

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

***Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida***

**Impacto de la edad paterna avanzada en el epigenoma
espermático: consecuencias en fertilidad masculina y salud
de la descendencia.**

Autor: Andrada Bercar Petreszelyem

Tutor: Alberto Pacheco Castro

Co-Tutor: David Sanz

Alcobendas, septiembre 2025

Índice

1. Lista de abreviaturas
2. Resumen.
3. Introducción.
 - 3.1 Introducción y contexto teórico.
 - 3.2 Bases de la epigenética.
 - 3.2.1 Metilación del ADN.
 - 3.2.2 Modificaciones de histonas.
 - 3.2.3 Presencia de ARN cortos no codificantes.
 - 3.3 Epigenética desde la primera diferenciación del linaje del tejido embrionario.
 - 3.4 Cambios epigenéticos en el envejecimiento reproductivo masculino.
 - 3.5 Transferencia transgeneracional.
 - 3.6 Justificación del trabajo.
4. Objetivos.
 - 4.1 Objetivo principal.
 - 4.2 Objetivos específicos.
5. Materiales y métodos.
6. Resultados.
 - 6.1 Calidad seminal y envejecimiento masculino.
 - 6.2 Fragmentación del ADN espermático (DFE).
 - 6.3 Longitud telomérica y envejecimiento germinal.
 - 6.4 Aneuploidías y errores meióticos.
 - 6.5 Alteraciones epigenéticas asociadas a la APA.
 - 4.6 Consecuencias potenciales en la descendencia.
 - 4.7 Transferencia transgeneracional e intergeneracional en APA.
 - 4.8 Cambios epigenéticos inducidos por la edad avanzada en la masa celular interna (ICM) y el trofotodermo (TE).
7. Discusión.
8. Conclusión.
9. Bibliografía.

1. Lista de abreviaturas

Abreviaciones	Descripción
aDMP	Posiciones metiladas diferencialmente con la edad
ADN	Ácido desoxirribonucleico
APA	Edad paterna avanzada
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
aVMP	Posiciones metiladas variables a la edad
DFE	Fragmentación del ácido desoxirribonucleico espermático
DNMT	Enzimas ácido desoxirribonucleico metiltransferasas
DNMT1	Ácido desoxirribonucleico metiltransferasa-1
DNMT3A	Ácido desoxirribonucleico metiltransferasa-3-alfa
DNMT3B	Ácido desoxirribonucleico metiltransferasa-3-beta
FSH	Hormona folículo estimulante
ICM	Masa celular interna
LDL	Longitud de los telómeros en leucocitos
miARN	Micro-ácido ribonucleico
Prm1	Protamina 1
Prm2	Protamina 2
ROS	Estrés oxidativo
Smcp	Proteína rica en cisteína asociada a las mitocondrias del espermatozoide
TE	Trofoblasto
TRA	Técnicas de reproducción asistida.

2. Resumen

La edad paterna habitualmente no se ha tenido en cuenta como factor determinante en la salud reproductiva y en la descendencia. Sin embargo, investigaciones recientes han revelado que el envejecimiento masculino puede tener un impacto significativo sobre su descendencia a nivel molecular, epigenético y/o genético. Se ha visto que la edad afecta a la calidad seminal, disminuyendo la probabilidad de embarazo. Estos cambios podrían estar relacionados con cambios hormonales o con factores ambientales.

Uno de los principales efectos del envejecimiento sobre la función espermática es el incremento en la fragmentación del ADN espermático, lo cual reduce la capacidad de reparación genética en espermatozoides maduros, aumentando el número de mutaciones de *novo* entre otras consecuencias en la descendencia. Por otro lado, el aumento de edad también está asociado a un mayor número de aneuploidías y errores epigenéticos que alteran la metilación del ADN, afectando a genes clave en la espermatogénesis. Estos cambios epigenéticos pueden ser heredados por su descendencia, lo cual eleva el riesgo de enfermedades como acondroplasia, trastornos neuropsiquiátricos, anomalías congénitas y ciertos tipos de cáncer. A pesar de estas evidencias, algunos estudios han sugerido efectos positivos asociados a la APA, como mayor esperanza de vida o menor prevalencia de asma en la descendencia.

Estos hallazgos aún son contradictorios y por ello es importante continuar investigando los mecanismos moleculares y epigenéticos implicados en el envejecimiento reproductivo masculino, llevando a cabo investigaciones más largas.

3. Introducción

3.1 Introducción y contexto teórico

En la actualidad, tener hijos a una edad avanzada se ha convertido en una práctica cada vez más habitual (Ashapkin et al., 2023). Esto principalmente se debe a diversos factores entre ellos, la estabilidad profesional y económica o el aplazamiento del matrimonio (Halvaei et al., 2020). Esta posposición de la paternidad ha dado lugar a que aproximadamente uno de cada diez niños sea concebido mediante técnicas de reproducción asistida (TRA) (Ashapkin et al., 2023).

