

EPIGENÉTICA Y ADOLESCENCIA

Dra. Cecilia Coto Hermosilla

Servicio Nacional Reumatología Pediátrica

Ciudad Habana CUBA

La epigenética viene de la palabra griega *epi* que significa por encima, o sea por encima de la genética, y va a explicar una serie de fenómenos a los que se hará referencia en este tema.

Ahora bien antes hay que hacerse las siguientes preguntas ¿somos víctimas de nuestros genes? ¿Es nuestra la responsabilidad futura para nosotros y para nuestras generaciones futuras?...

El 98% de los genes al nacer son perfectamente normales, solo 2% de las enfermedades son causadas por genes defectuosos ¿somos víctimas entonces de nuestra herencia?

El proyecto genoma humano (PGH), declarado patrimonio de la humanidad cuenta con 30 000 genes, cuando se pensaba que eran más de 120 000 para codificar cada uno una proteína, pues no, resulta que el hombre tiene el mismo número de genes que los ratones, los gusanos, las plantas y el chimpancé. El gran reto al futuro es comprender que proporciona al ser humano la complejidad del inmenso repertorio conductual, la capacidad de producir acciones conscientes, la increíble coordinación física y las alteraciones ante respuestas extremas del ambiente.

Antes el ADN era responsable del: cáncer, la diabetes, la ansiedad, la agresión, la obesidad, el optimismo, etc, etc y hasta de la felicidad Ahora se debe preguntar ¿controlan los genes la biología? La respuesta es NO. La activación de la expresión del gen es producto de una señal del ambiente no es una propiedad emergente del mismo gen.

ANTES los genes se trasmítian inalterables de generación en generación. Las experiencias de padres y abuelos no se heredaban. Los cambios de información genética estaban reservados para conservar la especie y a lo largo de miles o de millones de años.

AHORA los cambios por epigenética se trasmiten de una generación a la sucesiva, de padres a hijos , a nietos, y a bisnietos. La trascendencia transgeneracional de hábitos de comportamiento, riesgos de enfermar, cambios conductuales en la adolescencia ocurren por vía epigenética

Conrad Waddington (1905-1975) en 1942 planteó la siguiente definición de epigenética como la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos y determina el fenotipo.

Antes de la Era Cristiana, Aristóteles (384-322 AC), creía en la epigenesis o sea el desarrollo de la forma orgánica a partir de lo inorgánico.

En el siglo XXI hay varias definiciones, como son: cualquier actividad de regulación de los genes a través de procesos químicos que NO TIENEN CAMBIOS EN EL CÓDIGO DEL ADN, pero pueden modificar el fenotipo del individuo y de su progenie.

Estudio de las modificaciones heredables en la función del genoma que se realizan SIN CAMBIOS en la secuencia del ADN.

Se puede comparar la epigenética con una obra musical, la partitura sería el programa genético, la orquesta de células (los músicos), los factores epigenéticos (los instrumentos musicales). La partitura se mantiene pero las interpretaciones van a variar de acuerdo a los músicos y a los instrumentos. Eso es lo que ocurre en la epigenética la interpretación puede cambiar de una generación a otra sin cambiar el ADN. Las modificaciones epigenéticas (de los instrumentos) regulan la interpretación de la información genética. La epigenética juega papel importante en el desarrollo del individuo y en la aparición y evolución de las enfermedades.

Los factores epigenéticos provocan cambio espacial del ADN, modificaciones de las histonas, la impronta genómica, cambios de forma de cromatina y otros fenómenos aun desconocidos.

