

Epigenética y ontogenia humana, baluarte inestimable en la promoción de salud y prevención de enfermedad

Epigenetics and human ontogeny, invaluable bulkward in health promotion and disease prevention

Dra. María Elena Blanco Pereira^{1*}
Lic. Alcides Gonzáles Gil¹
Dra. Elsa Juana Luna Ceballos¹
Est. Liam Almeida Torre¹
Est. Frank David Torres Del Valle¹
Est. Esteban Alejandro Bethencourt Herrera¹

¹ Universidad de Ciencias Médicas. Matanzas, Cuba.

* Autor de la correspondencia: mariabp.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

La ontogenia humana está basada en fundamentos genéticos y epigenéticos. Con el objetivo de estructurar los referentes teóricos sobre el papel relevante de la epigenética en la ontogenia normal y defectuosa que contribuyan a la promoción de salud y prevención de enfermedad, se realizó la revisión de 37 referencias bibliográficas. La epigenética es el conjunto de procesos químicos dependientes del ambiente que modifican la expresión del ácido desoxirribonucleico, sin alterar su secuencia. Su acción está presente durante toda la vida, especialmente en la prenatal cuando, por modificaciones ambientales intraútero ocurre la programación epigenética que hace al humano susceptible a defectos en la ontogenia, incluso a padecer ulteriormente de enfermedades crónicas no transmisibles. Se han reportado factores ambientales inductores de marcas epigenéticas, entre ellos: alimentación, hábitos tóxicos, estrés, consumo inadecuado de ácido fólico y técnicas de reproducción

asistida, todos modificables; su conocimiento constituye un baluarte inestimable en la promoción de salud y prevención de enfermedad.

Palabras claves: epigenética; ontogenia humana; programación fetal; promoción de salud; prevención de enfermedad.

ABSTRACT

Human ontogeny is based in genetic and epigenetic fundaments. 37 bibliographic references were reviewed with the objective of structuring the theoretical referents on the relevant role of epigenetics in normal and defective ontogeny to contribute to health promotion and disease prevention. Epigenetics is the whole of chemical processes depending from the environment that modify the deoxyribonucleic acid expression without modifying its sequence. Its action is present during all lifetime, especially at pre-natal times; when due to intrauterine environmental modifications the epigenetic programming takes place, making humans susceptible to defects in ontogeny, even to subsequently suffer non-communicable chronic diseases. Environmental factors inducing epigenetic marks have been reported: food, toxic habits, stress, folic acid inadequate intake and assisted reproduction techniques, all modifiable. Its knowledge is an invaluable bulkward in health promotion and disease prevention.

Key words: epigenetics; human ontogeny; fetal programming; health promotion; disease prevention.

Recibido: 18/12/2018.

Aceptado: 12/07/2019.

INTRODUCCIÓN

A más de medio siglo de que Conrad Hal Waddington, eminente genetista y embriólogo escoses, definiera el término epigenética,⁽¹⁾ la humanidad está inmersa en la concepción de una medicina personalizada, basada en fundamentos genéticos y epigenéticos, con una visión paradigmática en la concepción de la salud y la enfermedad en el curso de la ontogenia humana, desde la fecundación hasta la muerte.^(2,3)

Tras la culminación del Proyecto Genoma Humano en abril de 2003, con la secuencia de 20.000 a 25.000 genes y la identificación de 3.500 millones de pares de bases del ácido desoxirribonucleico (ADN), se ha iniciado la fase de la genómica funcional, que

intenta descubrir el repertorio de instrucciones contenidas en el ADN de las que dependen la construcción fenotípica del ser humano en interacción con el ambiente.⁽⁴⁾

Si bien el desarrollo embrionario de los seres superiores responde a las instrucciones del genoma individual, mediante el cumplimiento de una secuencia génica estructural programada, que se ejecuta de forma escalonada y controlada bajo la dirección de genes reguladores, cuyas instrucciones quedan constituidas por la adición de los complementos génicos de los gametos en el momento de la fecundación,^(4,5) a esta programación se sobreañade una oleada de marcas moleculares en el ADN destinadas a la interpretación en clave de activación o silenciamiento de esos genes, las cuales no suponen modificaciones en el programa genético, pero completan el camino a seguir dentro de un rango de variación.⁽³⁻⁸⁾

Aun cuando en la ejecución del complejo plan de la ontogenia pocos errores se dan, con una frecuencia aproximada de 2 a 3 % de los recién nacidos padecen de defectos congénitos, que de acuerdo a los criterios emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se definen como toda anomalía del desarrollo estructural, funcional, molecular o de conducta presente al nacer y que resulta de una embriogénesis defectuosa, cuya etiología obedece de acuerdo a criterio de Saddler TW:⁽⁵⁾ ambiental en 15%, genética en 30%, multifactorial (por poligenes mutados más un desencadenador ambiental) y desconocida en 55%.

Los defectos congénitos en los cuales no es posible definir daño genético alguno ni acción ambiental demostrada, son generalmente los más frecuentes. ¿Dónde pudiera radicar el fallo del programa ontogénico? Probablemente estos errores obedezcan a marcas extracigóticas o epigenéticas, que además pudieran asociarse también a otras deficiencias expresadas en el curso de la vida.

Problema científico: ¿Cuáles son los referentes teóricos sobre la relevancia de la epigenética en la ontogenia normal y defectuosa, que contribuyan a la promoción de salud y prevención de enfermedad?

Objetivo: estructurar los referentes teóricos sobre la relevancia de la epigenética en la ontogenia normal y defectuosa, que contribuyan a la promoción de salud y prevención de enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

La actualización bibliográfica se realizó mediante una búsqueda en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed en las bases de datos Medline Complete, Pubmed central, Clinical Key, Scielo regional y Scielo Cuba, así como dos libros de las especialidades Embriología y Medicina General Integral. Se utilizaron los descriptores: epigenética, ontogenia humana, programación fetal, promoción de salud, prevención de enfermedad.

La búsqueda se realizó entre los meses de enero a diciembre de 2018 y quedó limitada para los últimos 5 años.

Se seleccionaron los estudios originales, revisiones bibliográficas así como contenidos de textos sobre epigenética, ontogenia humana, programación fetal y su relevancia en la promoción de salud y prevención de enfermedad. Fueron revisados un total de 107 trabajos de los cuales se escogieron 37 por su calidad y ajuste al objetivo de la investigación.

La información fue procesada utilizando el paquete de programas Microsoft Office 2007.

