

Conference Paper

How Epigenetics Contributes to the Understanding of Human Development

Cómo Aporta la Epigenética a la Comprensión del Desarrollo del ser Humano

Iván Enrique Naranjo Logroño¹, Anthony Alfonso Naranjo Coronel², Alison Tamara Ruiz Chico¹, and Leslie Grisel Cuzco Macías^{1,3}

¹Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

²COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

³Hospital Provincial General Docente de Riobamba, Riobamba, Ecuador

XVIII International Seminar
on Health, Food and Human
Nutrition

Corresponding Author:

Iván Enrique Naranjo Logroño
naranjometroplitana@hotmail.com

Published: 9 September 2021

Production and Hosting by
Knowledge E

© Iván Enrique Naranjo

Logroño et al. This article is distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use and redistribution provided that the original author and source are credited.

Abstract

Introduction: Epigenetics, which studies the phenotypic expression of certain characteristics in relation to the interaction with the environment, specifically of the primary DNA (deoxyribonucleic acid) sequence and that does not modulate the genetic expression. **Objective:** To identify the role of epigenetics in the understanding of development of the human being. **Method:** Non-systematic bibliographic review in databases such as PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, Lilacs, Scielo and website What is epigenetics and NIH, which includes the terms epigenetics, development. **Results:** Review of 57 articles from 2007 to 2019, of which 30 that were in correspondence with the topic and objective of this literature review study were included. **Discussion:** Epigenetics refers to all those non-genetic factors involved in the formation of the individual, epigenetics tries to explain why living organisms express some genes and other silences for this way to assemble their physical characteristics. There are several factors involved in epigenetic expression, stories such as nutrition and diet during pregnancy, maltreatment and maternal stress, exercise, microbiome, among others. **Conclusion:** Epigenetics as a science helps us to understand certain phenomena that occur in the phenotypic expression of characteristics of the individual that could not otherwise be explained. Currently, epigenetic mechanisms are more studied and better understood so that the understanding of human development is in turn more understood.

Keywords: genetic, epigenetic, development.

Resumen

Introducción: La epigenética, que estudia la expresión fenotípica de ciertas características en relación con la interacción con el medio ambiente, independientemente de la secuencia primaria de ADN (ácido desoxirribonucleico) y que estos no modulan la expresión genética. **Objetivo:** Identificar el rol de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. **Método:** Revisión bibliográfica no sistemática en bases de datos como PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, Lilacs, Scielo y sitio web What is epigenetics y NIH, que incluyó los términos epigenética, desarrollo. **Resultados:** Revisión de 57 artículos desde 2007 a 2019, de los cuales se incluyeron 30 que están en correspondencia con el tema y objetivo del presente estudio de revisión de la literatura. **Discusión:** La epigenética se refiere a todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la formación del individuo, en este contexto la epigenética intenta explicar la razón para que algunos organismos vivos expresen en sus características físicas unos genes y silencien otros. Existen varios factores que intervienen en la expresión epigenética, tales como la nutrición y la dieta durante el embarazo, el maltrato y

 OPEN ACCESS



el estrés materno, el ejercicio, el microbioma, entre otros. **Conclusión:** La epigenética como ciencia nos ayuda a la comprensión de ciertos fenómenos que ocurren en la expresión fenotípica de características propias del individuo que de otra forma no podrían ser explicadas. En la actualidad, los mecanismos epigenéticos son más estudiados y mejor entendidos de modo que el entendimiento del desarrollo humano es a su vez más comprendido.

Palabras Clave: *genética, epigenética, desarrollo.*

1. Introducción

La epigenética, entendida como la ciencia que estudia la expresión de ciertas características que pueden expresarse como cambios heredables con relación a la interacción con el medio ambiente, es una rama de la ciencia relativamente nueva que en los últimos años ha ganado más importancia debido a que se va demostrando que esta interrelación es cada vez más evidente.

Para poder comprender como la epigenética ha aportado con el conocimiento del desarrollo del ser humano, es importante destacar que los conceptos de epigenética y determinismo genético (que se refiere a que todo está determinado ya por los genes en los que se ha codificado cierta información que no puede modificarse), se acuñaron con base en las concepciones de epigénesis y preformismo que se utilizaban para la explicación de muchos fenómenos biológicos durante los siglos XVII y XIX [1, 2].