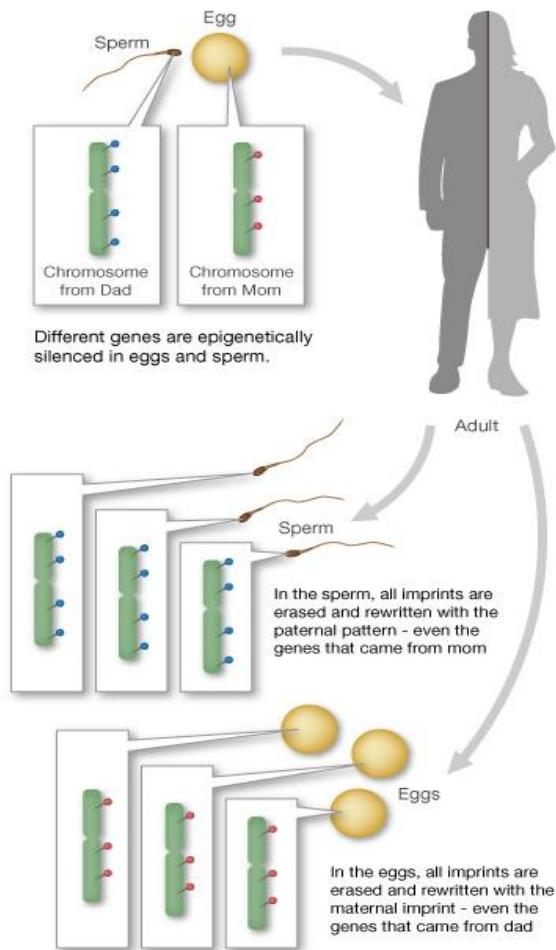
Las modificaciones bioquímicas son : Metilación,Acetilación,Fosforilación, Ubiquitinación y otras.

Se sabe que un error en metilación de ADN produce un cambio de organización espacial de cromatina

La impronta genómica se refiere a los genes que pueden modificar su funcionamiento, sin necesidad de un cambio en la secuencia de ADN, generalmente ligado a su origen parental .Un gen “imprintado” se manifiesta de una manera cuando es de origen paterno y de otra cuando proviene del gameto materno.

Diferentes genes están epigenéticamente silenciados en los óvulos y espermatozoides. En el espermatozoides, todos los genes imprintados son borrados y reescritos con el patrón paterno, incluso si los genes provienen de la madre. En los óvulos, todos los imprintados son borrados y reescritos con la

impronta materna, incluso si los genes vienen del padre (figura 1: impronta genómica).



El ADN está enrollado en las histonas y por medio de las metiltransferasas, un grupo metilo se adhiere a la citosina del ADN; la que esta pegada a la guanina, y se metila el ADN por otra parte las desacetilasas quitan los tallos de las histonas y dejan una proteína compleja para ser transcripta al RNA, es en estos pasos bioquímicos donde pueden verse afectaciones que pueden dañar la salud.

(Figura 2: ADN histonas, metiltransferasas)