DISCUSIÓN

Genética y epigenética

Ha pasado más de medio siglo desde el descubrimiento de la estructura molecular del ADN por Watson y Crick. El estudio continuo de la genética humana permitió la publicación, en abril de 2003, de la secuencia completa del genoma humano. A partir de ese momento la preocupación estriba en esclarecer cómo, cuándo y por qué se regula la expresión genética, abriéndose un amplio panorama en el estudio de variaciones, que pueden ser la clave de la predisposición a enfermedades genéticas y la variación de la respuesta individual a factores ambientales.^(1,9)

La genética es el área de estudio de la biología que busca comprender y explicar cómo se transmite la herencia biológica de generación en generación, abarca un gran número de disciplinas propias e interdisciplinarias que se relacionan directamente con la bioquímica y la biología celular.⁽⁷⁾

La genética clásica afirma que los genes son las unidades mínimas y los depositarios finales de una información que, mediando con las desviaciones del ambiente físico y social, determinan la identidad de cada organismo, sobre esta base se han erigido una serie de postulados:⁽¹⁰⁾ el ADN constituye la base material última de toda información biológica; la genética subyace en todos los aspectos de la forma y la función orgánica; la información genética se expresa de forma lineal a través del Dogma Central de la Biología Molecular (ADN>ácido ribonucleico (ARN)>proteína); las mutaciones y la selección natural son los motores de la evolución; solo los caracteres con una base genética son ciertamente hereditarios y los caracteres adquiridos durante la vida del organismo en respuesta al ambiente no persisten.

Esta visión aferrada en los orígenes de la genética del siglo XX ya no es universalmente aceptada. Los últimos avances en genética conducen a un camino disímil y su fundamentación es que:^(10,11)

- Queda evidente la dificultad para interpretar las instrucciones contenidas en el ADN.
- El número de genes contenido en los genomas constituye una fracción minoritaria del total de ADN (cerca de 2% en humanos).

- La identidad física de los genes no tiene límites definidos ni estructura concreta.
- El gen como unidad de información genética solo incluye una pequeña porción de todo el ADN con expresión; el ARN constituye la pieza central de la información genética.
- La regulación y la expresión de la información genética no se queda solo en el paso que va del ADN hasta el producto que codifica, existe un nivel de información epigenética que, por medio de marcas químicas sobre los cromosomas, es capaz de estabilizar la expresión genética de una manera semiautónoma en función del ambiente.

Más de una década ha pasado desde que el genoma humano fuera completamente secuenciado, pero aún queda por ser dilucidado cómo la información genómica dirige los programas de expresión génica espacial y temporal específica.⁽¹¹⁾ La respuesta a esta interrogante no solo es vital para comprender el desarrollo embrionario humano sino también las variaciones fenotípicas entre las poblaciones humanas y la etiología de muchas enfermedades. Sin embargo, el mayor desafío es que cada uno de las más de 200 tipos celulares diferentes en el cuerpo humano contiene una copia idéntica del genoma pero expresa un grupo de genes particular.⁽⁵⁾

¿Cómo el genoma guía a un grupo limitado de genes a ser expresados a diferentes niveles en los distintos tipos celulares? Actualmente, existen grandes evidencias que indican que el epigenoma determina en gran medida el programa de expresión génica en cada tipo celular, junto con su genoma.

La epigenética (del griego *epi*, en o sobre, y *genética*) hace referencia al estudio de factores determinados por el ambiente celular en lugar de por la herencia, que igualmente intervienen en la regulación heredable de la expresión génica, sin cambio en la secuencia de nucleótidos. Se puede decir que es el conjunto de reacciones químicas que modifican la actividad del ADN pero sin alterar su secuencia.⁽¹⁾ Estos cambios moleculares pueden ser estables y pasar a través de divisiones mitóticas y meióticas de las células, es decir, pueden heredarse.⁽¹¹⁾

De esa manera a la información de los genes se añade un sistema de marcas o modificaciones en el ADN que van a contribuir a que un mismo gen se exprese o deje de hacerlo en diferentes células o tejidos del organismo. La epigenómica sería la parte de la genómica que trata del estudio de las marcas epigenéticas en una célula tipo determinada.^(11,12)

Por tanto, los autores infieren que sería razonable admitir la existencia de un código epigenético superpuesto al código genético, y el carácter heredable de los cambios epigenéticos permitiría hablar entonces de epimutaciones.

1. Mecanismos epigenéticos

Se han descrito varios mecanismos moleculares considerados epigenéticos en proceso de investigación, pero existen al menos tres principales en los cuales existe coincidencia entre todos los autores consultados:^(1,3,8)

Metilación directa del ADN: Es la adición de grupos metilo a la base nitrogenada citosina de la molécula de ADN, de los pares de nucleótidos citosina-guanina que se

encuentran presentes en las regiones promotoras de un determinado gen. La metilación de la citosina durante el desarrollo embrionario puede llevar a la diferenciación a través del silenciamiento de algunos genes que no se expresan en un tejido particular pero este proceso continúa durante el desarrollo postnatal y el envejecimiento, en todos los tipos celulares y es dependiente de factores ambientales.⁽⁸⁾

Un ejemplo de que el proceso de metilación se produce fundamentalmente en el proceso de mitosis celular, como parte de la diferenciación, es la inactivación temprana en el desarrollo de uno de los cromosomas X en las hembras de los mamíferos, mientras el otro permanece activo. Existen evidencias de que el proceso de metilación y demetilación puede también ocurrir en la etapa post mitótica de la célula, lo que significa que el estado epigenético puede ser cambiado sin que haya división celular o en células que no se dividen.⁽¹⁰⁾ El grado de metilación se correlaciona con la actividad transcripcional: en general, a mayor metilación, menor expresión del gen.⁽⁹⁾

Modificación química o postraduccionales de las histonas: Estas son las proteínas estructuralmente unidas al ADN, son modificadas a través de reacciones químicas como metilaciones, acetilaciones o fosforilaciones que llevan a mayores remodelaciones de la cromatina.^(12,13) El cambio en la densidad de la cromatina puede permitir el acceso a los genes y facilitar su expresión. La metilación del ADN y la acetilación de las histonas son procesos que funcionan en forma coordinada y pueden permitir tanto el silenciamiento de genes por su contribución a la condensación de la cromatina (heterocromatina), como su expresión al permitir la disminución de la densidad de esta (eucromatina).⁽¹⁴⁾

Micro ARN no codificantes: Los pequeños ARN aunque no codificadores son importantes en la regulación de la activación y silenciamiento de los genes, pues modifican el procesamiento del ARN mensajero y su traducción a proteínas.⁽³⁾ La mayor parte del ARN encontrado en una célula está relacionado con la regulación de la transcripción del ADN actuando como interruptores de genes particulares que pueden ser expresados o silenciados por mecanismos epigenéticos. La regulación epigenética por micro ARN se ha propuesto recientemente como un importante factor para la plasticidad neural, la memoria en el cerebro adulto y en enfermedades como el cáncer.^(3,5)

Los autores de este trabajo consideran que estos tres mecanismos actúan como un sistema en los procesos epigenéticos, es decir, cada uno de diferente naturaleza pero a su vez es complementario del otro.

