



Epigenética del neurodesarrollo humano, por la promoción de su salud y prevención de enfermedad

Epigenetics of human neurodevelopment, for the promotion of health and prevention of disease

María Elena Blanco-Pereira^{1*}  <https://orcid.org/0000-0001-8139-3288>

Damarys Hernández-Suárez¹  <https://orcid.org/0000-0003-2840-0041>

Grecia Martínez-Leyva¹  <https://orcid.org/0000-0001-6013-9985>

María Carla Pérez-Moreno¹  <https://orcid.org/0009-0006-9481-5746>

María Fernanda Ricardo-Falcón¹  <https://orcid.org/0009-0009-7772-9020>

Kevin Pérez-García¹  <https://orcid.org/0009-0001-8262-9624>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

* Autora para la correspondencia: blancomariaelena147@gmail.com

RESUMEN

El neurodesarrollo, como toda la ontogenia, tiene en su génesis un componente predeterminado genético y a la vez la modulación del ambiente; en la interfaz entre ambos, los mecanismos epigenéticos. El objetivo del trabajo es estructurar los referentes teóricos sobre la relevancia de la epigenética en el neurodesarrollo normal y defectuoso, que contribuyan a la promoción de su salud y prevención de enfermedad. Se revisó la literatura médica publicada en los últimos cinco años, en español e inglés y un libro de la especialidad de Embriología; para ello se usaron palabras clave apropiadas. La epigenética hace referencia al conjunto de reacciones químicas que modifican la



expresión del genoma sin alterar su secuencia, determinado por el ambiente; puede ser estable, heredable y reversible. La reprogramación epigenética alcanza su máxima expresión durante los mil días después de la fecundación, y es responsable de eventos ontogénicos normales y defectuosos, incluidos los relacionados con el neurodesarrollo; se destaca la anencefalia y el trastorno espectro autista. Factores ambientales, tales como nutrición, edad parental, hábitos tóxicos y estrés, tienen implicaciones epigenéticas reconocidas. Estos aspectos deben tenerse en cuenta en las estrategias prioritarias de promoción, prevención y cuidados del neurodesarrollo en el curso de la ontogenia humana.

Palabras clave: epigenética, ontogenia humana, neurodesarrollo saludable, defectos del neurodesarrollo.

ABSTRACT

Neurodevelopment, like all ontogeny, has in its genesis a predetermined genetic component and at the same time the modulation of the environment; epigenetic mechanisms are at the interface between the two. The objective of the work is to structure theoretical references on the relevance of epigenetics in normal and defective neurodevelopment, which contribute to the promotion of health and prevention of disease. The medical literature published in the last five years in Spanish and English, and a textbook on Embryology were reviewed; appropriate keywords were used. Epigenetics refers to the set of chemical reactions that modify the expression of the genome without altering its sequence, determined by the environment it can be stable, heritable, and reversible. Epigenetic reprogramming reaches its maximum expression during the thousand days after fertilization and is responsible for normal and defective ontogenic events, including those related to neurodevelopment; anencephaly and autism spectrum disorder highlights. Environmental factors such as nutrition, parental age, toxic habits and stress have recognized epigenetic implications. These aspects must be taken into account in the priority strategies for the promotion, prevention and care of neurodevelopment in the course of human ontogeny.

Key words: epigenetics, human ontogeny, healthy neurodevelopment, neurodevelopmental defects.

Recibido: 04/10/2024.

Aceptado: 14/04/2025.

INTRODUCCIÓN

La imposibilidad de explicar eventos de la ontogenia normal y defectuosa desde la óptica meramente genética, aun después de la culminación del Proyecto Genoma Humano, en



2003, ha multiplicado el interés de la comunidad científica en descifrar los mecanismos moleculares que regulan el desarrollo individual, la diferencia en el riesgo de padecer una enfermedad y, también, en los contrastes observados entre pacientes a una determinada estrategia terapéutica, con el fin de avanzar en la medicina personalizada.⁽¹⁾

El progreso en la genética ha despejado grandes dudas en cuanto al diagnóstico de enfermedades no conocidas y la farmacogenética ha abierto nuevas puertas en el tratamiento de determinadas dolencias humanas. Sin embargo, entre los factores determinantes de la salud, la genética únicamente es capaz de explicar 30 % de la variabilidad, el restante 70 % se debe a factores ambientales.⁽¹⁻³⁾

Los mecanismos moleculares implicados en la conexión entre medio y genes se denominan epigenéticos, y la ciencia que los estudia es la epigenética. Dichos mecanismos consisten en marcas químicas que se ligan al ácido desoxirribonucleico (ADN) que regulan su expresión sin modificar su secuencia. Igual que las mutaciones genéticas, las epigenéticas son heredables, pero tienen la sustancial diferencia de ser reversibles.^(4,5)

Por su parte, las características propias de las modificaciones epigenéticas las hacen atractivas, tanto para la búsqueda de biomarcadores de predicción y diagnóstico de enfermedades, como potenciales dianas terapéuticas.⁽¹⁾ Además, el conocimiento de que el ambiente regula la función de los genes constituye una herramienta de incuestionable valor para la promoción de la salud y la prevención de enfermedades.⁽⁴⁻⁶⁾