Posteriormente, durante mucho tiempo se restó importancia a la epigenética, y se formó una idea muy arraigada al respecto de los genes, en el que se les daba el papel protagónico a estos y se describía que tanto el fenotipo y el desarrollo estaban determinados por ellos [2]. Sin embargo ya en las últimas décadas se vuelve necesario retomar la perspectiva de la epigenética y se vuelve a incluir en el análisis del desarrollo del hombre [2].

Aunque la genética ha sido el pilar fundamental para describir el funcionamiento de los organismos vivos, y en particular el del ser humano, la comprensión de los mecanismos epigenéticos en la actualidad, ayuda a entender el desarrollo de ser humano y por tanto su conducta. Se la considera como la nueva medicina, ya que gracias a la epigenética se puede dar explicación a muchas patologías de las cuales antes no se entendía su origen [3, 4].

2. Metodología

La búsqueda de información para esta revisión bibliográfica no sistemática, se realizó en las bases de datos PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, Lilacs, Scielo y sitio web What is epigenetics y NIH usando los descriptores: Epigenética, desarrollo. Los descriptores se gestionaron usando la Biblioteca Virtual de Informe y la recopilación de artículos de revisión en la literatura, incluyeron publicaciones desde 2007 a 2019, de acceso abierto, tanto en idioma inglés y español. Una vez habiendo excluido aquellos



artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión, se sometieron al análisis 30 de los 57 artículos recuperados, que estaban en concordancia con el objetivo de la información con mayor rigor e importancia científica.

3. Resultados

El resultado de la búsqueda bibliográfica fue organizado sobre el reconocimiento de nuestros puntos de interés y criterios de inclusión en 30 artículos que fueron discriminados del total de documentos revisados en las bases de datos, con información en fuentes abiertas y en las cuales luego de su revisión y constatación de validez fueron considerados y citados en el presente artículo.

Se excluyeron artículos que en cuyo contenido existía información poco relevante o que no contaba con evidencia declarada, así como aquellos artículos cuya publicación fuera de larga data y sin actualidad en el presente tema de revisión, por lo que se filtran e incluyen estudios originales de revisión no sistemática en la literatura, desde 2007 a 2019 que presentan interés para la discusión actual.

4. Discusión

Los genes son la parte fundamental de la expresión del fenotipo de los individuos, en epigenética resultan el objeto de estudio ya que describe que los cambios fenotípicos se originarán independientemente de la secuencia primaria de ADN (ácido desoxirribonucleico) y que estos no modulan la expresión genética, sin embargo, estas modificaciones se consideran reversibles [5, 6].

Estas modificaciones epigenéticas se producen en dos niveles diferentes: el primero de ellos hace referencia a la transmisión de los cambios mediante las divisiones mitóticas de las células durante el proceso de diferenciación celular; el segundo está en relación con la transmisión de los cambios epigenéticos de generación en generación pero a través de la meiosis [2].

La capacidad de transmisión de caracteres adquiridos que tienen la propiedad de ser modificables, es de relevancia tal que, aunque su expresión aun no es predecible, sí pudiera intervenir y actuar sobre ellos para la prevención e incluso tratamiento de enfermedades que se relacionan con la expresión epigenética [2]. Con esto se puede entender como se ha producido la evolución de la especie humana hasta nuestros días, misma que ha quedado evidenciada durante las diferentes épocas de la historia en los registros que existen de ellas, donde se relatan diferentes patrones de comportamiento y la relación que tiene con la aparición de determinados procesos patológicos [2]. Incluso cuando aún no se hablaba de epigenética como tal, ya se realizaban asociaciones de condiciones externas que influían en el fenotipo del organismo.



4.1. La expresión de la información genética

Macias Sánchez *et al.* mencionar que en su mayoría, los genes de los organismos están contenidos en moléculas de ADN, estructura de tipo tridimensional que mediante mecanismos de replicación constituye la base para el paso de información a modo de herencia [7].