Epigenética y ontogenia humana

Todas las células somáticas, desde las más indiferenciadas hasta las más especializadas, poseen los mismos genes, pero no todos se encuentran funcionando en una célula particular. En las células menos diferenciadas como el cigoto y las blastómeras, están activos sólo aquellos genes que intervienen en los procesos básicos del metabolismo que garantizan la supervivencia de la célula y su multiplicación. El resto de los genes no se manifiestan debido a que están reprimidos.⁽⁶⁾

Las señales moleculares provenientes del medio intra y extracelular, reconocidas por los receptores nucleares, desencadenan la expresión de genes y por tanto la síntesis

de nuevas proteínas, lo cual lleva secuencialmente al desarrollo celular, tisular y orgánico del embrión-feto.⁽⁶⁾

La regulación epigenética media la adaptación al medio ambiente mediante la plasticidad del genoma para generar distintos fenotipos ante las diferentes condiciones ambientales. La influencia de la epigenética está presente desde el momento mismo de la fertilización del óvulo, durante toda la vida prenatal y actúa a lo largo de toda la vida, hasta la muerte.⁽¹⁰⁾

Las variaciones epigenéticas que pudieron presentarse durante el desarrollo intrauterino también mantienen la influencia en la calidad de vida del individuo después de su nacimiento. Los estímulos nuevos fuera del vientre materno que son percibidos por el sujeto se vuelven importantes para muchos procesos, incluyendo el crecimiento físico y el aprendizaje.⁽¹⁴⁾

Los mecanismos epigenéticos que modifican las redes de expresión génica durante tiempos críticos de la etapa prenatal y posnatal temprana, pueden resultar en un desequilibrio en el proceso de regulación génica y como consecuencia, tener un efecto duradero en el individuo y sus siguientes generaciones.^(1,14)

A diferencia de la información genética la cual es altamente estable, los eventos epigenéticos son reversibles y responden a múltiples señales endógenas y exógenas, por lo tanto, aquellos eventos que llevan a los efectos a largo plazo de la programación fetal podrían ser mediados por cambios epigenéticos.⁽¹²⁾

Reprogramación epigenética en el embrión temprano

Tras la fecundación, los programas del desarrollo se inician mediante una lectura selectiva del código genético que conlleva la formación e integración de células, epitelios, órganos y sistemas de órganos, modulados por la expresión de los genomas materno y fetal en su interacción con el medio ambiente intra y extraútero.⁽⁶⁾

Los patrones de metilación heredados de los gametos son globalmente borrados luego de la fertilización desde las primeras etapas de clivaje hasta el blastocisto. Esta reprogramación de la metilación del ADN culmina con un genoma globalmente desmetilado en la masa celular interna de la mórula, y se correlaciona con el establecimiento de la pluripotencialidad de las células. Así, la reducción de los niveles de metilación del ADN del preembrión genera un estado epigenético propicio para la subsecuente especificación del linaje mediante metilación de novo progresiva hasta establecer la identidad celular.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Sin embargo, hay secuencias que escapan a la desmetilación luego de la fertilización, en particular, loci improntados y secuencias repetidas, de manera que persiste en este sentido la llamada herencia epigenética.⁽¹²⁾

Luego de la implantación del embrión, la metilación del ADN se restablece progresivamente. En la gastrulación, por ser este un proceso trascendental del desarrollo, donde se forman las tres hojas germinativas del embrión, se definen los ejes del cuerpo y se traza el mapa de destino de las células epiblasticas, las acciones epigenéticas pueden ocasionar defectos congénitos muy graves como los del tubo neural y aborto espontáneo.⁽⁶⁾ Durante este periodo del desarrollo, el epigenoma es más susceptible a los modificadores epigenéticos por un ambiente intrauterino

desfavorable. Un error durante un momento tan crucial podría conducir a un resultado fenotípico de escasa plasticidad (no adaptado) en la descendencia.⁽¹⁴⁾

Programación epigenética del embrión tardío y del feto

Las evidencias experimentales y epidemiológicas han demostrado que las modificaciones del ambiente intrauterino pueden acarrear consecuencias deletéreas para los individuos, expresadas como un mayor riesgo de padecer patologías no transmisibles en la vida adulta, lo que se conoce como hipótesis de Barker, del origen temprano de las enfermedades o programación fetal.⁽¹⁵⁾ Los mecanismos que subyacen a este fenómeno están determinados por múltiples factores, y en este sentido la placenta, es el órgano por excelencia que media entre el ambiente materno y fetal. Por lo tanto, alteraciones en su función metabólica y endocrina impactan directamente en el desarrollo fetal, jugando un papel decisivo en la programación epigenética.⁽¹⁴⁾

La etapa embrionaria tardía que transcurre entre finales de la tercera a finales de la octava semana de vida intraútero, es el momento crítico de la morfogénesis y organogénesis; por su parte en la etapa fetal (novena semana hasta el nacimiento), se establecen los patrones secuenciales de crecimiento y maduración orgánica.^(6,14) Cuando las acciones epigenéticas logran cambiar el curso natural de los mecanismos celulares del desarrollo, se traduce con una expresión fenotípica defectuosa de diferentes magnitudes, desde defectos morfológicos evidentes hasta crecimiento intrauterino retardado, deficiencias neurológicas y de conducta, así como la aparición a posteriori de enfermedades crónicas no transmisibles.^(12,15)

A manera de generalización, y en perfecto acuerdo con diferentes autores consultados,^(5,12) los del presente estudio consideran que pueden establecer cuatro grandes etapas en la programación ontogénica: tras la fertilización del ovocito y hasta la etapa de blastocito, etapa de gastrulación, la larga y compleja etapa de la organogénesis y maduración fetal, y últimamente se ha planteado la importancia del nacimiento y las intervenciones allí desarrolladas en ese momento,⁽¹⁴⁾ donde la activación epigenética puede causar diferentes afecciones.

No obstante, el tiempo preciso o el momento clave de exposición durante la gestación con mayor susceptibilidad a generar cambios epigenéticos, aún se encuentra en proceso de investigación. Sin embargo, el avance en esta área del conocimiento a través de la reproducción asistida ha permitido destacar ventanas críticas para las modificaciones epigenéticas que se presentan de forma natural.

Otros autores como Riera Vázquez L,⁽¹⁰⁾ consideran incluir en la programación ontogénica la etapa de la infancia y la adultez, criterio que comparten los autores de este trabajo, pues aun cuando las modificaciones epigenéticas sean más trascendentales en la vida prenatal, también acontecen después del nacimiento, en cualquier momento de la vida.