Hasta el momento, la mayoría de las investigaciones se han centrado en las madres de edad avanzada (>35) y los problemas que esto podría tener tanto para su descendencia como para la propia mujer (Páliz et al., 2024). En mujeres de edad avanzada, la fertilidad se ve afectada por el descenso de la reserva ovárica y su funcionalidad, lo que finalmente conduce a la menopausia. En cambio, tradicionalmente se ha considerado que los hombres mantienen su capacidad reproductiva a lo largo de toda la vida (Ashapkin et al., 2023). Sin embargo, hoy en día se está comenzando también a tener en cuenta el posible impacto de la edad paterna avanzada (APA) en su descendencia. Como resultado, cada vez existe más evidencia científica que sugiere que la edad del padre en el momento de la concepción puede tener un impacto en la salud de su hijo, más allá de la fertilidad (Páliz et al., 2024). Sin embargo, uno de los problemas con el que se encuentra la mayoría de los estudios es la falta de unanimidad sobre la edad de corte para definir la APA. Hoy en día la edad más aceptada para la APA es mayor de 40 en el momento de la concepción (Papier et al., 2020).

Hasta ahora la APA, como se muestra en la **figura 1**, se asocia con diversos problemas de salud en la descendencia, incluyendo la displasia esquelética, morbilidad psiquiátrica y académica. En cuanto a la fertilidad, se ha observado que a pesar de que la concentración de espermatozoides no sufre grandes variaciones con la edad, sí afecta a la morfología y a la movilidad de estos negativamente (Kaltsas et al., 2023).

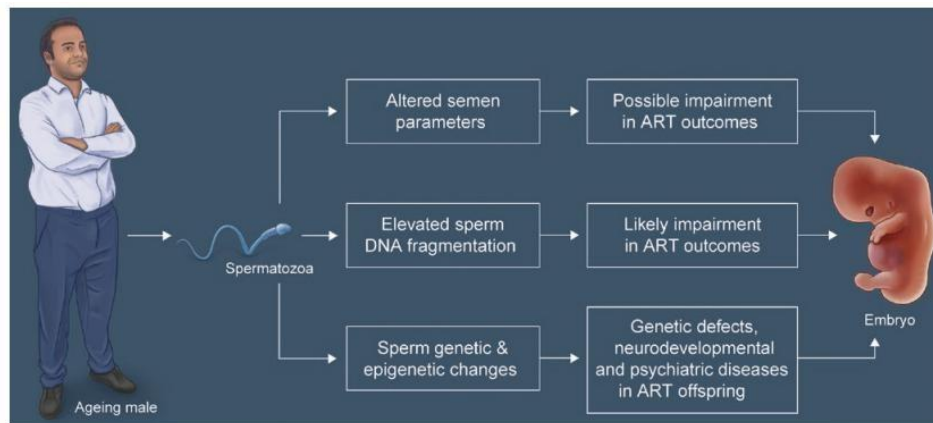


Figura 1: Principales efectos de la edad paterna avanzada en la salud de la descendencia (Ali & Parekh, 2020)

3.2 Bases de la epigenética

La epigenética se refiere a los cambios hereditarios en la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN (Ajayi et al., 2024), sino que actúan mediante modificaciones químicas que afectan a las histonas (Papier et al., 2020). Estos mecanismos epigenéticos tienen un papel fundamental durante los procesos de espermatogénesis y espermiogénesis, influyendo tanto en la fertilidad masculina como en la salud de la descendencia.

Los principales mecanismos epigenéticos conocidos son: la metilación del ADN, modificaciones de las histonas y la presencia de ARN no codificantes de pequeño tamaño (Wang et al., 2022).

3.2.1 Metilación del ADN

En humanos, al igual que en el resto de los mamíferos, la metilación del ADN ocurre principalmente en la posición 5' de las citosinas presentes en los dinucleótidos CpG. Cuando esta modificación ocurre en las regiones promotoras, se induce el silenciamiento génico al promover una conformación más compacta de la cromatina, lo que dificulta el acceso de los factores de transcripción (Ajayi et al., 2024).

El proceso está regulado por unas enzimas llamadas ADN metiltransferasas (DNMT). Entre estas enzimas encontramos las DNMT3A y DNMT3B que establecen nuevos patrones de metilación durante las primeras etapas del desarrollo, mientras que la DNMT1 mantiene esos patrones en cada replicación celular.

Con el envejecimiento, se ha observado una disminución en la actividad de DNMT1 y un aumento de DNMT3A y DNMT3B, lo que puede dar lugar a cambios epigenéticos no deseados. Por otro lado, se han identificado regiones del genoma en las que la metilación varía con la edad, conocidas como posiciones metiladas variables asociadas a la edad (aVMP). Estas posiciones están relacionadas con la regulación de genes metabólicos, y su alteración podría tener implicaciones en la función celular. También existen posiciones metiladas diferencialmente con la edad (aDMP), que cambian de forma más consistente entre especies.

