; Gliboff, 2005, 2006) por lo que se han intentado explicar los resultados de tales experiencias en el marco de la selección natural (Gould, 1972). A la luz del conocimiento actual en la temática, se ha propuesto que una nueva reedición del experimento de Kammerer constituiría un modelo crucial para avanzar en el conocimiento de la epigenética y sus implicaciones evolutivas (Vargas, 2009).

LITERATURA CITADA

- Allis CD, Jenuwein T, Reinberg D, Caparros ML. 2007. Epigenetics. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Attig L, Gabory A, Junien C. 2010. Nutritional developmental epigenomics: Immediate and long-lasting effects. *Proc Nutr Soc* 69:221-231.
- Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, Gluckman P, Godfrey K, Kirkwood T, Mirazón Lahr M, McNamara J, Metcalfe NB, Monaghan P, Spencer HG, Sultan SE. 2004. Developmental plasticity and human health. *Nature* 430:419-421.
- Bonduriansky R, Day T. 2009. Nongenetic inheritance and its evolutionary implications. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 40:103-125.
- Borrelli E, Nestler EJ, Allis CD, Sassone-Corsi P. 2008. Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. *Neuron* 26:961-974.
- Champagne FA. 2008. Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Front Neuroendocrinol* 29:386-397.
- Chi P, Allis CD, Wang GG. 2010. Covalent histone modifications-miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. *Nat Rev Cancer* 10:457-469.
- Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. 2002. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr* 132:2393S-2400S.
- Cropley JE, Suter CM, Beckman KB, Martin DI. 2006. Germ-line epigenetic modification of the murine *Avy* allele by nutritional supplementation. *Proc Natl Acad Sci* 103(46):17308-17312.
- Dolinoy CD. 2008. The agouti mouse model: an epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations on the fetal epigenome. *Nutr Rev* 66:7-11.
- Dufty AM, Clobert J, Moller AP. 2002. Hormones, developmental plasticity and adaptation. *Trends Ecol Evol* 17:190-196.
- Feil R. 2006. Environment and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res* 600:46-57.
- Francis DD, Meaney MJ. 1999. Maternal care and the development of stress responses. *Curr Opin Neurobiol* 9:128-134.
- Ganong WF. 1901. The cardinal principles of morphology. *Bot Gaz* 31:426-434.