Epigenética y defectos en la ontogenia prenatal

Las causas que inducen a la aparición de defectos congénitos en el humano aún no permiten esclarecer la etiología en un rango que satisfaga el diagnóstico anhelado. Cada día se añaden nuevos elementos al proceso de la teratogénesis, por tanto, en la actualidad se deberá tener presente otra fuente de desarrollo embrionario anormal, los

cambios epigenéticos, por lo que se infiere que el estudio de la génesis de las malformaciones congénitas se torna aun más complejo. Aunque esto debe tenerse como algo positivo en los saberes de la teratogénesis, pues siempre han existido y actuado estas variaciones epigenéticas, ahora su conocimiento permitirá aclarar la etiología de malformaciones congénitas antes inexplicables.

Los autores de este trabajo en perfecto acuerdo con otros como Rojas Leonart I,⁽¹⁶⁾ consideran que el desarrollo inusitado de la industria química, incluido la farmacéutica y especialmente el uso de productos de éstas sustancias en contiendas bélicas, la tendencia al aumento de enfermedades reemergentes y emergentes de las cuales algunas pueden resultar producidas por microorganismos y virus con acción teratógena como el de la fiebre del Zika, los cambios drásticos que sufre el ambiente a nivel global, el consumo de bebidas alcohólicas y drogas ilegales, así como la exposición directa o indirecta al humo del tabaco, hacen inferir que al menos teóricamente se están creando las condiciones para que aumente la incidencia de efectos deletéreos en la ontogenia prenatal, dando lugar a la aparición de un mayor número de las ya conocidas, y de otras nuevas no observadas hasta hoy.

En la literatura consultada no se reportan muchos estudios relativos al tema epigenética y defectos congénitos particulares, aunque se deduce, de acuerdo a criterios de investigadores como como Saddler TW (Langman)⁽⁶⁾ Rojas Leonart I,⁽¹⁶⁾ con los que coinciden los autores de este trabajo. El hecho de que el ambiente ya se haya reconocido desde mediados del pasado siglo como agente causal de defectos congénitos en la descendencia, ya sea por acción directa sobre el embrión en desarrollo, o interactuando con poligenes dañados en la herencia multifactorial, hace pensar, que en efecto, las modificaciones epigenéticas en el proceso de la teratogénesis también estén presentes.⁽⁶⁾

Durante la vida prenatal se considera ambiente todo aquello que queda por fuera de la piel del embrión o feto; el líquido amniótico, las membranas que lo rodean, la placenta, el útero, el resto del cuerpo materno y finalmente todos los diversos factores a los que se encuentra expuesta la madre, entiéndase por ellos, no solo los de índole físico, químico y biológico, sino también los psicológicos y el medio social.⁽⁶⁾

Los diversos procesos moleculares y eventos celulares (inducción, crecimiento, migración y apoptosis o muerte programada), su organización y regulación temporal, pueden verse alterados por la acción de agentes extraños o teratógenos. Estos, al producir reacciones celulares no comunes o gradientes de sustancias lesivas como los radicales libres, modifican la acción específica de morfógenos, y como consecuencia, provocan defectos de diferentes grados de severidad en el desarrollo embriofetal, aun cuando el genoma recién formado se encuentre intacto como para lograr un recién nacido sano.^(3,8)

Tirado Amador LR,⁽¹⁷⁾ refieren que la explicación epigenética en la etiología del fisurado labial y palatino responde a un modelo multifactorial, en la que el mecanismo epigenético más destacado es la metilación del ADN, lo cual puede verse afectado por diferentes factores provenientes del medio, entre ellos la exposición al humo del tabaco y alcohol dado su indiscriminado consumo actual, así como la no ingestión periconcepcional de ácido fólico.

Las células de la cresta neural, implicadas de manera determinante en el desarrollo craneofacial de los vertebrados, inclúyase al humano, conforman una población

transitoria presente solo en etapas muy tempranas del desarrollo embrionario. Estas células se caracterizan por su multipotencia y capacidad migratoria (reconocidas como cuarta hoja germinativa y exploradoras del embrión), y es sabido que defectos en el proceso de migración lleva a severos defectos congénitos conocidos como neurocristopatías.⁽⁶⁾

Sánchez Vásquez S,⁽¹⁸⁾ refiere que existe una red epigenética micro ARN no codificante íntimamente ligada a la regulación espacio temporal de la migración de la cresta neural. Influencias ambientales negativas inducidas por teratógenos como el alcohol y la vitamina A y sus derivados pueden interferir estos procesos moleculares provocando adelanto o retraso en dicha actividad migratoria, alterando el calendario embriológico de diferenciación de este grupo celular traduciéndose en defectos congénitos graves y múltiples, dada la diversidad de derivados definitivos que de la cresta neural se originan, así como enfermedades de aparición en la vida postnatal entre las que se destacan: labio y paladar fisurado, neurofibromatosis tipo I, síndrome de Charge, síndrome de DiGeorge, megacolon agangliónico, diversos tipos de cánceres tales como melanoma, neuroblastoma, carcinoma de células de Merkel y neoplasia endócrina múltiple.^(6,18)

El hecho de conocer por resultados en investigaciones como la de Skrypek N,⁽¹³⁾ que el comportamiento de las células metastásicas sea similar al de la cresta neural, abre un capítulo esperanzador en la comprensión del comportamiento tumoral y por tanto en el tratamiento de determinados tipos de cáncer, criterio que comparten los autores de este trabajo.

Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles

A pesar de la naturaleza prevenible de la mayoría de las enfermedades no transmisibles, la eficacia de las actuales estrategias de intervención es limitada, como se refleja en el aumento continuo de la prevalencia tanto en países desarrollados, de las cuales son prácticamente endémicas, como en vías de desarrollo, incluido Cuba.

El desarrollo temprano tiene un papel central para determinar la susceptibilidad de un individuo a enfermedades no transmisibles en etapas posteriores de la vida. La novedosa información sobre los mecanismos moleculares subyacentes, en especial los procesos epigenéticos, ofrecen la esperanza para obtener biomarcadores que indiquen el riesgo y para desarrollar nuevas intervenciones preventivas y terapéuticas personalizadas.⁽¹⁹⁾

Aun cuando siempre se ha asumido que ciertas enfermedades como asma, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, desórdenes psiquiátricos y neurodegenerativos o incluso el cáncer eran consecuencia de la predisposición genética, hoy, con los avances alcanzados en el campo de la epigenética, esta premisa no es del todo cierta.⁽¹⁹⁻²³⁾

Si bien esta predisposición genética, a priori, parece escapar del control humano y no puede ser modificado a voluntad, estudios recientes han puesto de manifiesto que ciertos aspectos relativos a la conformación del estilo de vida tienen una marcada influencia sobre cómo se comportan los genes. De manera que, el hombre puede contribuir de manera consciente a la expresión génica,⁽²⁾ criterio con el cual están de acuerdo los autores del presente trabajo.