El análisis de estos patrones ha permitido el desarrollo de los llamados relojes epigenéticos, que estiman la edad biológica de un individuo según la metilación de su ADN. Estas herramientas ofrecen un nuevo enfoque para estudiar el impacto del envejecimiento en la fertilidad masculina y en la salud de la descendencia (Wang et al., 2022).

3.2.2 Modificaciones de histonas

Los cambios en las colas de histonas constituyen otro mecanismo epigenético clave en la regulación de la expresión génica (Ajayi et al., 2024). Entre las modificaciones más estudiadas se encuentran la metilación y la acetilación de residuos de lisina, los cuales se han relacionado con el envejecimiento celular (Wang et al., 2022). Las histonas pueden adquirir múltiples marcas epigenéticas debido a la acción reversible de diversas enzimas, dándoles un papel activo en la modulación del estado de la cromatina.

La acetilación de lisinas en las colas de histonas, disminuye la afinidad entre las histonas y el ADN, haciendo la estructura de la cromatina más relajada y accesible, favoreciendo la transcripción génica. Por el contrario, la desacetilación da lugar a una configuración más compacta de la cromatina, asociada a la represión transcripcional. En cambio, la metilación de histonas puede tener efectos variables, activando o silenciando genes, dependiendo del tipo de residuo modificado y del contexto genómico (Ajayi et al., 2024).

3.2.3 Presencia de ARN cortos no codificantes

Los microARN (miARN) son pequeñas moléculas monocatenarias de ARN no codificante, de aproximadamente 20 nucleótidos, que actúan regulando la expresión génica postranscripcional. Su mecanismo principal consiste en unirse a la región 3'-UTR del ARN mensajero (ARNm) objetivo llevando a su degradación o inhibición de su

traducción. Hasta ahora se ha observado que al menos 64 miRNA se encuentran regulados negativamente en individuos de mayor edad en comparación con individuos jóvenes, lo que sugiere un papel relevante en los procesos asociados al envejecimiento (Wang et al., 2022).

En el contexto de espermatogénesis, los espermatozoides utilizan ARN no codificantes para regular mecanismos epigenéticos esenciales. Entre ellos destaca la preservación del ADN unido a histonas durante la transición a protaminas, una etapa crítica tanto para la maduración espermática como para el desarrollo embrionario temprano. Gracias a tecnologías como los microarrays ha sido posible estudiar el perfil de expresión de los miARN en espermatozoides, identificándose patrones específicos asociados a distintos niveles de fertilidad masculina (Ajayi et al., 2024).

3.3 Epigenética desde la primera diferenciación del linaje del tejido embrionario

Durante el desarrollo de la línea germinal, las marcas de metilación del ADN se eliminan inicialmente, para luego establecerse nuevamente con un patrón específico en los gametos masculinos y femeninos. Tras la fecundación, se produce una segunda fase de desmetilación global. Este proceso ocurre de manera rápida y activa en el pronúcleo masculino, mientras que en el pronúcleo femenino es más gradual, dependiendo de la replicación del ADN. Posteriormente, en la etapa de blastocito, se inicia una remetilación global, que da lugar a la metilación particular de cada tejido. Sin embargo, ciertos genes, como los genes impresos (genes cuya expresión solo proviene de una copia), y posiblemente otras regiones esenciales en el desarrollo, no se someten a esta reprogramación embrionaria, lo que posibilita la herencia epigenética transgeneracional. A diferencia de las mutaciones en el ADN, el epigenoma es altamente sensible a factores intrínsecos y ambientales durante estas fases críticas, incluyendo el envejecimiento paterno.

En el blastocito, la masa celular interna (ICM) y el trofotodermo (TE) adquieren perfiles de metilación específicos de linajes que determinan su identidad transcripcional, es decir, su destino celular. Sin embargo, la dinámica completa de estos patrones epigenéticos en ICM y TE aún no han sido descritas en detalle, y se desconoce como el APA puede influir en estos procesos. Además, el impacto funcional de las alteraciones en la metilación sobre los transcriptomas de estos linajes sigue sin estar completamente comprendido. Por ello,

es fundamental investigar tanto los efectos inmediatos que estos cambios epigenéticos pueden ejercer sobre la expresión de genes cruciales para el desarrollo preimplantacional, como las consecuencias a largo plazo que podrían afectar al desarrollo posterior y la salud de la descendencia (Denomme et al., 2025).