- Gerling IC, Solomon SS, Bryer-Ash M. 2003. Genomes, transcriptomes, and proteomes: molecular medicine and its impact on medical practice. *Arch Intern Med* 163:190-198.
- Gliboff S. 2005. Protoplasmic soft wax in our hands: Paul Kammerer and the art of biological transformation. *Endeavour* 29:162-167.
- Gliboff S. 2006. The case of Paul Kammerer: evolution and experimentation in the early twentieth century. *J Hist Biol* 39:525-563.
- Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. 2007. Epigenetics: A landscape takes shape. *Cell* 128:635-638.
- Goldsmith P, Fenton H, Morris-Stiff G, Ahmad N, Fisher J, Prasad KR. 2010. Metabonomics: a useful tool for the future surgeon. *J Surg Res* 160:122-132.
- Gott JM, Emeson RB. 2000. Functions and mechanisms of RNA editing. *Annu Rev Genet* 34:499-531.
- Gould SJ. 1972. Zealous advocates. *Science* 176:623-625.
- Haldane JBS. 1957. The cost of natural selection. *J Genetics* 55:511-524.
- Harvey W. 1961. *Exercitationes de generatione animalium*. London: Pulleyn. (Disponibile en: <http://books.google.com.ar>).
- Jablonka E, Lamb MJ. 2005. Evolution in four dimensions: genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life. Cambridge: MA: MIT Press.
- Jablonka E, Raz G. 2009. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol* 84:131-176.
- Johannes F, Porcher E, Teixeira FK, Saliba-Colombani V, Simon M, Agier N, Bulski A, Albuissou J, Heredia F, Audigier P, Bouchez D, Dillmann C, Guerche P, Hospital F, Colot V. 2009. Assessing the impact of transgenerational epigenetic variation on complex traits. *PLoS Genet* 5:e1000530.
- Kimura M. 1995. Limitations of Darwinian selection in a finite population. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:2343-2344.
- Koestler A. 1971. *The case of the midwife toad*. London: Hutchinson.
- Krause B, Sobrevia L, Casanello P. 2009. Epigenetics: new concepts of old phenomena in vascular physiology. *Curr Vasc Pharmacol* 7:513-520.
- Kuzawa CW, Pike IL. 2005. Introduction. Fetal origins of developmental plasticity. *Am J Hum Biol* 17:1-4.
- Kuzawa CW, Quinn EA. 2009. Developmental origins of adult function and health: evolutionary hypotheses. *Annu Rev Anthropol* 38:131-147.
- MacLusky NJ, Naftolin F. 1981. Sexual differentiation of the central nervous system. *Science* 211:1294-1302.
- Mattick JS, Mehler MF. 2008. RNA editing, DNA recording and the evolution of human cognition. *Trends Neurosci* 31:227-233.
- Mullen WMGSP, Maas S. 2009. RNA editing: a driving force for adaptive evolution? *Bioessays* 31:1137-1145.
- Neri QV, Takeuchi T, Palermo GD. 2008. An update of assisted reproductive technologies results in the United States. *Ann NY Acad Sci* 1127:41-48.
- Pieau C, Dorizzi M, Richard-Mercier N. 1999. Temperature-dependent sex determination and gonadal differentiation in reptiles. *Cell Mol Life Sci* 55:887-900.
- Rieppel O. 1985. *Muster und prozess: komplementarität im biologischen denken*. Naturwissenschaften 72:337-342.
- Rieppel O. 1986. Atomism, epigenesis, preformation and pre-existence: a clarification of terms and consequences. *Biol J Linn Soc Lon* 28:331-341.
- Riggs AD, Martienssen RA, Russo YEA. 1996. Introduction. En: Russo VEA, Martienssen RA, Riggs AD, editores. *Epigenetic mechanisms of gene regulation*. Plainview, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Rodenhiser D, Mann M. 2006. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* 174:341-348.
- Sarre SD, Georges A, Quinn A. 2004. The ends of a continuum: genetic and temperature dependent sex determination in reptiles. *BioEssays* 26:639-645.
- Schoenau E. 2006. Bone mass increase in puberty: what makes it happen? *Horm Res* 65:2-10.
- Simopoulos AP. 2010. Nutrigenetics/Nutrigenomics. *Annu Rev Public Health* 31:53-68.
- Tal O, Kisdí E, Jablonka E. 2010. Epigenetic contribution to covariance between relatives. *Genetics* 184:1037-1050.
- Tauber AI. 2010. Reframing developmental biology and building evolutionary theory's new synthesis. *Perspect Biol Med* 53:257-270.
- Thamotharan M, Garg M, Oak S, Rogers LM, Pan G, Sangiorgi F, Lee PW, Devaskar SU. 2007. Transgenerational inheritance of the insulin-resistant phenotype in embryo-transferred intrauterine growth-restricted adult female rat offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:1270-1279.
- Turner BM. 2000. Histone acetylation and an epigenetic code. *BioEssays* 22:836-845.
- Vargas AO. 2009. Did Paul Kammerer discover epigenetic inheritance? A modern look at the controversial midwife toad experiments. *J Exp Zool (Mol Dev Evol)* 312B:667-678.
- Waddington CH. 1939. *An introduction to modern genetics*. New York: Macmillan.
- Waddington CH. 1942. The epigenotype. *Endeavour* 1:18-20.
- Wallace H, Badawy GMI, Wallace BMN. 1999. Amphibian sex determination and sex reversal. *Cell Mol Life Sci* 55:901-909.
- Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, Szyf M. 2005. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 25:11045-11054.
- Wells JC. 2003. The thrifty phenotype hypothesis: thrifty offspring or thrifty mother? *J Theor Biol* 221:143-161.
- Wolff KF. 1959. *Theoria generationis*. Doctoral Dissertation. Halae ad Salam (Halle an der Saale). Disponible en <http://books.google.com>.
- Woodruff RC, Thompson JN, Gu S. 2004. Premeiotic clusters of mutation and the cost of natural selection. *J Hered* 95:277-283.

EPIGENETICA. CONCEPTUALIZACION Y ALCANCE EPISTEMICO

- Wu R, Ma CX, Lou XY, Casella G. 2003. Molecular dissection of allometry, ontogeny and plasticity: A genomic view of developmental biology. *BioScience* 53:1041-1047.
- Youngson NA, Whitelaw E. 2008. Transgenerational epigenetic effects. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 9:233-257.
- Zera AJ, Harshman LG, Williams TD. 2007. Evolutionary endocrinology: the developing synthesis between endocrinology and evolutionary genetics. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 38:793-817.