Décadas atrás, gran parte de la investigación científica en la fisiopatología de las enfermedades crónicas no transmisibles estuvo enfocada en el papel de variantes génicas que estuviesen relacionadas con una alterada expresión génica. Sin embargo, los estudios de polimorfismos genéticos no fueron capaces de dar cuenta de la diversidad de fenotipos relacionados con las enfermedades complejas. Hoy es bien sabido que la regulación génica es un proceso que va más allá del genoma, lo que se conoce como regulación epigenética, la cual podría modificar la memoria génica que se establece desde etapas tempranas del desarrollo.⁽²⁰⁾

Evidencia epidemiológica y experimental muestra que individuos expuestos a ambientes intrauterinos adversos durante las ventanas críticas presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles como las declaradas en párrafos anteriores y los mecanismos que subyacen a este fenómeno están determinados por múltiples factores.⁽¹⁵⁾

En este sentido, la placenta es el órgano por excelencia que media entre el ambiente materno y fetal, por lo tanto, alteraciones en su función metabólica y endocrina impactan directamente en el desarrollo del vástago.^(14,15)

A su vez, factores propios del feto como el dimorfismo sexual afectan el resultado final de la programación fetal debido a la diferencial expresión génica y respuesta a los esteroides sexuales de los fetos masculinos y femeninos, que les confieren diferentes grados de susceptibilidad a los estímulos ambientales.⁽²¹⁾

Factores activadores de los mecanismos epigenéticos

La epigenética es una ciencia muy joven y por ello no están totalmente dilucidados los mecanismos que desde el ambiente natural, social y cultural pueden desencadenar uno o más mecanismos epigenéticos y las vías por las que esto se logra. Algunos hábitos como la alimentación, el consumo de alcohol o tabaco, el medio donde se vive o la práctica de ejercicio físico se han asociado a cambios o marcas epigenéticas implicadas en el desarrollo de una serie de enfermedades en humanos, los cuales, como se ha comentado ya actúan desde la vida intrauterina generan cambios epigenéticos que pueden ser transmitidos a la descendencia o incluso a terceras generaciones.^(2,4)

Alimentación

Según datos de 2014, las Naciones Unidas estiman que 12% de la población mundial sufre algún grado de desnutrición. Se calcula que más de 1/3 de estas personas corresponden a mujeres en edad fértil.⁽²⁴⁾ Numerosas evidencias demuestran que la desnutrición en el período prenatal y de lactancia resulta en la modificación de las funciones cognitivas, socio-emotivas y disturbios en el aprendizaje y memoria, incrementando el riesgo de enfermedades psiquiátricas tales como la depresión, desórdenes de la personalidad y esquizofrenia.⁽²³⁾

Estudios clínicos realizados en niños expuestos a malnutrición proteica muestran cambios en el comportamiento que se mantienen aún en la etapa adulta. Estos cambios involucran problemas de atención, hiperactividad, agresividad y otras conductas antisociales, cuyas consecuencias representan un costo económico y humano inconmensurable.^(23,24)

La alimentación es sin dudas un importante factor epigenético para explicar la actual crisis de la salud. Existe un creciente interés en que la disponibilidad de micronutrientes puede modular el epigenoma y por lo tanto favorecer la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades en los individuos, en lo particular en micronutrientes donantes de metilo, incluyendo el ácido fólico, lo que podría modificar directamente la metilación del ADN en los seres humanos.⁽²⁴⁾

Junqueira MP,⁽²⁵⁾ declara que la microbiota intestinal humana es similar a un verdadero órgano, que desempeña un papel crítico en la salud humana y en la enfermedad. La modificación de la misma con prebióticos y probióticos, representa una importante estrategia terapéutica para la prevención y tratamiento de enfermedades humanas. Una dieta basada a predominio de plantas y escasa en productos de origen animal, sobre todo carnes rojas y grasas, previene enfermedades por nutrientes, además por ser fuente de pre y probióticos, garantiza el equilibrio de la flora intestinal.

Exposición al humo de tabaco

El tabaquismo es, según la OMS, la mayor epidemia que enfrenta la humanidad. De los 4800 compuestos identificados en el humo del tabaco 69 producen cáncer de manera directa por mutaciones en la molécula de ADN, pero otros, lo hacen de manera indirecta por la vía epigenética.⁽²⁶⁾ El humo del tabaco puede provocar hipermetilación de los genes que codifican para una proteína quinasa que tiene como consecuencia el desarrollo de cáncer de pulmón en humanos.⁽²⁷⁾ Además representa el factor de mayor riesgo de sufrir asma y su acción epigenética en este sentido ocurre a través del rompimiento de la homeostasia de histonas acetiltransferasas-histonas desacetilasas en las células inmunitarias de las vías aéreas,⁽²¹⁾ así como enfermedades autoinmunes del tipo de la esclerosis múltiple.⁽¹⁾

También se asocia a prematuridad, crecimiento intrauterino retardado, obesidad y asma a edades tempranas.^(5,28)

Otras investigaciones reportan relación entre el tabaquismo materno y defectos en el neurodesarrollo,⁽²⁹⁾ así como malformaciones congénitas como cardiopatías y fisurado labial y palatino.^(6,18)

Consumo de alcohol

El patrón de metilación del ADN es establecido por primera vez durante la gastrulación^(5,12) y la exposición al alcohol puede generar diversas secuelas en los grupos donantes de metilo y subsiguientes modificaciones epigenéticas.⁽⁸⁾ Estudios en animales, se ha mostrado la inhibición del folato mediado por la síntesis de la metionina, que genera la interrupción de los procesos de metilación dirigidos por la forma activada de la metionina (S-adenosil metionina). El alcohol parece interferir con la ruta metabólica del folato-metilo para donantes de metilo, mediante la inhibición de la sintasa de metionina y adenosil metionina transferasa, provocando un aumento de los requerimientos de colina para utilizarla como donante de carbonos.⁽⁶⁾

Otros estudios en animales señalan que muchos de los genes muestran cambios en la metilación, así como en la expresión del ARNm, concluyéndose que el consumo de alcohol tiene el potencial de modificar epigenéticamente genes críticos que intervienen en el neurodesarrollo traduciéndose en gliosis reactiva, disminución en el número de neuronas e incremento de la apoptosis,⁽³⁰⁾ así como en todos los sistema orgánicos en

los cuales las células de la cresta neural dejen derivados, población celular embrionaria especialmente vulnerable al etanol.⁽⁶⁾

Los efectos del alcohol en la madre se traducen en hipometilación, y a nivel del padre, altera la metilación de los genes impresos en el gameto masculino y en el espermatozoide se genera la reducción de los niveles de RNAm metiltransferasa de citosina. De esta manera, hasta hace unos años, en una consulta de diagnóstico prenatal, podría haberse informado a una gestante que el hecho de que el padre de su futuro hijo fuera alcohólico no tenía consecuencias para la descendencia debido a que el alcohol no provoca daños al ADN.⁽³¹⁾ En la actualidad la situación es diferente pues se sabe que estos efectos epigenéticos pueden transmitirse a las siguientes generaciones.