El ADN que está formado por dos cadenas enrolladas alrededor de un mismo eje da la apariencia de una doble hélice. Cada una de estas cadenas están formadas por un grupo fosfato unido a un azúcar (desoxirribosa) a las cuales se anclan cuatro tipos de bases nitrogenadas que se combinan de forma alternativa: Adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C), la organización o secuencia de estas bases nitrogenadas determinarán las instrucciones biológicas que están codificadas en dentro de cada hebra de ADN. En total el genoma humano consta de tres millones de bases organizadas de 23 pares de cromosomas que contienen alrededor de 20.000 a 30.000 genes codificantes según Kaminker 2007 y Juvenal 2014 [8–10].

El estudio genómico del ser humano ha sido uno de los hitos más importantes en el desarrollo de las ciencias biológicas lo que ha dado pasó al entendimiento de varias incógnitas que han podido al menos en parte ser explicadas. Ahora con la epigenética se ha dado mayor claridad y un nuevo rumbo al estudio la programación de los genes [4].

El ADN en el organismo tiene la función de codificación y biosíntesis de proteínas que contienen información y que generan instrucciones para su desarrollo, y supervivencia; estas proteínas son conocidas como genes [11]. En publicaciones de Delgado-Coello 2011 y el sitio web NIH (National Institutes of Health) se señala que aun la mayoría del genoma humano no tiene una función conocida, y existe otra parte del genoma es no codificante, es decir, que no contiene información, pero a pesar de ello ahora se sabe que es fundamental en la regulación de la expresión genética y que en realidad es la mayor cantidad de material genético [8, 12].

El ADN se encuentra empaquetado en forma de cromatina en el núcleo celular, lo que posteriormente se organizará en dos áreas estructurales diferentes conocidas como heterocromatina silenciosa (es la mayor cantidad del ADN y tiene bajo contenido genético) y eucromatina activa (contiene la información genética) [6].

Cavagnari 2012 en su artículo señala que en general todas las células somáticas del organismo poseen la misma carga genética, los diferentes tipos celulares expresan proteínas diferentes que las hacen especializarse en sus diferentes tejidos y por lo tanto tienen diferentes fenotipos. De esta premisa se crea el concepto de que el fenotipo celular está determinado por la carga genética, sino que interfieren diferentes grados de expresión de estos genes en cada célula [13]. Esto puede explicar, según Velázquez 2009, Juvenal 2014 y Cahuana *et al.* 2019 como individuos con constitución genómica idéntica, en los casos de gemelos homocigotos, presentan diferentes fenotipos y como alguno de ellos puede presentar ciertas enfermedades que el otro no en relación con el ambiente en que se desarrollen, ya que en algún momento estarán expuestos a condiciones diferentes de vida [1, 10, 14].



4.2. Mecanismos epigenéticos

Kaminker 2007, García Robles 2012, Juvenal 2014 y Kundaje *et al.* 2015 coinciden en que la modificación de la cromatina en los mamíferos ocurre en dos escenarios distintos principales: Metilación del ADN y modificaciones de las histonas [6, 9, 10, 15]. Las histonas son las proteínas encargadas de la organización del ADN por lo tanto una alteración a este nivel puede incurrir en una modificación de la expresión de los genes [16, 17].

Según Rodríguez 2004, Uribe y Cortes 2014 describen a la metilación del ADN como el mecanismo epigenético más importante implicado en la regulación de la expresión genética de los mamíferos en general y particularmente en el ser humano como parte de ellos. Este es un proceso en el que se añaden grupos metilo al ADN, ocurre de forma normal y es esencial para el desarrollo normal, la inhibición de expresión de ciertos genes, la impronta genómica y la inactivación del cromosoma X [18, 19]. Por otro lado, la alteración en ese proceso puede originar la aparición de ciertas enfermedades [18].

La metilación del ADN considerada antes como un proceso de transformación relativamente estable, es realmente dinámica que se encuentra regulada por las enzimas metiltransferasas y enzimas desmetiladoras y gracias a enzimas de metiltransferasa de mantenimiento la metilación puede replicarse en cadenas hijas de ADN [6, 20, 21].

Los cromosomas están constituidos por cromatina que es el enrollamiento del ADN en ocho unidades, a estas se las conoce como histonas. Según Sales *et al.* 2017, la modificación de las colas de histonas en múltiples sitios mediante fosforilación, acetilación y metilación es un potente regulador de la expresión génica, estas modificaciones están reguladas por las enzimas metiltransferasas, desmetilasas, acetilasas, desacetilasas y proteínas fosfatasa y quinasas [20].