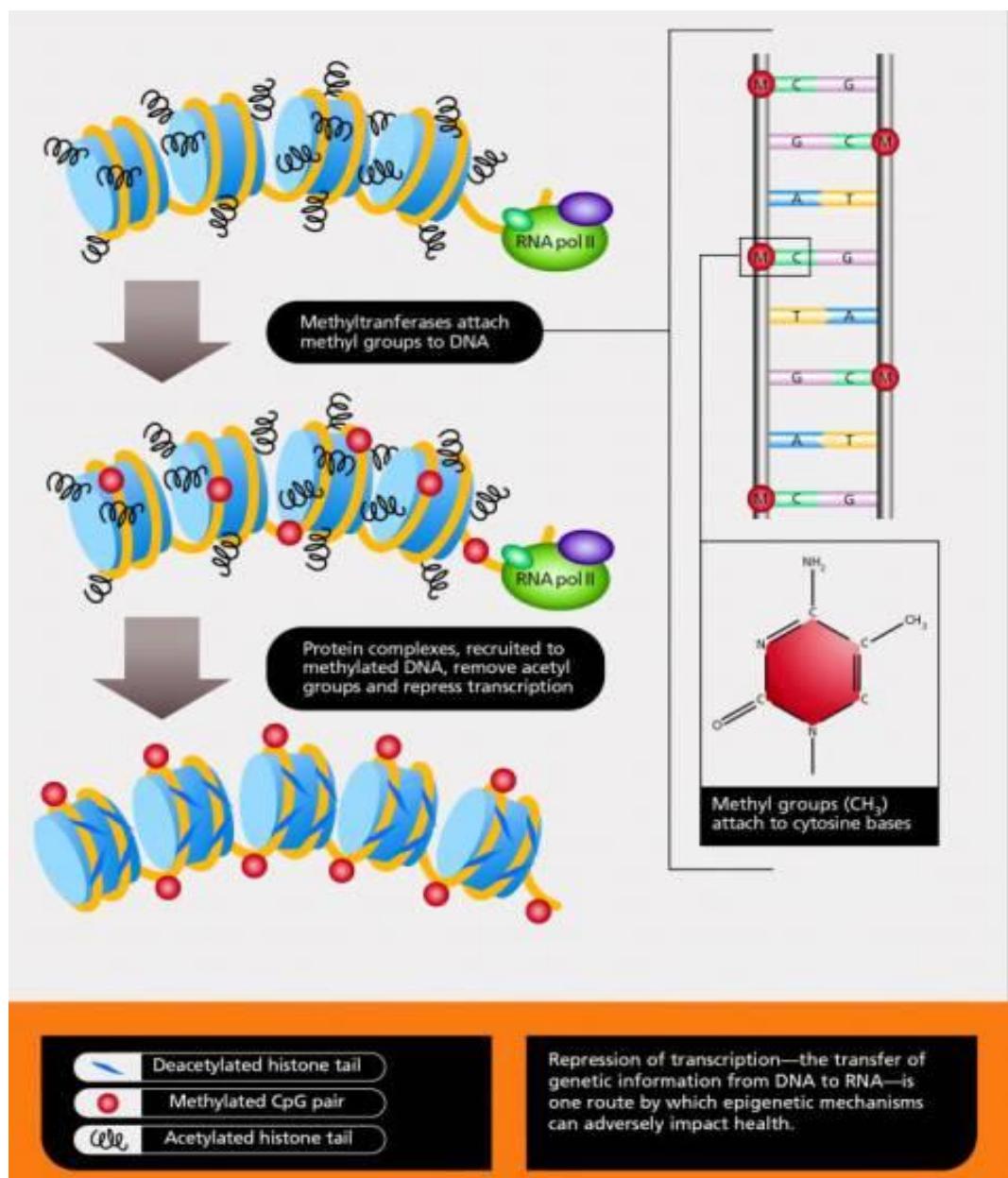
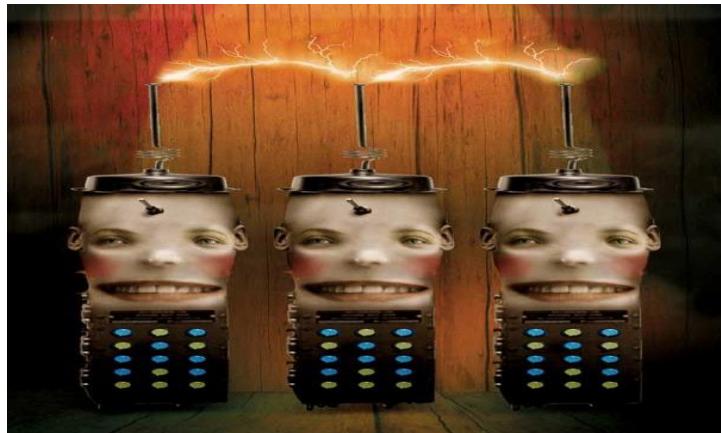


figura 2

Los genes están presentes desde la formación del feto, el hecho de que se



apaguen o se prendan

dependen de los factores epigenéticos (figura 3)

Los diferentes mecanismos epigenéticos están afectados por estos factores o procesos: el desarrollo, (útero e infancia), en el entorno químico, drogas y productos farmacológicos, en el envejecimiento y por la dieta

El grupo metilo de una fuente dietética se adhiere a la citosina del ADN y lo metila, las histonas están enrolladas y compactadas y mantienen inactivo al gen, cuando viene un factor epigenético para desacetilar las histonas, estas se desenrollan y el gen queda presente y se puede activar.