Así, el alcoholismo catalogado como un problema de base esencialmente social y cultural, puede desencadenar reacciones bioquímicas implicadas en el mecanismo epigenético de la metilación del ADN, convirtiéndose, por sus consecuencias a largo plazo en un problema eminentemente biológico.⁽³¹⁾

Consumo de ácido fólico

El ácido fólico es un micronutriente esencial para el buen funcionamiento de diversas vías metabólicas en las células, existen condiciones en las que su aprovechamiento puede estar disminuido, ya sea por una reducción en la biodisponibilidad o por un incremento en las demandas, en cualquiera de los casos, tanto el ácido fólico como la metionina son necesarios para mantener los patrones de metilación de diversas moléculas, que incluye el material genético, regulando así la expresión génica; por otra parte la disminución en la concentración de ácido fólico está relacionada con hiperhomocisteinemia, fenómeno desencadenante de estrés oxidativo.⁽²⁴⁾

El aporte de folatos y vitamina B12 durante el embarazo es esencial para un desarrollo fetal y placentario adecuado y para la salud del individuo a largo plazo. Su deficiencia puede inducir alteraciones y patologías fetales como bajo peso al nacer, recién nacidos pretérmino, defectos del tubo neural y otras malformaciones.⁽⁹⁾ Una razón aumentada de folato/vitamina B12 durante el embarazo altera la metilación del DNA, ya sea por hiper o hipometilación de genes específicos, inhibiendo (genes protectores) o aumentando (genes relacionados con enfermedades) respectivamente.⁽³²⁾

La información actual permite plantear que la ingesta excesiva de ácido fólico, una condición que podría producirse con el consumo elevado de alimentos fortificados y suplementación adicional, no es inocua ni durante el embarazo ni fuera del mismo.^(32,33) Por ello, los autores sostienen el criterio que los posibles efectos adversos del suministro excesivo de ácido fólico deben ser de manejo médico exclusivo para evitar que este deje de consumirse, lo cual acarrearía serios problemas de salud, dado los efectos beneficiosos bien documentados de esta vitamina. Conviene también educar a la población para que no consuma el ácido fólico sin previa prescripción médica, por los posibles efectos adversos de su sobredosis.

Estrés

Existen referencias en la literatura médica que sustentan relación entre el estrés prenatal sostenido y la aparición de defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas, así como fisurado labial y palatino, lo cual puede estar asociado a vasoconstricción

generalizada, incluido el lecho vascular placentario provocada por las catecolaminas, e hipoxia ovular secundaria.⁽³³⁾

Diversos estudios han demostrado que una activación excesiva o prolongada de los sistemas de respuesta al estrés, puede afectar la neuroprogramación epigenética del feto e infante y asociarse a cambios en la arquitectura del cerebro en continuo desarrollo, lo que tiene consecuencias a nivel físico, psicológico y neurocognitivo, incluso a largo plazo.⁽²³⁾

Una de las consecuencias primarias del estrés tóxico experimentado por la madre durante el embarazo es la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en el feto.^(34,35) Los niveles de cortisol fluctuantes pueden afectar las regiones del cerebro implicadas en el miedo, la ansiedad y la respuesta impulsiva, lo que puede generar una sobreproducción de conexiones neuronales; mientras que las regiones dedicadas al razonamiento, la planificación y el control del comportamiento pueden producir un menor número de conexiones neuronales.⁽²²⁾

Técnicas de reproducción asistida

Se ha expresado que una de las modificaciones epigenéticas más relevantes es el proceso de metilación de citosina, que es de vital importancia para mantener el silenciamiento génico en el desarrollo normal, la impronta genómica y la inactivación del cromosoma X. Así, cuando se producen alteraciones en la impronta genética (fenómeno genético por el que ciertos genes son expresados de un modo específico que depende del sexo del progenitor),⁽⁶⁾ estos pueden desencadenar enfermedades, especialmente aquellas relacionadas con defectos en el desarrollo embrionario y el proceso neoplásico.⁽³⁶⁾

Existe evidencia de que factores genéticos y ambientales en las parejas infértiles pueden tener efectos adversos en el proceso epigenético que controla la implantación, la placentación, el desarrollo de los órganos y el crecimiento fetal, por lo que pudiera ser esta la causa de las deficiencias en los recién nacidos y no ser propiamente la técnica de reproducción asistida utilizada. De cualquier manera, los autores consideran que, afirmaciones al respecto deben ser emitidas con cautela, haciéndose necesarios estudios más rigurosos que aporten luz sobre un tema tan relevante, pues el objetivo de la reproducción asistida es auxiliar a parejas con trastornos de la fertilidad a concebir un hijo deseado, pero además sano.

Epigenética, promoción de salud y prevención de enfermedad

Con todos los aspectos analizados queda esclarecido por qué la ciencia hoy refuta el determinismo genético. La expresión del genotipo depende de la interacción de este con el medio, lo que ha facilitado durante los últimos años el avance en las investigaciones con fines terapéuticos.^(5,7)

Con el descubrimiento de la etiología epigenética de muchas patologías humanas se han comenzado a desmoronar, en alguna medida, las expectativas de desentrañar los misterios de la herencia a partir del secuenciamiento del genoma humano. La humanidad ha incursionado a lo largo de la era de la genética y ahora comienza su tránsito en la de la epigenética, en la cual se vislumbra un dilema de profundo contenido bioético.⁽²⁾

El hombre puede contribuir a la modificación de la herencia biológica y esta es la razón por la que aparece en el horizonte el tema de la responsabilidad humana en relación con la heredabilidad de los caracteres genéticos y su modificación por la acción deliberada o no de factores externos que el humano alarmantemente propicia y que por tanto puede modificar positivamente en favor de la salud; eso es promoción de salud, que a criterio de la OMS se define como: “la acción de proporcionar a los pueblos los medios necesarios para mejorar su salud y ejercer un mayor control sobre la misma”.⁽³⁷⁾

Los autores son del criterio que si bien la multitud de factores ambientales que pueden provocar los cambios que acontecen en el curso de la ontogenia, prácticamente en todas las células y en cualquier época de la vida, su influencia tiene una importancia extrema en la época prenatal, cuando acontece la reprogramación epigenética. Ello abre un caudal de posibilidades en relación al cuidado de la infancia desde antes de la concepción en función de un crecimiento y desarrollo infantil óptimo, para transitar a una adultez saludable y sostenible.

Hernández Rojas PE,⁽⁴⁾ refiere que la programación de una sociedad más sana será posible si se logra disminuir la incidencia de patologías obstétricas, por lo que hace especial énfasis en el rol de los profesionales de la obstetricia y la pediatría, que a su juicio son los primeros en accionar sobre la salud de un individuo.

Los autores de este trabajo consideran que el quehacer debe generalizarse a la comunidad galana, pero sobre todo al médico general que labora en la Atención Primaria de Salud, que es sin dudas el primer baluarte en la atención médica a la población.