El neurodesarrollo, la cognición y la conducta, son procesos biológicos de extrema complejidad, como lo es el cerebro humano, órgano más estructurado, modelo insigne de la perfección evolutiva que, como toda la ontogenia, tiene en su génesis un componente predeterminado genético y, a la vez, la modulación del ambiente. Ambos factores interactúan entre sí, dinámica y sistemáticamente, en la interfaz entre ambos. Los mecanismos epigenéticos regularizan la expresión de cada gen, en virtud de las condiciones externas e internas del organismo, de la etapa del desarrollo, del tejido y tipo celular.^(5,7,8)

¿Cuáles son los referentes teóricos sobre la relevancia de la epigenética en el neurodesarrollo normal y defectuoso, que contribuyen a la promoción de su salud y prevención de enfermedad? A partir de esta interrogante, se plantea como objetivo estructurar los referentes teóricos sobre la relevancia de la epigenética en el neurodesarrollo normal y defectuoso, que contribuyan a la promoción de su salud y prevención de enfermedad.

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, y un libro de la especialidad Embriología. Se utilizaron los descriptores: epigenética, ontogenia humana, neurodesarrollo y



programación fetal. La búsqueda se realizó entre diciembre de 2023 y abril de 2024, y quedó limitada para los últimos cinco años en el 90 % de las referencias.

Se seleccionaron artículos originales y de revisión, opinión de autores, 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 102 trabajos y se escogieron 30 por su calidad y ajuste al objetivo de la investigación.

DISCUSIÓN

Epigenética

Apuntes históricos, definición y mecanismos moleculares implicados

En tiempos lejanos, Aristóteles (384-322 a. C.) observó el desarrollo del embrión de pollo en diferentes días de incubación, y describió hallazgos cruciales que le permitieron proponer los "gérmenes" del término epigénesis,⁽⁹⁾ definido por William Harvey, en 1650, como un proceso gradual, desde el cigoto hasta el organismo multicelular complejo, en oposición al preformismo predominante en la época, que proponía que en un embrión las partes adultas estaban formadas desde su origen "a menor escala".^(10,11)

Jean Baptiste Pierre Antoine de Monet, caballero de Lamarck, en 1809 publicó su filosofía zoológica: los seres vivos evolucionan adaptándose a las condiciones ambientales en que se desarrollan. Aunque su tesis tuvo escaso éxito, fue la primera sistematización de una teoría evolutiva, retomada en parte, cincuenta años más tarde, por Darwin, quien reglamentaría la teoría de la selección natural.⁽¹²⁾

Pasado un siglo, se estableció una dinámica de estudio que serviría como fundamento, en cierta manera, a la reivindicación de Lamarck. Se trata de la epigenética, término traspuesto a la biología moderna por Conrad Waddington, en 1942, entendido como una red de procesos del desarrollo, concatenada entre el genotipo y el fenotipo, de tal forma que un disturbio en una etapa temprana puede llevar a alteraciones de largo alcance en diferentes órganos y tejidos.⁽¹³⁾ En ese entonces, el concepto de epigenética aludía a la ontogenia en su componente estructural, y no en el molecular.⁽⁹⁾

Hoy se incursiona en la epigenética molecular y se asumen términos como reprogramación epigenética y herencia epigenética transgeneracional. La primera se refiere a un cambio persistente en una función celular como respuesta a un estímulo ambiental temprano que puede ser perpetuada, dando origen a patologías en la vida adulta, lo que se conoce como orígenes tempranos de la salud y enfermedad. La segunda, es un tipo de herencia no genética por la cual la memoria de un evento ambiental se mantiene en ausencia del estímulo inductor a lo largo de varias generaciones ulteriores.^(9,14-16)

La literatura especializada registra una multitud de definiciones para el término epigenética. Los autores del presente artículo lo asumen, al igual que Legüe,⁽⁸⁾ como



cambios a largo plazo en el potencial transcripcional o expresión génica, heredables mitótica o meióticamente, sin alteraciones en la secuencia del ADN.

Además, la plasticidad fenotípica es la capacidad de un organismo de cambiar adaptativamente su fenotipo en respuesta a variaciones del ambiente. Su base molecular es el cambio en múltiples funciones celulares, que se determina por diferencias en la expresión génica y son propiciadas por cambios en el entorno molecular del ADN.⁽⁸⁾ Los mecanismos moleculares epigenéticos son múltiples, pero tres son los más estudiados y referidos en la literatura. Aunque de diferente naturaleza, actúan de manera sincrónica y combinada. La metilación del ADN es el proceso epigenético mejor estudiado y comprendido.^(3,4)

La metilación directa del ADN consiste en 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 posnatal, el envejecimiento y en todos los tipos celulares.^(8,10) El grado de metilación se correlaciona con la actividad transcripcional, la hipometilación con el incremento de la expresión génica y la hipermetilación con el silenciamiento de genes.^(3,4,10)

Así, las histonas, proteínas estructuralmente unidas al ADN, son modificadas a través de metilaciones, acetilaciones o fosforilaciones que llevan a remodelaciones de la cromatina.⁽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 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).^(3,10)

Los micro-ARNs, 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 regulación epigenética por micro-ARNs se ha propuesto recientemente como un importante factor para la plasticidad neural, la memoria en el cerebro adulto y en enfermedades como el cáncer.⁽¹⁰⁾