Por lo tanto son los factores epigenéticos los que explican como los factores ambientales intervienen en la bioquímica del genoma y pueden llevar a enfermedades como cáncer, enfermedades autoinmunes, trastornos mentales diabetes, etc. (figura mecanismos epigenéticos)

Figura 4 (mecanismos epigenéticos)

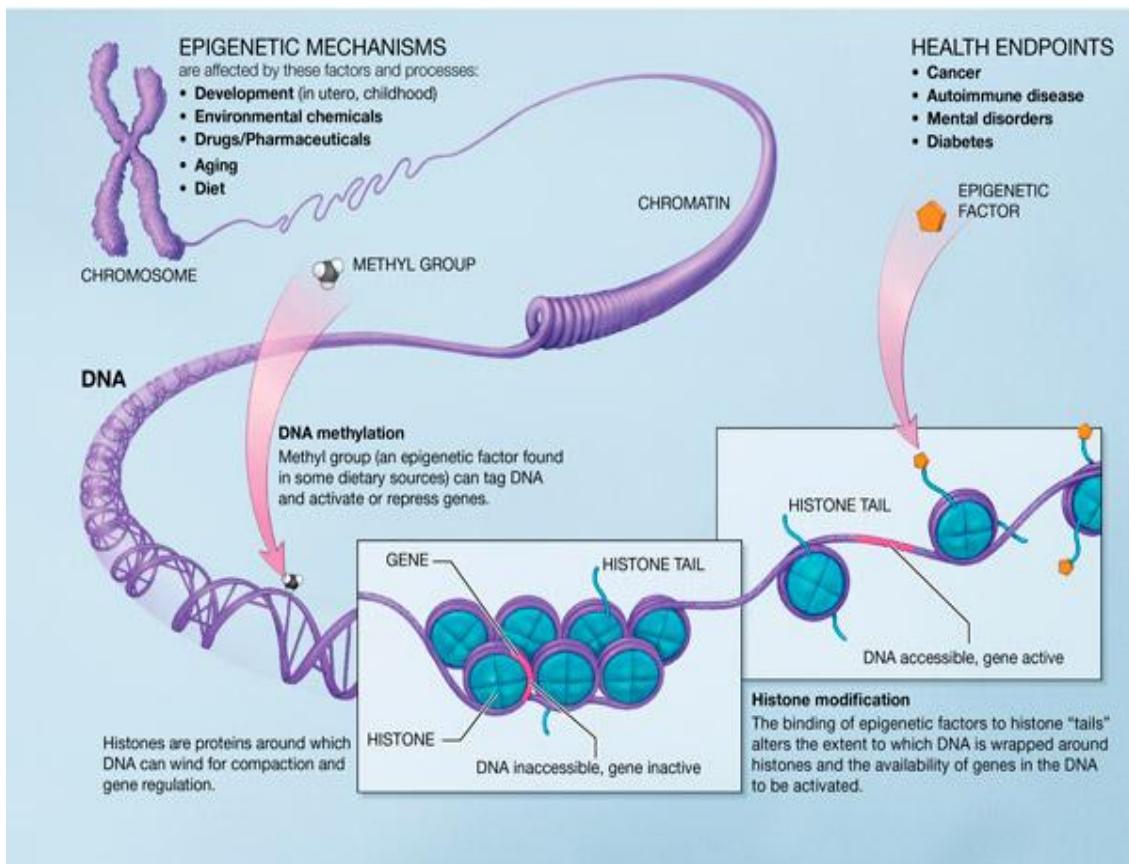


fig 4

En el año 2003 en la Universidad de Duke se realizó el experimento con los ratones Agouti, que presentan este gen que los enferma tienen pelo amarillo, son obesos y propensos a la diabetes y al cáncer. Se tomaron 2 grupos uno control y otro experimental, primero se pusieron a aparear todos estos ratones amarillos y todos nacían iguales. Se tomó un grupo control que se le mantuvo igual dieta y un grupo experimental al que se le dió una dieta diferente rica en Vit B12, colina y betaina.