3.4 Cambios epigenéticos en el envejecimiento reproductivo masculino

La calidad del semen es uno de los principales factores que predicen el éxito reproductivo en los hombres (Kaltsas et al, 2023), se ve significativamente afectada por el proceso de envejecimiento, lo que desemboca en una disminución de fertilidad y una mayor probabilidad de resultados reproductivos negativos. Con la edad, se han observado alteraciones en parámetros seminales clave como la morfología, movilidad y la vitalidad del semen. Si bien las causas exactas de estos cambios aún no se conocen con exactitud, se sabe que existen numerosos mecanismos potenciales que cambian con la edad (Halvaei et al, 2020).

Además del factor cronológico, la acumulación de malos hábitos adquiridos a lo largo de los años, como fumar, generan efectos negativos a medida que aumenta la edad. Esto aumenta la exposición a sustancias químicas (Leisegang & Henkel, 2020) que, junto a otros factores, como la contaminación atmosférica o la radiación, representados en la **figura 2**, afectan de manera negativa a la fertilidad masculina. La calidad del semen se ve afectada debido a alteraciones en procesos clave como la espermatogénesis y la esteroidogénesis, dos procesos fundamentales para la reproducción y maduración de espermatozoides (Kumar & Singh., 2022). Las alteraciones epigenéticas inducidas por el estrés oxidativo en las células germinales masculinas y los desequilibrios endocrinos resultantes son considerados mecanismos clave en este contexto (Leisegang & Henkel, 2020).

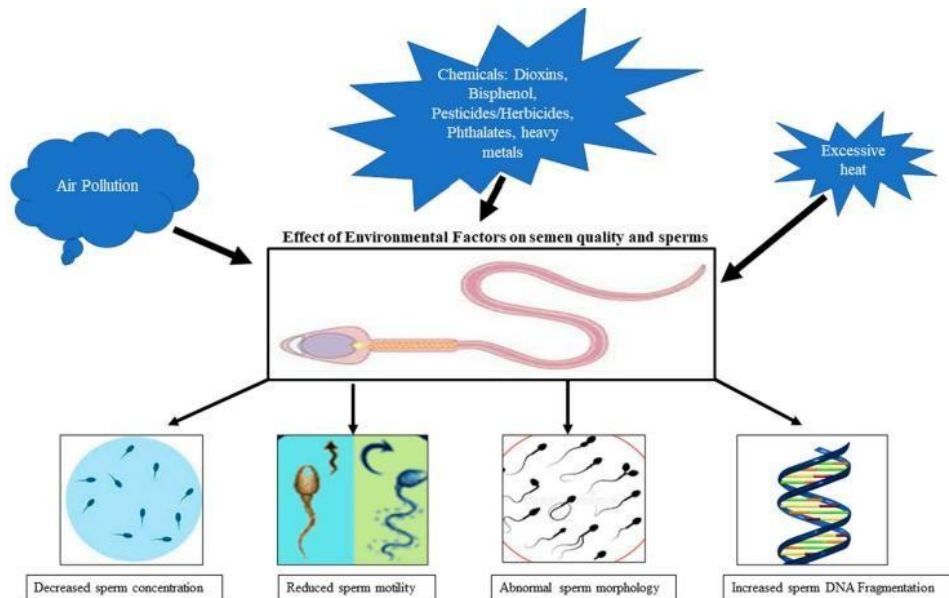


Figura 2: Factores influyentes en la calidad espermática (Kumar & Singh., 2022)

3.5 Transferencia transgeneracional

En los animales pluricelulares, el desarrollo implica la diferenciación entre tejidos somáticos y germinales. Cuando las modificaciones epigenéticas ocurren en las células somáticas, no se transmiten a la descendencia, aunque pueden modificar el fenotipo del individuo portador. Por el contrario, si dichas modificaciones se producen en células germinales, estas sí pueden heredarse y manifestarse en la generación siguiente (F1) e incluso en la F2. A este fenómeno se le denomina herencia epigenética intergeneracional. (Epigenetics & Bioethical, 2023).

Cuando los factores epigenéticos influyen en fenotipos más allá de la segunda generación, sin que exista una exposición directa en la generación original (F0), se habla de herencia epigenética transgeneracional (Spanou et al., 2025). Esto implica que los efectos epigenéticos persisten en las generaciones posteriores incluso en ausencia de la exposición inicial (Epigenetics & Bioethical, 2023)

3.6 Justificación del trabajo

Este trabajo tiene como finalidad realizar una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible sobre los cambios epigenéticos que ocurren en el contexto del envejecimiento reproductivo masculino y como estos afectan la fertilidad y la salud de la descendencia.

4. Objetivos

4.1 Objetivo principal

- Analizar las modificaciones epigénéticas asociadas a la edad paterna.

4.2 Objetivos específicos

- Analizar la relación entre la edad paterna avanzada y la calidad seminal.
- Estudiar los mecanismos epigenéticos implicados en la transmisión intergeneracional y transgeneracional.
- Comparar los perfiles de metilación global en la masa celular interna y el trofotodermo.
- Evaluar posibles consecuencias en la descendencia.