Herencia epigenética intergeneracional y transgeneracional. Reversibilidad

La epigenética o influencia del medio en el control de la herencia, ha tenido en el curso de la evolución biológica un papel clave en el desarrollo de los individuos y en su adaptación al medio. La clave es cómo cambia de actividad un gen y cómo se transmite el cambio a través de mitosis y meiosis a la descendencia, o lo que es lo mismo, cómo pueden las variaciones del medio influir en la herencia sin modificación de la secuencia del ADN.^(7,8)

Por tanto, la mayoría de las modificaciones epigenéticas se borran y “reinician” después de la fertilización, para asegurar un desarrollo normal. Sin embargo, estudios en



animales, incluidos mamíferos, han demostrado que algunas marcas pueden escapar a la reprogramación y transferirse de generación en generación; por ejemplo, los genes de impronta con diferente expresión fenotípica en dependencia de si proceden de la madre o del padre, y los de secuencia repetitiva, heredables al menos, hasta dos generaciones consecutivas.⁽⁸⁾

En los mamíferos, las modificaciones epigenéticas que afectan a las células somáticas pueden afectar el fenotipo de la primera generación, pero no trascenderían a la siguiente. Sin embargo, si las transformaciones afectan al tejido germinal, podrían aflorar en la segunda generación, esto es lo que se denomina herencia epigenética intergeneracional.⁽⁶⁻⁸⁾

Sobre el carácter transgeneracional (más de dos generaciones), Nicolás Jouve de la Barreda⁽¹⁶⁾ señala que este fenómeno solo se ha observado en plantas, nemátodos y en insectos del género *Drosophila*; sin embargo, su ocurrencia en mamíferos y en particular en humanos, es un tema muy controvertido y susceptible de investigaciones profundas, para determinar el grado de heredabilidad de los cambios fenotípicos debido a factores ambientales mantenidos por más de dos generaciones.

Autores consultados^(8,16,17) sostienen el criterio de que muchos de los cambios epigenéticos que dan lugar a los llamados epialelos, determinados por factores ambientales, son reversibles y se pierden en cuanto cesan las condiciones que los determinaron, criterio que comparten los del presente trabajo.

De igual manera, los autores coinciden plenamente con Martín Villuendas,⁽¹⁸⁾ quien considera que la herencia epigenética intergeneracional, al modificar el fenotipo de la descendencia, transforma el destino evolutivo de una población, puesto que la selección actúa sobre el fenotipo. Así, la herencia epigenética intergeneracional, a pesar de su reversibilidad, contribuye al progreso de las progenies y cumple con el concepto inclusivo y pluralista de la herencia.

Epigenética en el ciclo de la ontogenia. De la totipotencialidad a la especialización

El desarrollo del vástago es el paradigma de interacciones de comunicación, reconocimiento e integración entre moléculas y células en el tránsito del estado unicelular al multicelular. Ese gran paso evolutivo, que en la filogenia (origen y desarrollo de los seres vivos) transcurre en millones de años, en la ontogenia (desarrollo de cada organismo) ocurre, según la especie, en lapsos de horas y hasta meses.^(17,19)

Los mecanismos epigenéticos están presentes durante todo el ciclo vital, pero existen ventanas críticas que, de acuerdo con diferentes autores consultados,^(8,19) los del presente estudio consideran que abarcan los primeros mil días de la ontogenia humana: programación epigenética del preembrión y embrión temprano, del embrión tardío y feto y del periparto hasta los dos años de vida postnatal.

Durante la fecundación y primeras divisiones de segmentación, las marcas de metilación del ADN de ambos pronúcleos se borran parcialmente, de manera que persiste en este



sentido la llamada herencia epigenética. Culminado el proceso de segmentación o clivaje, el genoma del cigoto devenido en mórula está globalmente hipometilado.^(8,17)

Al finalizar la primera semana del desarrollo, el blastocisto está constituido por dos grupos celulares: el embrioblasto y el trofoblasto. El genoma del embrioblasto hasta la gastrulación se hipermetila y dará lugar a células troncales embrionarias pluripotentes, cuyos genes se mantienen globalmente reprimidos, excepto aquellos que tienen relación con las funciones básicas de las células. El ADN del trofoblasto permanece hipometilado, lo que es necesario para la correcta implantación en el útero materno.^(8,19)

Culminada la gastrulación, se inicia la morfogénesis e histogénesis, se produce una metilación diferencial regulada para la diferenciación de los distintos linajes celulares correspondientes a los diferentes tejidos y órganos.^(19,20) El desarrollo embrionario es programado en espacio y tiempo, los genes se expresan en cascada, en dependencia del momento y lugar que ocupa cada célula del embrión-feto en secuencial crecimiento y maduración orgánica, momento en el que la placenta juega un trascendental rol como marcador epigenético.⁽⁴⁾ Los genes reguladores dirigen qué tipo de genes estructurales deben expresarse, mediados por las modificaciones epigenéticas y los factores de transcripción.⁽¹⁹⁾

En total correspondencia de criterio con autores consultados,^(4,8) los de este trabajo consideran que entre los diversos factores presentes entre el parto y el segundo año de vida, que pueden favorecer la generación de marcas epigenéticas indelebles, están el estrés y la nutrición. La lactancia materna influye ostensiblemente en el desarrollo y composición de la microbiota intestinal, favoreciendo el desarrollo del tracto gastrointestinal y del sistema inmune.