El grupo control con la dieta habitual tuvo ratones amarillos y gordos. Del grupo experimental con alteraciones en la dieta. Vit B12, ac. fólico, betaina, colina nacieron RATONES DELGADOS , MARRONES Y SANOS.

Figura 5 ratones agouti



figura 5

Se determinó el estudio de los genes y eran iguales en padres e hijos. Esto quiere decir que se apagó expresión del gen agouti. Al nacer poseían el gen agouti pero no se había expresado, las sustancias químicas de la dieta se habían fijado al gen suprimiendo la expresión. Había ocurrido la metilación del ADN, el grupo metilo se une a la citosina del ADN y cambia la expresión del gen. Los genes Agouti prendidos son amarillos, obesos, propensos al cáncer. Los ratones con genes Agouti apagados son flacos, marrones, sanos. Por primera vez se demuestra como el uso de complementos alimentarios en la madre puede alterar permanentemente la expresión de los genes en las crías sin alterar los genes mismos.

El caso de los gemelos homocigotos es otro ejemplo importante de la epigenética, siendo uno de cada 250 nacimientos, tienen igual ADN, pero de acuerdo a las diferentes condiciones ambientales (dieta, modo de vida, enfermedades, etc.) tendrán unos genes encendidos en uno y en el otro estarán apagados, por lo tanto no son epigenéticamente iguales .Fraga et al 2005, estudió 80 grupos de gemelos, encontró modificaciones en metilación de ADN y otras diferencias epigenéticas.

Hay diferencias de las marcas epigenéticas según la edad en el epigenoma lo que está directamente vinculado con el ambiente en el que han vivido y las experiencias vitales, la dieta y sus características personales. (Figura de epigenoma en gemelos).

Figura 6 epigenoma gemelos homocigoticos

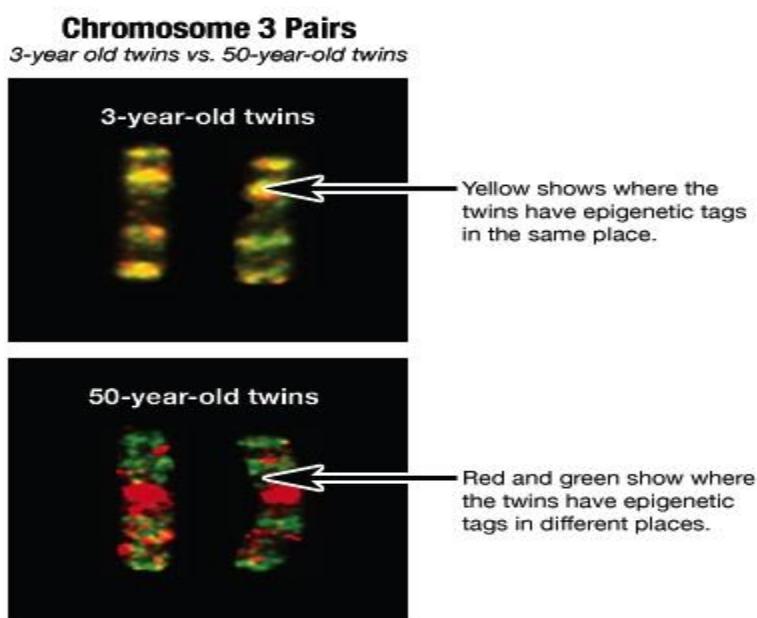


Figura 6

Cada vez hay un mayor aumento de patologías en gente más joven de cáncer, enfermedades autoinmunes, demencia, trastornos del comportamiento, patologías endocrinas, obesidad, disminución de la fertilidad entre otras.