5. Materiales y métodos

Esta revisión se llevó a cabo mediante una búsqueda sistemática de la literatura publicada entre los años 2020 y 2025, utilizando como base de datos PubMed y complementado por Google Scholar. La búsqueda se realizó principalmente en inglés, dado que es el idioma predominante en la comunidad científica. No obstante, también se han incluido algunos artículos en español relevantes para ampliar la perspectiva del estudio. De los 25 artículos iniciales se seleccionaron 19 artículos científicos para la redacción de la presente revisión. Se aplicaron criterios de exclusión que incluyeron: falta de acceso al texto completo, ausencia de información directamente relacionada con los objetivos del estudio y duplicidad de datos.

La estrategia de búsqueda incluyó términos clave relacionados con los fundamentos de la epigenética, su definición y mecanismo, así como con la infertilidad masculina, haciendo especial énfasis en los cambios epigenéticos asociados a la edad paterna avanzada y el impacto de estas modificaciones en la fertilidad. Además, se exploró la posible transmisión intergeneracional de estas alteraciones epigenéticas.

Para abordar el objetivo principal de este trabajo, se empezó con una búsqueda amplia para definir el concepto de epigenética y describir sus características principales, utilizando palabras clave como “Epigenetics” o “DNA methylation”. Después, la búsqueda se centró especialmente en la relación entre edad paterna avanzada y epigenética, aplicando términos más específicos y combinaciones booleanas, con el fin de identificar estudios relevantes que aborden la influencia de la edad en la calidad espermática y los posibles efectos en la descendencia.

6. Resultados

6.1 Calidad seminal y envejecimiento masculino

Se observó que la calidad seminal disminuye progresivamente con la edad paterna, especialmente a partir de los 34 años. Esta alteración en la calidad se refleja en la morfología, movilidad y vitalidad espermática.

Paralelamente se ha observado un aumento en los niveles séricos de la hormona folículo estimulante (FSH) y una disminución del número de células Leydig, responsables de la producción de testosterona. En hombres de entre 50 y 76 años el número de estas células puede ser hasta un 50% menor que en hombres de 28 a 48 años (Kaltsas et al., 2023).

Más allá de la edad, factores acumulativos como el tabaquismo (Leisegang & Henkel, 2020), la exposición a contaminantes ambientales y la radiación también influyen negativamente en la calidad seminal, principalmente a través del estrés oxidativo y desequilibrios hormonales (Kumar & Singh., 2022).

6.2 Fragmentación del ADN espermático (DFE)

En hombres con edad paterna avanzada (APA), se observa un aumento significativo en la fragmentación del ADN espermático (Gill et al., 2020), implicando roturas en una o ambas cadenas de ADN (Papier et al., 2020). Esta fragmentación puede originarse por factores endógenos, como especies reactivas de oxígeno (ROS), o exógenos, como radiación y toxinas (Leisegang & Henkel, 2020). Además se ha relacionado con aneuploidías y fallos en la disyunción cromosómica (Papier et al., 2020).

Durante la espermatogénesis, los mecanismos de reparación del ADN solo funcionan en las fases mitótica y meiótica. Una vez completado el proceso, los espermatozoides pierden esta capacidad, volviéndose más vulnerables a daños genéticos (Leisegang & Henkel, 2020). La edad avanzada también aumenta el número de divisiones celulares acumuladas, lo que se asocia con un mayor número de mutaciones de *novo* en la descendencia (Ali & Parekh, 2020).

6.3 Longitud telomérica y envejecimiento germinal

A diferencia de las células somáticas, cuyos telómeros tienden a acortarse con la edad (Papier et al., 2020), en las células germinales masculinas se ha observado un aumento de la longitud telomérica con la edad paterna (Kaltsas et al, 2023). Este fenómeno se refleja en la descendencia, donde se ha identificado una correlación positiva entre la edad del padre y la longitud telomérica de leucocitos (LDL). Esto sugiere posibles beneficios como la longevidad, pero también desventajas como la susceptibilidad a ciertos cánceres, como por ejemplo el de mama (Kaltsas et al, 2023).

6.4 Aneuploidías y errores meióticos

En hombres sanos, aproximadamente el 10% de las células espermáticas presentan aneuploidías, sobre todo en los cromosomas 21 y 22 (Papier et al., 2020). Este porcentaje aumenta con la edad paterna, y se ha identificado una asociación significativa entre APA (≥ 40 años) y trisomía 21, aunque menos del 10% se deben a errores paternos (Halvaei et al, 2020).

6.5 Alteraciones epigenéticas asociadas a la APA

La edad paterna avanzada se asocia con cambios epigenéticos en el ADN espermático, especialmente en genes clave para la espermatogénesis como *Prm1*, *Prm2*, *Smcp* (Ashapkin et al., 2023).