Neurodesarrollo

Definición y etapas

Existen diferentes definiciones de neurodesarrollo; los autores se acogen a la de Förster J y López I,⁽⁷⁾ quienes lo definen como un proceso ordenado y dirigido en que el cerebro adquiere una estructuración crecientemente compleja, que se manifiesta en nuevas habilidades funcionales, adaptativas y, finalmente, en un desarrollo humano positivo.

La inducción, crecimiento, migración, diferenciación celular y apoptosis que se llevan a cabo durante la formación del tejido nervioso, generan un sistema altamente organizado, capaz de proporcionar al vástago una eficiente red de comunicación con gran respuesta adaptativa, y con la peculiaridad de responder autónomamente a estímulos originados, tanto en el medio interno como en el externo. En correspondencia con autores consultados,⁽²⁰⁻²³⁾ los del presente trabajo consideran que, si un proceso de la ontogenia se prolonga en el tiempo es el del sistema nervioso, que comienza en etapas tempranas del período embrionario (finales de la tercera semana) hasta los 20 años de vida posnatal. Consta de diferentes etapas concatenadas y superpuestas en el tiempo.



Neurulación o formación del tubo neural y cefalización o conformación regional

El sistema nervioso inicia su desarrollo con la neurulación primaria en el embrión presomítico, gatillado por el efecto inductor de la notocorda, en el que median moléculas de activación como el factor 8 de crecimiento fibroblástico, entre otras, lo cual da origen a la placa neural.⁽¹⁹⁾ Por expresión de moléculas de adhesión celular cambia la forma de las células neuroepiteliales, se hunde la placa neural en el plano medio y se elevan sus bordes laterales, lo que evidencia la formación del surco y los pliegues neurales que se aproximan y fusionan en puntos específicos, conformando el tubo neural.^(7,17,19)

La mayor parte del tubo neural se forma por el proceso anteriormente explicado, pero a principios del período somítico, una condensación a continuación del neuroporo caudal, llamada eminencia caudal, se desarrolla, se canaliza y se une al resto del tubo neural, y da origen a los segmentos sacrocoxígeo de la médula espinal, proceso conocido por neurulación secundaria que se extiende hasta la octava semana.^(7,21)

Además, la neurulación y la cefalización o conformación regional, son producto de la proliferación celular que, con un ritmo diferente para cada región, va modelando el sistema nervioso central (SNC). Para la cuarta semana después de la concepción, ya se observan tres vesículas en el tubo neural, que rápidamente se transforman en la quinta semana en cinco, para originar las siete divisiones anatómicas: hemisferios cerebrales, diencefalo, mesencefalo, protuberancia, cerebelo, médula oblongada y la médula espinal.⁽¹⁹⁾

Neurogénesis

Esta etapa se caracteriza, primeramente, por proliferación, migración y diferenciación celular. A partir de las márgenes de la luz del tubo neural, se produce la proliferación de las células neuroepiteliales para la generación de células nerviosas inmaduras (neuroblastos), durante el primer trimestre del embarazo.^(7,19)

Durante el segundo trimestre de la gestación y hasta el nacimiento, comienza la actividad proliferativa glioblástica de sostén del tejido nervioso. Las neuronas inmaduras migran guiadas por las prolongaciones de las células de la glía radial y, al llegar a la posición definitiva, se diferencian en tipos de neuronas, en correspondencia con los genes que en ellas se expresen, el entorno molecular en el cual se encuentren y las células próximas.^(17,19)

Ulteriormente, se producen los eventos de la sinaptogénesis, apoptosis y mielinización, que se inician en etapas avanzadas de la gestación y se completa en la vida posnatal (20 años). Las células gliales continúan proliferando y se produce la arborización dendrítica y el crecimiento axonal. Es característica también la apoptosis o muerte celular genéticamente programada de muchas poblaciones celulares, como las gliales radiales, que tras la migración neuronal dejan de ser necesarias y la podación dendrítica.^(7,17,19)



Epigenética y neurodesarrollo

Epigenética y neurodesarrollo normal

La neurulación es la etapa trascendental en el origen y desarrollo incipiente del SNC.^(19,20) Está bien documentada que la capacidad epigenética del ácido fólico (AF), mediante la adición de radicales metilos en los islotes citosina-guanina (CpG), regula ese proceso embrionario, por tanto, la formación temprana del cerebro y la médula espinal.^(10,14)

Los autores están en correspondencia con los criterios de Alata Jiménez⁽¹⁰⁾ y Taboada Lugo,⁽¹⁴⁾ quienes consideran que el AF no solo contribuye a la metilación del ADN, sino también induce modificaciones de histonas y de acción mediante micro-ARNs, de manera que su deficiencia no solo afecta la neurulación, sino los procesos relativos a la neurogénesis, donde estos mecanismos epigenéticos tienen connotada relevancia.

La neurogénesis requiere de cambios dinámicos en la expresión génica, además, existen etapas de regulación génica espacial y temporal para generar diversos subtipos celulares del cerebro adulto. Aunque este complejo proceso es regulado estrictamente por el genoma, la relación entre un gen específico y el fenotipo es indirecta y confusa, en lo cual juega un papel determinante los mecanismos epigenéticos a manera de sistema, sistemática y coordinada.^(21,22)

Epigenética y neurodesarrollo deficiente

De la complejidad descrita en el proceso de formación del tubo neural y la neurogénesis, se infiere que sean frecuentes y heterogéneas las alteraciones consecuentes a las desviaciones del desarrollo normal del cerebro. Lógico es, además, presuponer que sean múltiples los factores ambientales que, a través de mecanismos epigenéticos, irruman en la expresión del código genético.⁽²²⁾ Los autores se detienen en dos defectos paradigmáticos del cerebro humano: la anencefalia, como alteración de la neurulación, y el trastorno del espectro autista (TEA), como desviación de la neurogénesis.