¿Es algo subjetivo, hay un aumento real? ¿Qué hacemos para reducir el riesgo para nuestra salud, derivada de la exposición a agentes tóxicos?

El aumento en Europa 30 y 45 %de neoplasias infantiles en los últimos 30 años es una cifra preocupante, así como el aumento de trastornos neurológicos y de conducta en EE.UU. En China el cambio económico en las últimas décadas ha sido acompañado de un cambio importante en la dieta y se espera la aparición de mas de 60 millones de diabéticos en los próximos años.

Cada vez es mas claro que la dieta, los agentes tóxicos, y el modo de vida intervienen en la salud humana y del planeta.

Los agentes que pueden afectar la epigenésis son: sustancias químicas (colorantes, preservantes glutamato monosódico, sales de nitrógeno, etc.) metales pesados, pesticidas, herbicidas, tabacos, derivados del petróleo, hormonas, sustancias radioactivas, fármacos, virus, bacterias, componentes de la dieta, estrés, entre otras.

En la tabla siguiente se explican los mecanismos epigenéticos.

AGENTE AMBIENTAL	MECANISMO EPIGENÉTICO IMPLICADO
Humo del tabaco	Unión preferencial de hidrocarburos aromáticos policíclicos del tabaco a CpGs metilados
Níquel	Inhibición de acetilación de histonas, daño en histonas del centro nucleosomal
Radiación ionizante	Silenciación epigenética mediada por metilación de ADN de moduladores celulares clave
Radiación UV	Hipometilación global del ADN
Bacteria (<i>helicobacter pylori</i>)	Metilación <i>de novo</i> asociada con inflamación crónica y proliferación celular
Virus: Papiloma Humano Ebstein-Barr Hepatitis	Metilación del genoma viral, unión de proteínas virales a genes del huésped, cambios en patrones de modificación de cromatina.

Las alteraciones epigenéticas más frecuentes en el genoma son:

- Metilacion de ADN, adición de un grupo metilo en una citosina lo que impide la trascipción de un gen y no permite el anclaje de factores de trascipción.
- Alteraciones de la maquinaria de metilación ADN: DNMT1 (ADN metiltransferasa), DNMT3A (ADN metiltransferasa 3 A), DNMT-3B (ADN metiltransferasa 3 B).
- Modificación en las histonas

- Acetilacion de lisina (desacetilasas o acetiltransferasas de histonas), efecto aumento de la trascipción
- Fosforilación de residuos serina y treonina efecto la fosforilación del residuo de la serina 10 aumenta la transcripción
- Metilación de residuos de lisina y arginina (metiltransferasas) aumenta o disminuye la trascipción dependiendo de su ubicación
- Ubiquitinación de residuos lisina efecto activación transcripcional.

Según el trabajo de Franklin TB y Mansuy IM (2009) el epigenoma es un estado epigenético de la célula. Representa el conjunto de las modificaciones de la cromatina. Es un mecanismo esencial para la regulación del genoma y depende de las modificaciones del DNA y de las histonas lo que no compromete ningún cambio en la secuencia del DNA. Los factores ambientales adversos pueden afectar no solo a los individuos directamente expuestos sino a su descendencia. El mecanismo de transmisión transgeneracional y del impacto de los factores del ambiente es de vital importancia . Los factores del entorno examinados incluyeron la exposición a tóxicos, la dieta y el cuidado postnatal y su influencia en la metilación del DNA.

Los factores alimentarios tienen un impacto en la modulación de ADN, la ingestión de alimentos hace que vayan al tubo digestivo, se produzca el metabolismo de los nutrientes se transporten por vía sanguínea, de ahí las antracinas, los folatos, la colina y otros entran en la célula, los grupos metilos se unen a la citosina del ADN y el ADN se encuentra muy metilado. Esta metilación del ADN silencia o expresa el gen.