Martínez Picabea de Giorgiutti E,⁽²⁾ en la sesión privada del Instituto de Bioética, el 28 de julio de 2016, formuló dos importantes interrogantes: ¿qué influencia, o efecto epigenético a la distancia, podrían ejercer costumbres como el fumar o consumir drogas, para las generaciones venideras? y ¿qué acciones tóxicas podrían significar, para futuros descendientes, la tarea de quienes trabajan en basureros electrónicos, o de quienes viven en sitios contaminados? Ciertamente es que no es posible el control absoluto a voluntad del medio, pero es posible tomar recaudos en favor de su preservación o de la reversión del daño infringido.

En perfecto acuerdo con los criterios de diversos investigadores consultados,^(2,5,7) los autores consideran que cada humano no es solo producto de a lo que él se sometió, es también un compendio de a lo que se sometieron sus antecesores. Tiene entonces la posibilidad de optar por hábitos que influyan positivamente sobre su salud en el curso de la ontogenia, la de sus contemporáneos y la de generaciones venideras. En fin, es dueño legítimo de contribuir al control de la expresión de su código genético, y todavía más, a lo que a través de él transfiera a sus hijos y a los hijos de sus hijos, mediante la adopción de estilos de vida saludables y el cuidado del entorno.⁽²⁾

A manera de reflexión generalizadora, los autores consideran que, los genes escriben el curso de la ontogenia, pero los epígenes lo rescriben; desde esta óptica, la genética ha dejado de ser fatalidad en la misma medida que la epigenética remerge como oportunidad: es menester la impostergable necesidad de aprovecharla.

CONCLUSIONES

La ontogenia humana es regulada por el código genético y por un sistema de marcas epigenéticas heredables y reversibles determinadas por el ambiente, cuyos efectos pueden conducir a un desarrollo saludable o no, también a la predisposición de padecer de forma temprana o tardía de enfermedades crónicas no transmisibles. Entre los factores ambientales que más referidos en la literatura como desencadenantes de marcas epigenéticas están la alimentación, hábitos tóxicos, estrés, consumo inadecuado de ácido fólico y técnicas de reproducción asistida. Es imprescindible la visión de estos aspectos en las estrategias de promoción de salud y prevención de enfermedad, a implementar desde etapas previas a la concepción, en el curso de la gestación y durante toda la vida, pero sobre todo intencionadas a los niños y adolescentes, en los cuales aún no se han conformado las actitudes ni consolidado los valores.

La primera autora del presente artículo agradece infinitamente a su inolvidable amigo Dr. Alejandro Noda Pulido, quién desde su joven sabiduría incentivó en ella el interés por el trascendente tema de la epigenética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iridoy Zulet M, Pulido Fuentes L, Ayuso Blanco T, et al. Modificaciones epigenéticas en neurología: alteraciones en la metilación del ADN en la esclerosis múltiple. Neurología [Internet]. 2017 [citado 02/02/2018]; 32(7): 463-68. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-modificaciones-epigeneticas-neurologia-alteraciones-metilacion-S0213485315000638>
2. Martínez Picabea de Giorgiutti E. Epigenética: de los mecanismos moleculares a la responsabilidad humana. Comunicación en la sesión privada del Instituto de Bioética [Internet]. Anales de la Academia de Ciencias Morales y Políticas [Internet]. 2016; [citado 12/02/2018]. Disponible en: <https://www.ancmyp.org.ar/user/FILES/Picabea%20de%20G.I.16.pdf>
3. Calvo DG, Iglesias Gutiérrez E, Llorente Cortés V. Biomarcadores epigenéticos y enfermedad cardiovascular: los microARN circulantes. Rev Esp Cardio [Internet]. 2017 [citado 11/09/2018]; 70: 763-9. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-biomarcadores-epigeneticos-enfermedad-cardiovascular-los-articulo-S0300893217301586>
4. Hernández Rojas PE, Hernández Bonilla A, García de Yéguez M. ¿Podemos los obstetras programar una sociedad más sana? Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2017 [citado 11/09/2018]; 77(2): 133-42. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/319531889_Podemos_los_obstetras_programar_una_sociedad_mas_sana

5. Krause BJ, Castro Rodríguez JA, Uauy JA, et al. Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2016 [citado 16/11/2018];87(1). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41062016000100002&script=sci_arttext&tlng=en
6. Saddler TW. Embriología Médica con orientación clínica. 13 a ed. España: Editorial Wolters Kluwer; 2016.
7. Bugarín González R, Carracedo A. Trabajando juntos Genética y medicina de familia. Medicina de Familia Semergen [Internet] 2018 [citado 19/03/2018];44(1): 54-60. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359317302733-S300>
8. Lowdon RF, Jang HS, Wang T. Epigenetic Regulation in Vertebrate Genomes. Trends in Genetics 2016;32(5):269-83. Citado en PubMed: PMID: 27080453.
9. Taboada Lugo N, Herrera Martínez M. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. Medicent Electrón [Internet]. 2018 [citado 15/02/2018];22(3). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2018/cmc183b.pdf>
10. Riera Vázquez L, San Miguel Pentón A, Pimienta Pérez N. La Epigenética, una nueva perspectiva en Medicina. Acta Médica del Centro [Internet]. 2015 [citado 02/02/2018];9(1): 66-69. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2015/mec151m.pdf>
11. Corella D, Ordovas JM. Conceptos básicos en biología molecular relacionados con la genética y la epigenética. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2017 [citado 02/02/2018];70(9): 744-753. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893217302221>
12. Penchaszadeh V. Mecanismos epigenéticos y programación fetal [Internet]. Buenos Aires: Primera Jornada Nacional Dohad de la Sap Origen de la salud y la enfermedad en el curso de la vida; 2018 [citado 10/12/2018]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/congresos_2018/DOHAD/DO01-DOHAD-Oport en etapas criticas-Penchaszadeh.pdf
13. Skrypek N, Goossens S, De Smedt E, et al. Epithelial- Mesenchymal-Transition: Epigenetic Reprograming Driving Cellular Plasticity. Trends in Genetics. 2017;33(12):943-959. Citado en PubMed: PMID: 28919019.
14. Chavira Suárez E, Gloria Piña J, Antuna Puente BP, et al. Factores ambientales adversos durante el embarazo: ajustes epigenéticos fetales y sus consecuencias en el fenotipo. Mens Bioquim [Internet]. 2017 [citado 11/03/2018];41: 29–36. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/315075132_Factores_ambientales_adversos_durante_el_embarazo_ajustes_epigeneticos_fetales_y_sus_consecuencias_en_el_fenotipo_ISSN-0188-137X