La anencefalia es un defecto congénito incompatible con la vida extrauterina, que se caracteriza por la ausencia parcial o total de hemisferios cerebrales y de la bóveda craneana, cuya embriogénesis obedece a un defecto de cierre del extremo cefálico del tubo neural, o por disrupción temprana, que origina reapertura del neuroporo anterior.^(19,20)

Estudios realizados en pacientes con defectos de cierre del tubo neural (DTN) han documentado que la deficiencia de AF incrementa el riesgo de estos defectos congénitos por disminución de la metilación de ADN global y locus específicas. En consecuencia, se expresan genes que deben estar reprimidos durante la neurulación, para que el ectodermo origine el tejido neural y no otro de sus derivados, como por ejemplo la epidermis.^(10,19,20)

La cromatina existe en dos estados, eucromatina (accesible y transcripcionalmente activa) y heterocromatina (compacta y sin transcripción). Su configuración está influida por la modificación covalente de las histonas, y su alteración se traduce en diversas alteraciones del desarrollo cerebral tales como anencefalia.⁽⁸⁾



Arroyo⁽²²⁾ refiere que los factores genéticos, epigenéticos y ambientales y su interacción insidiosa, juegan un rol relevante en la etiopatogenia de este defecto de la neurulación: ciertas variantes genéticas se expresan fenotípicamente solo ante condiciones ambientales específicas (etiología poligénica o multifactorial), y determinadas variaciones fenotípicas aparecen cuando, por regulación epigenética provocada por exposición ambiental, se modifica la expresión genética sin cambio en su código (etiología epigenética), criterio que comparten los autores de este trabajo.

Los trastornos asociados a una neurogénesis defectuosa se clasifican en seis categorías: discapacidad intelectual, trastornos de la comunicación, TEA, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos del desarrollo motor y trastornos específicos del aprendizaje,^(8,23,24) cuyas cifras son de alrededor del 10 % de la población infantil, con el consiguiente compromiso cognitivo, académico, conductual o de interacción social.⁽²⁴⁾ La etiopatogenia, como en la esquizofrenia y entidades neurodegenerativas, no está del todo precisa, pero los factores epigenéticos son una clave contribuyente.⁽⁸⁾

Se toma como referente el TEA, porque la Organización Mundial de la Salud, en 2023, declaró que aproximadamente uno de cada 100 niños en el mundo cumple con esta condición. Castillo Batista et al.⁽²³⁾ la definen como una alteración neuroconductual, condicionada por una neurovariabilidad caracterizada por interacción social disminuida, con deficiencia en la comunicación oral o no, así como inflexibilidad en el comportamiento, que se manifiesta con la presentación de conductas repetitivas e intereses restringidos. Aunque se desconoce con exactitud la causa de este trastorno, se ha vinculado con un origen genético, biológico y, más recientemente, con la interacción entre los genes y el ambiente, mediado por mecanismos epigenéticos.

Referentes consultados⁽²⁴⁻²⁶⁾ declaran 805 regiones de metilación del ADN, que podrían actuar potencialmente como biomarcadores epigenéticos en la transmisión del TEA por parte de los padres. Se prevé que las exposiciones paternas ancestrales que alteran la epigenética de la línea germinal sean un componente molecular de su etiología. El aumento de metilación se puede equiparar a más interruptores de apagado, lo que equivale, probablemente, a que los niveles de expresión de estos genes sean menores.⁽²⁴⁾

Castillo Batista et al.⁽²³⁾ refieren que el TEA se encuentra relacionado con la desregulación de proteínas que controlan la modificación de histonas. La H3K4me3 es una modificación epigenética de la proteína de empaquetamiento de ADN Histona H que participa en la formación de cromatina abierta y juega un papel importante en la regulación de la diferenciación, crecimiento y plasticidad, necesarios para el aprendizaje y la memoria del hipocampo. Por ello, se han realizado recientemente estudios que afirman que los cambios de niveles de H3K 4me3 producidos en las neuronas se correlacionan con la entidad.

Se conoce que el 50 % de los genes humanos están regulados por micro-ARNs y controlan todas las vías funcionales involucradas en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Cerca de la mitad de todos los micro-ARNs identificados en humanos se expresan en el cerebro; autores consultados refieren que los micro-ARNs que se expresan significativamente en los cerebros con TEA se asocian con función sináptica.^(24,26) Los estudios en modelos animales también demostraron que la



desregulación de la síntesis de micro-ARNs conduce a trastornos del desarrollo neurológico.⁽²⁴⁾

Marcadores epigenéticos del neurodesarrollo deficiente

Existen referencias que asocian eventos ambientales con diversos pronósticos del neurodesarrollo.^(20,22,23) Sin embargo, no siempre es posible considerarlo epigenético. Para que lo sea, se deben cumplir las siguientes premisas: una señal epigenética, una marca epigenética iniciadora y una marca epigenética de mantenimiento.⁽⁸⁾ La disrupción epigenética en el neurodesarrollo tiene especificidad temporal, y se analiza de forma breve según el período de exposición.