Durante la maduración de las células germinales, ocurren dos oleadas de reprogramación genética, y la APA puede interferir en estos procesos, comprometiendo la integridad epigenética del espermatozoide. Estos perfiles de metilación podrían actuar como biomarcadores de infertilidad idiopática y como indicadores de riesgo para la descendencia (Papier et al., 2020).

6.6 Consecuencias potenciales en la descendencia

Los hijos de padres con APA presentan mayor riesgo de diferentes alteraciones:

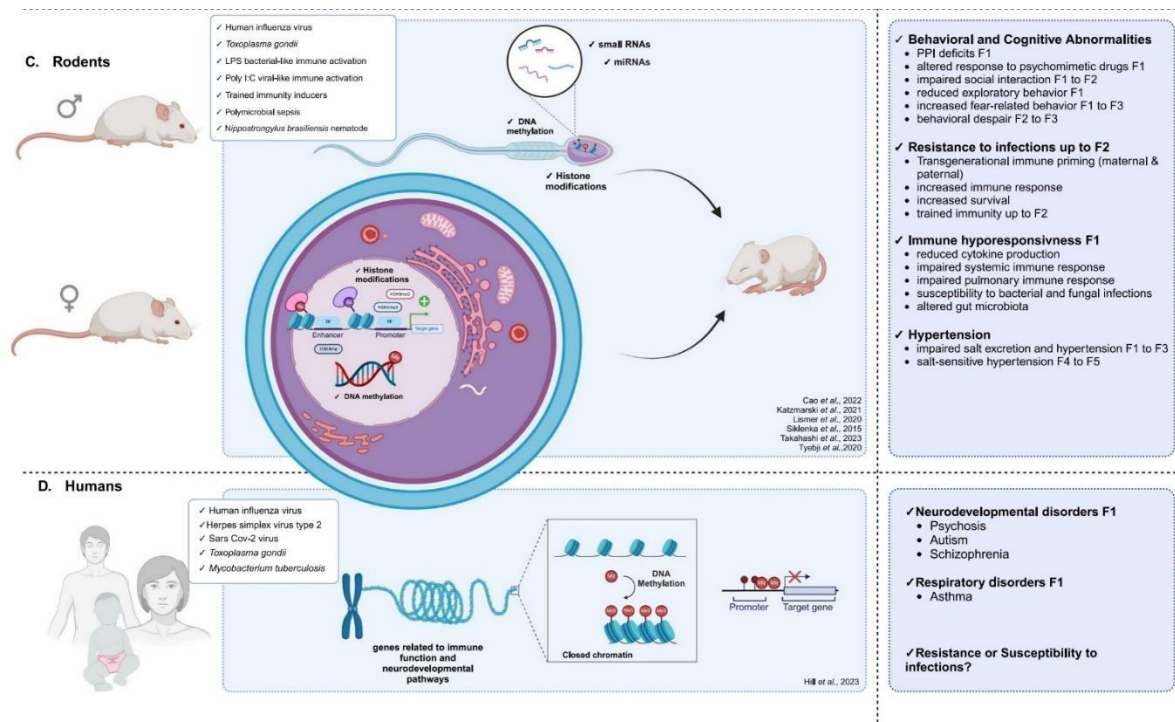
- Mortalidad infantil: un incremento del 65% en el riesgo de muerte antes de los 5 años, vinculado a anomalías congénitas y neoplasias malignas.
- Trastornos neurológicos y metabólicos: mayor incidencia de convulsiones infantiles, alteraciones en el volumen cortical cerebral y presión arterial elevada (Halvaei et al, 2020).

- Incremento de mutaciones de *novo*: Asociadas a enfermedades como acondroplasia y síndromes autosómicos dominantes.
- Mayor riesgo de cánceres específicos: Incluyendo leucemia y cáncer del sistema nervioso (Zhang, 2022).

Sin embargo, también se identificaron posibles efectos beneficiosos, como una mayor esperanza de vida y una menor incidencia de asma en algunos grupos. (Halvaei et al, 2020).

6.7 Transferencia transgeneracional e intergeneracional en APA

En modelos animales, los espermatozoides de machos con APA muestran perfiles anómalos de metilación y alteraciones en la carga de miARN, que pueden transmitirse a la descendencia directa e incluso a generaciones posteriores (Epigenetics & Bioethical, 2023). Estas modificaciones, como se muestra en la **figura 3** incluyen cambios en la metilación del ADN, remodelación de histonas y pequeños ARN no codificantes, con efectos que van desde alteraciones cognitivas hasta la hipertensión y disfunciones



inmunitarias (Spanou et al., 2025) .