4.3. Herencia y epigenética

Para Casanova 2013, la epigenética se refiere a todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la formación del individuo desde el periodo embrionario pasando por toda su vida juvenil y adulta y hasta llegar a la senectud, es decir todas las implicaciones e influencias externas que ha tenido a lo largo de su vida [5]. Se conoce entonces a la epigenética como los cambios heredables que se expresan en el fenotipo debido a procesos que se generan independientemente del genotipo y este a su vez no se encuentra alterado [5, 12].

A diferencia de la herencia genética normal, en la que, con la replicación del ADN las características de los progenitores son transmitidos a sus descendientes quienes reproducen cadenas de ADN con una estructura complementaria a las originales y que estas modificaciones se quedan grabadas en los genes, las modificaciones que se producen por acción de la epigenética no intervienen ni alteran la secuencia de nucleótidos por lo que en general no son transmisibles a la progenie y por lo tanto tendrán su importancia en el individuo que los haya experimentado [3, 11]. Sin embargo estudios que se han realizado tanto en modelos humanos y animales señalan que la exposición de los padres a determinados factores puede influir considerablemente en



la salud de su descendencia iniciando desde entonces un ciclo de riesgo a través de las generaciones de padecer enfermedades [20, 22].

En este punto, el rol de la epigenética es explicar por qué algunos de los genes serán expresados, mientras que otros se mantendrán silenciados, estas dos alternativas dependerán de la interacción con varios factores; es un proceso que ocurre en los organismos vivos, con la finalidad de configurar sus características físicas propias que los diferenciarán de los otros pero también les confiere una susceptibilidad para desarrollar determinadas enfermedades, según Sánchez *et al.* 2013 [3].

Para que las modificaciones epigenética tengan la capacidad de ser mantenidas y propagadas en las sucesivas divisiones celulares, se llevan a cabo mecanismos específicos que aún no han sido explicados del todo, pero se conoce que son eventos dinámicos y coordinados que pueden sufrir cambios específicos durante varios procesos celulares como la progresión del ciclo celular y la diferenciación [6, 23].

Aunque es verdad que los genes proveen al organismo de rasgos específicos que persisten en el tiempo independientemente del entorno en que se desenvuelva, como ciertas enfermedades monogenéticas, enfermedades autosómicas dominantes o el grupo sanguíneo al que pertenezca. Hay otras características que se expresarán a lo largo de la vida en relación con un agente externo que influya directamente en el organismo con la intensidad tal que haya conseguido la modificación epigenética de su fenotipo, es decir lo que se puede observar [1].

Sales *et al.* 2017 y Barrès y Zierath 2016, mencionan que en las enfermedades metabólicas en donde más se puede identificar la relación causal de la epigenética con la expresión de modificaciones que se presentan como patologías adquiridas [20, 24].

4.4. El desarrollo humano y la epigenética

En sus inicios, a la epigenética se la considera como 'el análisis causal del desarrollo', lo que no está muy lejos de las concepciones actuales ya que esto implica las interacciones de los genes su medio ambiente y la respuesta de los mismos [12]. Byrnes 2015 menciona además la implicación de aspectos culturales que podrían estar relacionados con la expresión de ciertas características [25].

La epigenética nos ha ayudado a entender como las enfermedades se producen a lo largo de la vida y cómo las mismas se expresan a pesar de no haber un condicionante genético ni predisposición para las mismas, aporta una nueva base para el entendimiento del proceso salud-enfermedad [2, 4].

Los mecanismos epigenéticos son necesarios para el desarrollo normal del individuo y estos ocurren tan temprano en la vida fetal a la tercera semana en la que ocurre la activación de genes críticos para el desarrollo embrionario y que posteriormente se desactivarán ya para la vida adulta [20].