Marcas epigenéticas en la periconcepción y gametogénesis

Las investigaciones médicas han priorizado la avanzada edad de las futuras madres y no la de los padres; sin embargo, los cambios fisiológicos relacionados con la edad afectan de manera diversa la función reproductiva masculina. Los espermatozoides son vehículos esenciales con marcadores moleculares y epigenéticos específicos, que conectan las experiencias paternas con los fenotipos de su descendencia. Se ha demostrado que el período previo a la concepción es una ventana de desarrollo sensible, en la que las sustancias tóxicas, la nutrición, los fármacos, el estrés y los ejercicios, afectan la epigenética del espermatozoide, lo que predispone al desarrollo de enfermedades en la descendencia, en particular del neurodesarrollo.^(25,26)

En esta etapa, los factores nutricionales son relevantes. Por ejemplo, tras un período de hambruna excepcional, al final de la Segunda Guerra Mundial, en los Países Bajos, se registraron consecuencias neuropsiquiátricas y metabólicas en los descendientes, con diferente impacto según el sexo y la etapa de desarrollo durante la exposición. En particular, la hambruna periconcepcional se vio asociada a mayor riesgo de DTN en varones, y mayor riesgo de esquizofrenia en ambos sexos.^(8,22,27) En consonancia, se ha demostrado que el mayor consumo de AF en esta etapa es protector y se ha asociado a menor riesgo de autismo.^(10,14)

El uso amplio de tecnologías de reproducción asistida ha suscitado preocupación respecto a posibles repercusiones en el neurodesarrollo mediadas epigenéticamente. Los hallazgos, aunque no consistentes, refieren que el uso de la inyección intracitoplasmática de espermios se asocia a mayor metilación del alelo paterno de SNRPN, un gen imprintado, metilado maternalmente, en la región crítica de Prader-Willi y Angelman, y está implicado en el TEA.⁽⁸⁾

Marcas epigenéticas en etapa embrionaria y fetal

Este es un período altamente vulnerable para el neurodesarrollo. La placenta es clave para modular el impacto de factores protectores y noxas ambientales en el ambiente intrauterino.⁽¹⁷⁾ Los mecanismos epigenéticos actúan en distintos puntos del "eje cerebro-placenta". Los factores con efecto intrauterino más evidente son la nutrición general y específicamente el déficit de AF, el estrés, condiciones inmunológicas y



diabetes mellitus materna, consumo de tabaco, alcohol y otros químicos, específicamente algunos fármacos agonistas del receptor β -2-adrenérgico en el embarazo.⁽²⁸⁻³⁰⁾

En modelos murinos, el estrés prenatal ha demostrado que induce hipermetilación del gen promotor de GAD1 y de RELN en corteza frontal necesaria para la correcta migración neuronal y plasticidad sináptica, y provoca una conducta similar a la esquizofrenia.^(22,24)

Marcas epigenéticas adquiridas después del nacimiento

Las edades tempranas son críticas para generar una reprogramación epigenética con repercusión en el neurodesarrollo. La evidencia en ratones de que el cuidado materno afecta la futura respuesta al estrés, marcó un hito en esta área. Factores nutricionales, hormonales, inmunológicos, infecciones virales, estrés temprano y disruptores endocrinos, como metales pesados, pesticidas, bisfenol A, solventes y material particulado contaminante, son potenciales epigenetizadores de salud o de enfermedad.⁽²⁰⁻²²⁾

Investigaciones realizadas recientemente refieren asociación significativa entre el uso de tecnologías de la comunicación y la información a través de pantallas y el diagnóstico de TEA a los tres años. Sin embargo, la Escuela de Medicina de la Universidad de Nagoya, concluyó una investigación reciente y refiere que, en efecto, existe dicha asociación estadística, pero solo cuando hay predisposición genética. De manera que el uso de la tecnología no es un factor de riesgo para esta condición del neurodesarrollo deficiente, sino que es una consecuencia o indicador temprano.⁽⁵⁾

No obstante, autores consultados, como Legüe⁽⁸⁾ y Gaona,⁽²⁵⁾ consideran limitar el uso de pantallas a una hora y garantizar la interacción del niño con sus semejantes para su desarrollo socioafectivo; también sostienen el criterio de que se necesitan estudios más profundos sobre este tema, con lo cual están plenamente de acuerdo los autores de este trabajo.

Varios de estos factores aumentan el riesgo de TEA, como efectos adversos que tributan al estrés temprano, activan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, mediante redes neurales específicas. Esto se asocia a modificaciones epigenéticas en vías corticoidales, que inducen modificaciones cognitivas y emocionales a largo plazo.^(23,25)

Los procedimientos dolorosos en recién nacidos con complicaciones, aumenta la metilación de SLC6A4, lo que se ha correlacionado con emocionalidad negativa y problemas conductuales a los 7 años de edad. Aquellos que han recibido estímulo sensorial y socioemocional materno presentan mejor neurodesarrollo. Concordantemente, otros estudios indican que el cuidado materno es un relevante modulador de los efectos adversos tempranos.^(21,24)