Figura 3: Representación esquemática de los efectos intergeneracionales y transgeneracionales de las infecciones en roedores y humanos (Spanou et al., 2025)

En humanos, aunque la evidencia todavía es preliminar, se ha identificado una relación entre ciertas infecciones como SARS-CoV-2, *Toxoplasma gondii* y *Mycobacterium tuberculosis*, y cambios epigenéticos en genes vinculados a la función inmunitaria y al desarrollo, lo que podría afectar a la susceptibilidad de enfermedades como esquizofrenia, autismo o enfermedades respiratorias (Spanou et al., 2025)

6.8 Cambios epigenéticos inducidos por la edad paterna avanzada en la masa celular interna y el trofotodermo

En un estudio comparativo, blastocitos derivados de padres con APA mostraron un incremento significativo de la metilación global en los linajes de la masa celular interna (ICM) y el trofotodermo (TE).

Tal y como se observa en la **figura 4**, se identificaron 1713 regiones hipermetiladas frente a solo 180 hipometiladas en el linaje ICM. Por el contrario, en el SE TE observaron 1890 hipermetiladas frente a 124 hipometiladas. Además, se detectaron 7771 genes asociados a estas regiones en ICM y 14061 genes en TE, siendo el último linaje con mayor cantidad de genes afectados (Spanou et al., 2025).

Tabla 1 APA ICM y TE importantes regiones metiladas diferencialmente (DMR) y vías

Joven (34,3 ± 1,7 años)	Masa celular interna (ICM) de la APA		Trofotodermo APA (TE)	
APA (54,4 ± 3,3 años)	norte=1.897 DMR		norte=2.022 DMR	
	Hipermetilado	Hipometilado	Hipermetilado	Hipometilado
Total de DMR (pags0,05) CpG	1713	180	1890	124
significativos asociados a DMR Genes	7771	936	14.061	892
asociados a DMR	1114	130	1299	98
Términos GO	93		133	
Vías KEGG	0		25	
Reactoma	6		4	

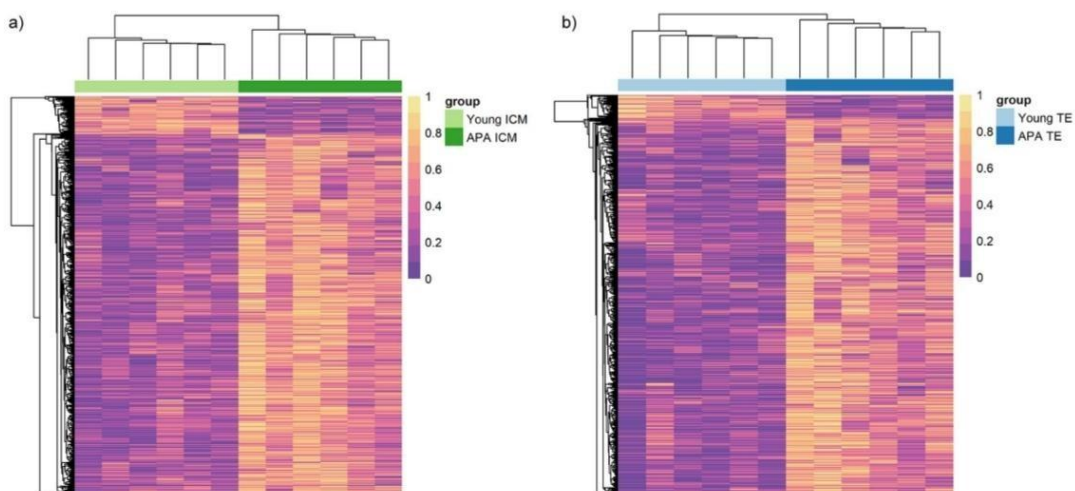


Figura 4: Mapa de calor diferenciando las regiones metiladas a) ICM b) TE (Spanou et al., 2025)

7. Discusión

Los hallazgos muestran que la APA tiene un impacto multidimensional sobre la infertilidad y la salud de la descendencia. La disminución de la calidad seminal, con alteraciones en morfología, movilidad y vitalidad, se acompaña de cambios hormonales como un aumento de FSH y reducción de las células Leydig (Kaltsas et al., 2023). Sin embargo, la edad no es el único factor que influye sino que factores ambientales como el tabaquismo (Leisegang & Henkel, 2020), la exposición a contaminantes y la radiación también tienen un papel importante al generar estrés oxidativo y al alterar el equilibrio hormonal (Kumar & Singh, 2022). Es importante porque así además de tener en cuenta la edad cronológica también se valorará la exposición a factores ambientales en la evaluación de fertilidad masculina.

La fragmentación del ADN espermático incrementa con la edad y limita la capacidad de reparación genética (Papier et al., 2020), aumentando el riesgo de trastornos hereditarios y neurodesarrollo en la descendencia (Ali & Parekh, 2020). Por ello, es necesario la incorporación de pruebas de DFE al evaluar hombres de edad avanzada que recurren a técnicas de reproducción humana asistida, no solo para mejorar la selección espermática, sino también para minimizar riesgos a nivel embrionario. A nivel genómico, los telómeros germinales muestran un patrón inverso al somático, prolongando la longevidad, pero potencialmente aumentando riesgos oncológicos.