15. Casanello P, Castro Rodríguez JA, Uauy R, et al. Programación epigenética placentaria en restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 15/03/2018]; 87(3): 154-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410616300183>
16. Rojas Leonart I, García Gasca SA, Bárcenas Ibarra A. Teratogénesis; consideraciones y actualización. *Rev Electrónica de Veterinaria* [Internet]. 2015 [citado 16/03/2018]; 16(9): 1-16. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63641785001>
17. Tirado Amador LR, Madera Anaya MV, González Martínez FD. Interacciones genéticas y epigenéticas relacionadas con fisuras de labio y paladar no sindrómicas. *Avances en Odontostomatología* [Internet]. 2016 [citado 13/03/2018]; 32(1): 21-34. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852016000100003
18. Sánchez Vásquez S. Control Epigenético-MicroARN de la Migración de las Células de la Cresta Neural en Vertebrados [Tesis en Internet para optar el título Profesional de Bióloga Genetista Biotecnóloga]. Lima: UNMSM; 2015 [citado 21/03/2018]. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/4100/S%c3%a1nchez_v_e.pdf?sequence=1&isAllowed=y
19. Robaina Castellanos GR. Bajo peso al nacer, prematuridad y enfermedades crónicas en la adultez. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 02/02/2018]; 89(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312017000200001&script=sci_arttext&lng=pt
20. Martínez García RM, Jiménez Ortega AL, González Torres H, et al. Prevención de la obesidad desde la etapa perinatal. *Nutr Hosp* [Internet]. 2017 [citado 14/12/2018]; 34(4). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112017001000011
21. Castro Rodríguez JA, Krause BJ, Uauy R, et al. Epigenética en enfermedades alérgicas y asma. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 17/03/2018]; 87(2): 88-95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410616000577>
22. Vohr BR, Poggi Davis, Wanke CA, Krebs NF. Neurodevelopment: the impact of nutrition and inflammation during preconception and pregnancy in low-resource settings. *Pediatrics*. 2017; 139(S1): 38-49. Citado en PubMed: PMID: 28562247.
23. Martínez Morga M, Martínez S. Desarrollo y plasticidad del cerebro. *Rev Neurol* [Internet] 2016 [citado 19/11/2018]; 62(10): 51-56. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2016019>
24. Scarlett Carrillo-Gómez C, Molina-Noyola LD, Torres-Bugarín O. Ácido fólico: económico modulador de la estabilidad genómica, epigenética y el cáncer; deficiencias, fuentes, efectos adversos por exceso y recomendaciones gubernamentales. *El Residente* [Internet]. 2017 [citado 11/03/2018]; 12(3): 89-103. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75578>

25. Junqueira MP. ¿Por qué nos estamos enfermando? Contribuciones Científicas y Tecnológicas [Internet]. 2016 [citado 11/03/2018]; 41: 4-9. Disponible en: https://www.google.com/search?q=epigen%C3%A9tica,+salud+prenatal&client=firefox-b-ab&ei=972vWtysLbGQ_Obr8IuoCg&start=80&sa=N&biw=1366&bih=659
26. Maccani JZ, Maccani MA. Altered placental DNA methylation patterns associated with maternal smoking: current perspectives. *Adv Genomics Genet.* 2015; (5): 205-14. Citado en PubMed: PMID: 26203295.
27. Rojas Moreno AP, Bruges RE, Cañas Arboleda A, et al. Regulación epigenética en cáncer de pulmón: implicaciones para el clínico. *Univ Med [Internet].* 2016 [citado 02/12/2018]; 57(3): 332-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-3.recp>
28. Sanabria JS, Arce JD, Sierra OM, Gil AM. Tabaquismo materno como un factor posiblemente implicado en el desarrollo de la obesidad infantil. *Rev Chil Obstet Ginecol [Internet].* 2016 [citado 22/12/2018]; 81(6): 526–33. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000600013
29. Acosta J, Guzmán G, Sesarini C, et al. Introducción a la neurobiología y neurofisiología del Trastorno del Espectro Autista. *Rev Chil Neuropsicol [Internet].* 2016 [citado 22/03/2018]; 11(2): 28-33. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179348853008>
30. Cuitavi Martín J. Estudio de las alteraciones cerebrales en animales adultos expuestos al etanol durante la gestación y/o durante la adolescencia tardía: Mecanismos moleculares y celulares [Internet]. Trabajo fin de grado en Biotecnología. España: Universidad Politécnica de Valencia; 2016 [citado 22/03/2018]. Disponible en: <http://riUNET.upv.es/bitstream/handle/10251/66956/CUITAVI%20-%20Estudio%20de%20las%20alteraciones%20cerebrales%20en%20animales%20adultos%20expuestos%20al%20etanol%20durante%20....pdf?sequence=4>
31. Rey Buitrago M. Genética molecular del alcoholismo. *Rev Fac Med [Internet].* 2015 [citado 15/02/2018]; 63(3). Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/49352/52413>
32. Castaño E, Piñuñuri R, Hirsch S, et al. Folatos y Embarazo, conceptos actuales. ¿Es necesaria una suplementación con Acido Fólico? *Rev Chil Pediatr [Internet].* 2017 [citado 15/02/2018]; 88(29). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41062017000200001&script=sci_arttext&lng=pt
33. Martínez Leyva G, Blanco Pereira ME, Rodríguez Acosta Y, et al. De la embriogénesis a la prevención de cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y pared abdominal [Internet]. 2016 [citado 19/03/2018]; 38(2). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2956/1717>

34. Aguirre E, Abufhele M, Clínica R. Estrés prenatal y sus efectos. Fundamentos para la intervención temprana en neuroprotección infantil. Estudios Públicos [Internet] 2016 [citado 15/03/2018]; 144: 7-29. Disponible en: https://www.cepchile.cl/cep/site/artic/20170113/asocfile/20170113095631/rev144_ea_guirre_otros.pdf
35. Cáceres R, Martínez-Aguayo JC, Arancibia M, Sepúlveda E. Efectos neurobiológicos del estrés prenatal sobre el nuevo ser. Rev Chil Neuro-Psiquiatr [Internet]. 2017 [citado 22/03/2015]; 55(2). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272017000200005
36. Novelle García M. Análisis de la influencia epigenética de los tratamientos de reproducción asistida en los resultados gestacionales y perinatales [Tesis en Internet]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid ;2015 [citado 22/03/2015]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=45901>
37. Pupo Ávila NL. Promoción y educación para la salud. En: Álvarez Sintés R. Medicina General Integral. Vol.1. Cap.15. 3era. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p. 122-24.

Conflicto de intereses:

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Blanco Pereira ME, Gonzáles Gil A, Luna Ceballos EJ, Almeida Torre L, Torres Del Valle FD, Bethencourt Herrera EA. Epigenética y ontogenia humana, baluarte inestimable en la promoción de salud y prevención de enfermedad. Rev Méd Electrón [Internet]. 2019 Jul-Ago [citado: fecha de acceso]; 41(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3048/4391>