Epigenética y promoción de un neurodesarrollo saludable

El desarrollo inconmensurable de la ciencia lleva a pensar en la posibilidad de hacer realidad una quimera escrita en 1624, por el ilustre filósofo británico Francis Bacon, en su obra *La nueva Atlántida*. En ella repica una ilusión eterna, que trasciende los siglos y



que hoy sigue encarnando la esperanza de salud, longevidad y de bienestar de la humanidad,⁽¹⁾ materializada en análisis moleculares denominados relojes epigenéticos.^(1,2,6,16)

Los autores, de acuerdo con los criterios de investigadores consultados,^(1,2) consideran que cada humano no es solo producto de a lo que él se sometió, es también una síntesis de a lo que se expusieron sus antecesores, abuelos y padres, como se evidencia en los trabajos referentes a herencia epigenética, con certeza científica en la intergeneracional para los humanos. Es también responsable de contribuir al control de la expresión de su código genético y 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 cuidado del entorno.^(2,26)

En los acápites de este estudio referativo queda implícita la trascendencia del ambiente como modulador de la expresión del código genético, y como mediadores los mecanismos epigenéticos, que durante el ciclo de la ontogenia y en cada proceso marcan la dirección del desarrollo normal o sus desviaciones.

Guiada por la genética, la epigenética y la biología molecular, la ciencia revela las piezas que arman el rompecabezas del desarrollo cerebral, máxima expresión de la filogenia y de la ontogenia humana.⁽⁷⁾ Al unísono, se vislumbran posibilidades reales de diagnóstico, tratamiento y prevención eficaces de los defectos del neurodesarrollo, así como su promoción saludable.⁽²⁴⁾ Todavía queda mucho por investigar, genes que descubrir, epigenes que descifrar y neuromarcadores ambientales que detectar, pero, al decir de una frase anónima: "si el cerebro humano fuese tan simple que pudiésemos entenderlo, entonces seríamos tan simples que no podríamos entenderlo".

CONCLUSIONES

El neurodesarrollo humano está dirigido por el código genético y modulado por marcas epigenéticas heredables y reversibles, determinadas por el ambiente, cuyos efectos se traducen en un fenotipo saludable o no.

Los factores ambientales con implicaciones epigenéticas en el neurodesarrollo son diversos, se destacan la nutrición, la edad parental, la placenta, la diabetes mellitus materna, los hábitos tóxicos, la contaminación ambiental y el estrés. Es indispensable la inclusión de estos aspectos en estrategias prioritarias de promoción, prevención y cuidados del neurodesarrollo, en el decurso de la ontogenia humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fanni S. Turning back time: los relojes epigenéticos desde la perspectiva de la bioética y de los derechos humanos. *Ius et Scientia* [Internet]. 2022 [citado 10/11/2023];8(2):10-41. Disponible en: <https://revistascientificas.us.es/index.php/ies/article/view/22367/20104>



2. Ceberio MR, Berardino BG. Contexto, ser humano y epigenética Interdisciplinaria. Redalyc [Internet]. 2023 [citado 10/01/2024];40(1):81-97. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/180/18072770010/18072770010.pdf>
3. Ferréol Bah HA, Ribeiro dos Santos N, Oliveira Costa D, et al. Environmental neurodevelopment toxicity from the perspective of Bronfenbrenner's bioecological model: a case study of toxic metals. Cad Saúde Pública [Internet]. 2023 [citado 04/04/2024];39(9):e00202022. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/csp/a/RcJNp5nYyWr7THKZmzxtYSr/?format=pdf&lang=en>
4. Martínez Leyva G, Hernández Ugalde F, Martín Pastrana L. Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles: un nuevo enfoque preventivo. Rev Méd Electrón [Internet]. 2023 [citado 23/11/2023];45(2):e5093. Disponible en: <https://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5093>
5. González Grandón XA. Hacia un desarrollo corporizado, ecológico y socioafectivo en la primera infancia. Int J Emot Educ [Internet]. 2024 [citado 03/04/2024];4(1). Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/777/7774533009/html/>
6. Solís M. Revisión sistemática de la epigenética y sus aplicaciones en salud. GICOS [Internet]. 2022 [citado 05/04/2024];7(3):131-46. Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/351/3514063010/html/>
7. Förster J, López I. Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto. Rev Méd Clín Condes [Internet]. 2022 [citado 27/09/2023];33(4):338-46. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864022000724>
8. Legüe M. Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. Rev Méd Clín Condes [Internet]. 2022 [citado 27/03/2024];33(4):347-57. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864022000736>
9. Ferrer Casero EA. Preformismo y epigénesis en la historia de la embriología. MEDISAN [Internet]. 2016 [citado 27/03/2024];20(9):2164-74. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192016000900017
10. Alata Jiménez N. Efecto epigenético intra e intergeneracional de la deficiencia de ácido fólico sobre el desarrollo neural y de las células de la cresta neural embrionaria [tesis en Internet]. Buenos Aires: Universidad Nacional de San Martín; 2023 [citado 25/03/2025]. Disponible en: <https://ri.unsam.edu.ar/handle/123456789/2376>
11. Rovasio RA, Battiato NL. La Epigenética y el Síndrome Fetal Alcohólico. Pínelatinoamericana [Internet]. 2023 [citado 03/04/2024];3(2):115-37. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/41804/41961>