Uno de los temas de interés que más preocupa a la población es la esperanza de vida, y qué hacer para poder extenderla. En los años de 1960, a nivel mundial esta no superaba los 55 años; ya para el 2017 se ha alcanzado una esperanza de vida de 72 años en promedio [26]. Este tema es crucial ya que aunque el envejecimiento



y la muerte son dos procesos naturales en el curso de la vida, los agentes externos y su influencia sobre el organismo, tienden a modificar sus características, según Pal y Tyler 2016 las alteraciones epigenéticas pueden ser moduladas por la inhibición o estimulación de enzimas relevantes durante el proceso del envejecimiento, por lo tanto comprender los mecanismos epigenéticos tiene un gran potencial para poder no solo tratar enfermedades, sino para combatir procesos neurodegenerativos, y por lo tanto poder aumentar la esperanza de vida, ya que estas enfermedades que se expresan por la acción de influencias ambientales son uno de los mayores problemas de mortalidad a nivel mundial [27].

Existen varios factores que intervienen en la expresión epigenética, tales como la nutrición y la dieta durante el embarazo, el maltrato y el estrés materno, el ejercicio, el microbioma, consumo de tabaco, entre otros [20, 23, 28]. De estos se considera que uno de los factores más importantes que influyen en las modificaciones epigenéticas es la malnutrición [20, 29].

Los procesos embriológicos dependerán de la interacción con determinados factores, en biología del desarrollo se incluyen factores epigenéticos internos (materiales maternos, procesos de regulación genética, propiedades físicas y autoorganizativas de los tejidos, dinámica celular y tisular) y factores externos (temperatura, humedad, luz, radiación, contaminantes) [3, 10].

Estos factores influirán directamente en la expresión de ciertas características o enfermedades que pueden desarrollarse. Sin embargo, como estos factores no son determinantes y no todos son comunes en todas las poblaciones muchos pueden ser evitables y de este modo también se puede prevenir eventuales procesos patológicos, incluso muchos son potencialmente reversibles [2].

Eventos ocurridos en la vida postnatal temprana también tendrían influencia en la aparición de patologías y de igual modo en los comportamientos y estilos de vida del individuo [2]. Es así que a partir de estas premisas se pueden explicar varias patologías de tipo crónicas como la hipertensión, depresión, diabetes, entre otras, en las que interfiere un factor desencadenante como el estrés y sumado a este el antecedente de un vínculo materno deficiente en la niñez, lo que se relaciona con una alteración en la respuesta inmune y endócrina en la vida adulta [2, 20]. Este es uno de los ejemplos de cómo la epigenética condiciona entonces características que pueden expresarse en algún momento de la vida de un individuo.

Barry 2018, sugiere que el eslabón más importante de la epigenética se encuentra desde la concepción hasta los primeros años de vida, es por ello que es crucial reconocer y mantener un adecuado ambiente materno, saludable, de tal manera que estas interacciones epigenéticas desfavorables se minimicen y no se ponga en peligro la salud de la prole [30].

5. Conclusiones

La epigenética como ciencia nos ayuda a la comprensión de ciertos fenómenos que ocurren en la expresión fenotípica de características propias del individuo que de otra forma no podrían ser explicadas. En la actualidad, los mecanismos epigenéticos son



más estudiados y mejor entendidos de modo que el entendimiento del desarrollo humano es a su vez más comprendido, es así que de este modo podemos entender por qué se desarrollan muchas patologías a las cuales genéticamente no se estaba predispuesto, pero que epigenéticamente sí está relacionada.

Agradecimiento

Nuestro profundo agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a la Facultad de Salud Pública y al XVIII Seminario Internacional de Salud, Alimentación, y Nutrición Humana, a su comité organizador por su esfuerzo colaborativo en la difusión de investigación científica.

Conflictos de Interés

Los autores de este artículo declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Limitación de Responsabilidad

Todos los enfoques mencionados en la presenta revisión bibliográfica son de completa responsabilidad de los autores.

Fuentes de Apoyo

Propias del grupo de autores de este artículo.