La APA también se asocia con un mayor número de aneuploidías, errores meióticos y alteraciones epigenéticas que podrían transmitirse de manera intergeneracional y transgeneracional, afectando procesos cognitivos, inmunitarios y metabólicos (Spanou et al., 2025).

Por último, los cambios observados en ICM y TE de blastocitos sugieren que la APA podría comprometer la implantación y viabilidad embrionaria, con implicaciones clínicas importantes para la reproducción humana asistida.

8. Conclusión

La edad paterna avanzada influye de manera significativa en la calidad seminal, la integridad genética y epigenética, y la salud de la descendencia. Se observa disminución de movilidad, morfología y vitalidad, junto con un aumento de la fragmentación del ADN y mutaciones de *novo*. A nivel epigenético, hay hipermetilación predominante, especialmente en el TE, y alteraciones en miARN e histonas que pueden transmitirse a generaciones futuras.

Aunque algunos hallazgos sugieren posibles beneficios, como mayor longevidad, la evidencia indica que los riesgos para la fertilidad y la descendencia predominan. Por ello, la APA representa un fenómeno complejo y multifactorial, donde los factores genéticos, epigenéticos y ambientales interactúan, destacando la importancia de estudios longitudinales para comprender mecanismos y desarrollar estrategias preventivas que mejoren la salud reproductiva y de la de futuras generaciones.

9. Bibliografía

- 9.1 Ajayi, A. F., Oyovwi, M. O., Olatinwo, G., & Phillips, A. O. (2024). Unfolding the complexity of epigenetics in male reproductive aging: a review of therapeutic implications. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 881.
- 9.2 Ali, M., & Parekh, N. (2020). Male Age and Andropause. *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants*, 469-477
- 9.3 Ashapkin, V., Suvorov, A., Pilsner, J. R., Krawetz, S. A., & Sergeyev, O. (2023). Age-associated epigenetic changes in mammalian sperm: implications for offspring health and development. *Human Reproduction Update*, 29(1), 24-44.
- 9.4 Denomme, M. M., McCallie, B. R., Haywood, M. E., Parks, J. C., Schoolcraft, W. B., & Katz-Jaffe, M. G. (2024). Paternal aging impacts expression and epigenetic markers as early as the first embryonic tissue lineage differentiation. *Human Genomics*, 18(1), 32.
- 9.5 EPIGENETICS, T., & BIOETHICAL, I. (2023). La epigenética transgeneracional y sus implicaciones bioéticas. *Cuadernos de Bioética*, 34(111), 233-249
- 9.6 Gill, K., Jakubik-Uljasz, J., Rosiak-Gill, A., Grabowska, M., Matuszewski, M., & Piasecka, M. (2020). Male aging as a causative factor of detrimental changes in human conventional semen parameters and sperm DNA integrity. *The Aging Male*, 23(5), 1321-1332.
- 9.7 Halvaei, I., Litzky, J., & Esfandiari, N. (2020). Advanced paternal age: effects on sperm parameters, assisted reproduction outcomes and offspring health. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18(1), 110.
- 9.8 Kaltsas, A., Moustakli, E., Zikopoulos, A., Georgiou, I., Dimitriadis, F., Symeonidis, E. N., ... & Zachariou, A. (2023). Impact of advanced paternal age on fertility and risks of genetic disorders in offspring. *Genes*, 14(2), 486.
- 9.9 Kumar, N., & Singh, A. K. (2022). Impact of environmental factors on human semen quality and male fertility: a narrative review. *Environmental Sciences Europe*, 34, 1-13.
- 9.10 Leisegang, K., & Henkel, R. (2020). Environmental Factors. *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants*, 509-518.
- 9.11 Leisegang, K., & Henkel, R. (2020). Origins of Sperm DNA Damage. *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants*, 361-375

- 9.12 Páliz, K. I. P., Cárdenas, N. A. H., & Tierra, B. E. L. (2024). Edad Paterna como Factor de Riesgo Asociado a Enfermedades Genéticas. *Reincisol.*, 3(5), 705-726.
- 9.13 Papier, S., Díaz, I., Epifanio, R., Campos, J., Valencia,. (2020) Edad paterna. *Medicina Reproductiva*, 139.
- 9.14 Spanou, V. M., Andriopoulou, T. P., Giamarellos-Bourboulis, E. J., & Netea, M. G. (2025). Improving the odds of survival: transgenerational effects of infections. *EMBO Molecular Medicine*, 17(4), 609-624.
- 9.15 Wang, K., Liu, H., Hu, Q., Wang, L., Liu, J., Zheng, Z., ... & Liu, G. H. (2022). Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 374.
- 9.16 Zhang, C., Yan, L., & Qiao, J. (2022). Effect of advanced parental age on pregnancy outcome and offspring health. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39(9), 1969-1986.