12. Pinto Piñera J. La epigenética y la huella lamarckiana [tesis en Internet]. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2023 [citado 10/01/2024]. Disponible en: [https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/69248/TFG_JairoPintoPi%
%b1era.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/69248/TFG_JairoPintoPi%c3%b1era.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
13. Canul Euan AA, Martínez Medina S, Suárez Rico BV. La salud mental perinatal y el desarrollo del cerebro infantil. Ciencia [Internet]. 2025 [citado 25/03/2025];76(1):38-45. Disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/76_1/PDF/Ciencia76-1.pdf
14. Taboada Lugo N. Tendencia creciente de la prevalencia de cardiopatías congénitas conotruncales y defectos del tubo neural en la provincia de Villa Clara. Acta Méd Centro [Internet]. 2023 [citado 13/12/2023];17(4):798-804. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1798/1705>
15. Borrego Gutiérrez D, Vázquez Rivero D, Ruiz Vázquez A. Programación metabólica fetal y epigenética: nuevo enfoque de las patologías crónicas no transmisibles. Medicentro [Internet]. 2022 [citado 05/04/2024];29(0):e3984. Disponible en: <https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3984smisible>
16. Jouve de la Barreda N. La epigenética transgeneracional y sus implicaciones bioéticas. Cuad bioét [Internet]. 2023 [citado 09/04/2024];34(111):233-49. Disponible en: <http://aebioetica.org/revistas/2023/34/111/233.pdf>
17. Espinosa Velázquez E. Desarrollo embrionario. Factores epigenéticos e incidencias durante la gestación. Anales R Acad Doct [Internet]. 2023 [citado 16/04/2024];8(1):3-12. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9000337>
18. Martín Villuendas M. Una reconsideración pluralista del concepto de herencia. Contrastes Rev Int Filos [Internet]. 2021 [citado 02/12/2023];26(3):25-47. Disponible en: <https://revistas.uma.es/index.php/contrastes/article/view/10251>
19. Saddler TW (Langman). Embriología Médica con orientación clínica. 14 ed. Madrid: Editorial Wolters Kluwer; 2019.
20. Morochó Valdez MA, Pozo Palacios J. Interacción de factores genéticos y ambientales en el metabolismo del ácido fólico y la patogénesis de defectos del tubo neural. Braz J Health Rev [Internet]. 2023 [citado 16/04/2024];6(1):3585-99. Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/57323/41948>
21. Galindo Barrientos MH, Orellana Duarte LM. Epigenética: la magnitud del neurodesarrollo y la neuroembriología. Rev Acad Soc Conoc Cunzac [Internet]. 2022 [citado 13/01/2024];2(2):297-304. Disponible en: <https://revistasociedadcunzac.com/index.php/revista/article/view/58/72>
22. Arroyo HA. Factores ambientales que influyen en los trastornos del desarrollo. Medicina [Internet]. 2022 [citado 03/04/2024];82(Supl 3):35-9. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v82s3/1669-9106-medba-82-s3-35.pdf>



23. Castillo Batista M, Ortega Rodríguez DA, D'Ilio Gil HDV. Papel de la epigenética en el origen del autismo. Recimundo [Internet]. 2023 [citado 07/04/2024];7(3):228-37. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2109/2649>
24. López I, Förster J. Trastornos del neurodesarrollo: dónde estamos hoy y hacia dónde nos dirigimos. Rev Méd Clín Condes [Internet]. 2022 [citado 08/04/2024];33(4):367-78. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S071686402200075X>
25. Gaona VA. Etiología del autismo. Medicina [Internet]. 2024 [citado 08/04/2024];84(supl 1):31-6. Disponible en: <https://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol84-24/s1/31s1.pdf>
26. Quintana Hernández D. Paternidad postergada: influencia en la salud de los hijos. Medimay [Internet]. 2023 [citado 17/04/2024];30(2):132-4. Disponible en: <https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/download/2453/pdf/7194>
27. Orozco Solís R, Mendoza Viveros L, Aguilar Arnal L. Metabolismo: cómo los nutrientes modulan la expresión génica. Ciencia [Internet]. 2022 [citado 17/04/2024];73(4):14-9. Disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/73_4/PDF/04_73_4_1471_Epi_geneticaYMetabolismo.pdf
28. Bestry M, Symons M, Larcombe A, et al. Association of prenatal alcohol exposure with offspring DNA methylation in mammals: a systematic review of the evidence. Clin Epigenetics [Internet]. 2022 [citado 03/03/2024];14(1):12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35073992/>
29. Williams JB, Cao Q, Wang W, et al. Inhibition of histone methyltransferase Smyd3 rescues NMDAR and cognitive deficits in a tauopathy mouse model. Nat Commun [Internet]. 2023 [citado 03/04/2024];14(91). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-35749-6>
30. Clapes Hernández S, Fernández Romero T, Prado González K. El desafío para el desarrollo del sistema nervioso central en la reproducción asociada con diabetes. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2022 [citado 17/02/2024];33(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000100006

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Editor responsable: Silvio Soler-Cárdenas.



CÓMO CITAR EL ARTÍCULO

Blanco-Pereira ME, Hernández-Suárez D, Martínez-Leyva G, Pérez-Moreno MC, Ricardo-Falcón MF, Pérez-García K. Epigenética del neurodesarrollo humano, por la promoción de su salud y prevención de enfermedad. Rev Méd Electrón [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso];47:e5928. Disponible en:

<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5928/6221>