References

- [1] Velázquez J. Libertad y determinismo genético. *Prax Filosófica*. 2009;(29):7–16.
- [2] Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Medica de Chile*. 2010;138:366–72.
- [3] Sánchez P, Herrera M, Rodriguez M. ¿Sabes qué es la epigenética? *Medicentro*. 2013;17(1).
- [4] Fusaro D, Grilli M. Epigenética: el futuro es hoy. *Rev SAEGRE*. 2012;XIX(3):23–7.
- [5] Casanova A. Epigenética y desarrollo humano. *Bioética*. IX Congreso Internacional de la FIBIP y I Congreso Internacional de Bioética del Centro Juan Pablo; 2013. 15–25.
- [6] García RR, Ayala RP, Perdomo VS. *Rev Ciencias la Salud*. 2012;10(1):59–71.
- [7] Macías SK, Zazueta-Novoa V, Mendoza-Macías C, Rangel-Serrano A, Padilla-Vaca F. Universidad de Guanajuato. *Acta Univ [Internet]*. 2008;18(1).
- [8] NHGRI. Ácido desoxirribonucleico (ADN). Available from: <https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/acido-desoxirribonucleico>
- [9] Kaminker DP, Waddington C. Epigenética: ciencia de la adaptación biológica heredable. *Arch Argent Pediatr*. 2007;105(6):529-531
- [10] Juvenal G. Epigenetic: An old word, new concepts. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014;51.
- [11] Illana J. Biología molecular y estructura del ADN. *An la Real Soc Española Química*. 2014;110(3):234–40.
- [12] Delgado-Coello BA. ¿Qué es la epigenética? *Rev Cienc*. 2011;73–82.
- [13] Cavnari BM. Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(2):132–6.



- [14] Cahuana J, Donado G, Barroso L, Conzalez N, Lizarazu I, Iglesias J. Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles - Dialnet. iMedPub [Internet]. 2019;15(45):1–8.
- [15] Kundaje A, Meuleman W, Ernst J, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature*. 2015;518(7539):317–29.
- [16] Hawkins KE, Sweatt JD. *Handbook of Epigenetics*. Elsevier; 2017. Epigenetics of Memory Processes; p. 347–58.
- [17] Taboada N. Factores epigenéticos involucrados en el origen de defectos congénitos relacionados con la deficiencia materna de ácido fólico y otros micronutrientes. *Acta médica del Cent*. 2019;13(3):439–54.
- [18] Rodríguez M, Téllez N, Cerbón M, López M, Cervantes A. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Rev Investig clínica*. 2004;56(1):56–71.
- [19] Uribe D, Cortes Mancera F. Metilación del ADN: implicaciones en carcinogénesis DNA methylation and implications in carcinogenesis. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2014;33(1): 81-93.
- [20] Sales VM, Ferguson-Smith AC, Patti ME. Epigenetic mechanisms of transmission of metabolic disease across generations. *Cell Metabolism*. Cell Press; 2017;25:559–71.
- [21] Rojas A, Urdaneta K, Zambrano J, Atencio R, Quintero J. Relationship of methylation of tumor suppressor genes with clinical stage of colorectal cancer in Venezuelan patients. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2019;34(1).
- [22] Bonet MO, Mach N. Nutritional and non-nutritional factors may affect male infertility through epigenetic mechanisms. *Nutr Hosp*. 2016;33(5):1236–44.
- [23] Miska EA, Ferguson-smith AC. Transgenerational inheritance: Models and mechanisms of non – DNA sequence–based inheritance. *Science*. 2016;354(6308):778–82.
- [24] Barrès R, Zierath JR. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(8):441–51.
- [25] Byrnes W. El precursor olvidado de la epigenética. *Investig Cienc*. 2015;(465):46-49.
- [26] Banco M. Esperanza de vida al nacer, total (años). Data. Available from: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.IN>
- [27] Pal S, Tyler JK. Epigenetics and aging. *Science Advances*. American Association for the Advancement of Science, 2016;2(7).
- [28] Kirkpatrick B. Maternal smoking epigenetically harms child development. What is Epigenetics? 2016. Available from: <https://www.whatisepigenetics.com/maternal-smoking-epigenetically-harms-child-development/>
- [29] Mena V, Fernández B. Relación entre microbiota intestinal, epigenética y exposoma en la salud materno infantil. *Rev Cubana Pediatr*. 2019;91(2).
- [30] Barry T. epigenetic marks from parents could influence embryo development and future health. What is Epigenetics? 2018. Available from: <https://www.whatisepigenetics.com/epigenetic-marks-from-parents-could-influence-embryo-development-and-future-health/>