Como explica Arce en su libro Inmunología clínica y estrés (2007): El sistema psiconeuroinmunoendocrino esta integrado por el sistema nervioso central (SNC),incluyendo la psiquis, y sistema inmune, el sistema endocrino y el resto de órganos y sistemas todos integrados entre si, e interactuando con el medio ambiente.

Las vías de comunicación de estos sistemas entre si son las citocinas, las hormonas y, los neurotransmisores. En las células de todos los órganos hay receptores para todas estas moléculas y se interrelacionan entre si formando

redes moleculares que constituyen un todo único e indivisible, que forma al individuo. Las citocinas no solo son segregadas por los linfocitos sino también en parte por otros sistemas como en SNC, y el sistema endocrino.

Ahora se sabe que el epigenoma es el interlocutor entre el medio ambiente y el genoma, por lo tanto es imposible no tener en cuenta los factores epigenéticos cuando se habla de la psiconeuroinmunoendocrinología. Hay una interacción entre la molécula y la sociedad, y todos los factores intracelulares, celulares, individuales, sociales y ambientales interactúan entre si.

En Octubre 2009 el grupo de Joseph Ecker y colaboradores, investigadores del Instituto de Genómica Salk de California (EEUU) elaboraron el primer mapa completo del epigenoma humano (figura epigenoma humano) fig 7

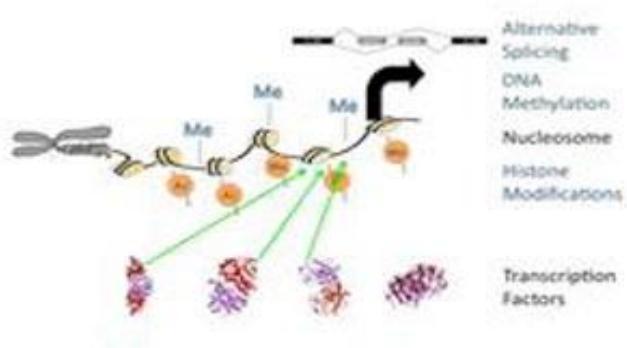


Figura 7

La adolescencia es una etapa biopsicosocial de 10 a 19 años. Es un período de transición crítico e intenso que se caracteriza por inestabilidad y desequilibrio y se demuestra por el desafío y la rebeldía del adolescente a los adultos. Existe una dicotomía entre dependencia –independencia, por una parte los adolescentes necesitan de mucho apoyo y amor y por el otro lo rechazan y piensan que son independientes, esto conlleva a conflictos familiares intensos y crónicos

Francis D.D en su artículo en el Pediatrics 2009 plantea que: los procesos biológicos, psicológicos y sociales interactúan e influyen en la salud y

vulnerabilidad a la enfermedad. Recientes estudios de mecanismos epigenéticos moleculares demuestran que el genoma está sujeto a regulaciones por los contextos que lo rodean (citoplasmático, celular, orgánico y social). El desarrollo del eje de estrés es exquisitamente selectivo en la regulación por fuerzas sociales representadas al nivel del epigenoma. Los procesos epigenéticos pueden dar el eslabón perdido que nos permita entender cuánto las condiciones sociales y políticas, a lo largo de las experiencias individuales subjetivas, puede directamente alterar la expresión del gen y por ahí contribuir a observar las desigualdades sociales en la salud. El desarrollo neurogenómico da el vínculo directo entre los mundos biológicos y psicológico-social.

Paul W Franks and Charlotte Ling en 2010 dicen que la regulación epigenética está presente en los mecanismos que intervienen en el desarrollo de la obesidad. Wang y col. examinaron la metilación del DNA en leucocitos de la sangre periférica de adolescentes flacos y obesos y compararon los patrones de metilación de ambos grupos. Los autores identificaron 2 genes que estaban metilados de forma diferente.

Mathews y col. en 2011 hacen un interesante artículo en que unen la epigenética con la psiconeuroinmunología y dicen: las modificaciones epigenéticas determinan la conducta, modulan la respuesta al estrés y alteran la función inmune. Hay interacciones que conectan el entorno psicológico y social con el proceso epigenético que modula la expresión génica e influye en la conducta. El contexto psicosocial del ambiente puede cambiar sustancialmente la conducta y alterar la función nerviosa, endocrina e inmune. Los estresores pueden afectar la expresión génica por alteración del patrón epigenético de la metilación del DNA o por cambios en la estructura de la cromatina

El trabajo de Borghol y col. (2012) asocia la posición socioeconómica en la infancia con la metilación del ADN del adulto. Las desventajas

socioeconómicas en la infancia están asociadas a mayor morbilidad y mortalidad en la adultez. En el estudio de 40 adultos con antecedentes de malas condiciones de vida en la infancia (Estudio British Birth Cohort 1958) se valoró la metilación del DNA. El perfil de metilación de adultos tiene más asociación con la infancia pobre que con adultez pobre. La organización de estas asociaciones a través del genoma, sugiere que patrones epigenéticos bien definidos están relacionados con el ambiente de determinadas condiciones socioeconómicas en la infancia.

Roth CL, Sathyarayana S. en 2012 escriben: la regulación del crecimiento, la ganancia de peso del cuerpo y la maduración sexual están afectados por programación epigenética. La mayoría de los casos de trastornos energéticos son probablemente una combinación de genética y epigenética.

La vida sana es imprescindible para mantener una buena salud, la alimentación, el deporte y la relajación ayudan a mantener el equilibrio molecular del organismo. El consumo de productos con conservantes, colorantes y otros aditivos químicos conspiran contra una buena salud y afectan el equilibrio mental de los niños. Se ha comprobado, recientemente, por Shakira Suglia y col (2013) en un trabajo con 3000 niños de 5 años que tomaban entre 1 y 4 gaseosas al día, que esto estaba estrechamente relacionado con hiperactividad, agresividad y déficit de atención.

Hackman y col. (2013) encuentran un impacto en la respuesta parental temprana y la reactividad ante el estrés del adolescente; en animales las experiencias tempranas de la vida, y las conductas parentales, influyen en la reactividad al estrés en la vida futura. No se ha demostrado aun en humanos. Indirectamente este estudio demuestra su hipótesis, se tomaron niños afronorteamericanos sanos con bajas condiciones socioeconómicas estudiados a los 4 años. Se le realizó medida de reactividad al estrés 11 -14 años después, por el método de medida de cortisol en saliva antes, durante y después del agente estresor y se demostró que la respuesta a la conducta parental, en etapas tempranas de la vida, predice la reactividad al estrés en la adolescencia.

Esteller (2013) , científico español dedicado al cáncer y al estudio de la epigenética, analizó el epigenoma de recién nacidos, jóvenes de 16 años y adultos de 25 y 50 años residentes en Estados Unidos y Cataluña, tomando muestras de biobancos de esas localidades. Según refiere hay cambios evidentes en el epigenoma del córtex frontal, la zona del cerebro encargada de la conducta y de la adquisición de información. Hacerse mayor implica modificaciones importantes de nuestros interruptores genéticos: no expresamos las mismas porciones de ADN en nuestra infancia y adolescencia, lo que en parte podría condicionar nuestro cambio de conducta las señales químicas que encienden o apagan el ADN en las neuronas son distintas de las del resto del organismo. Este estudio aparecido en Science Julio 2013 demuestra que la rebeldía adolescente se debe a una reforma especial del cerebro. Se producen cambios en el ADN de las neuronas de forma masiva hasta los dos años y continúan en la adolescencia, etapa crítica para la aparición de enfermedades psiquiátricas

La maduración del cerebro, con la formación de los circuitos que van a conformar nuestras características personales y tal vez las enfermedades neurológicas y psiquiátricas que padeceremos, comienza antes del nacimiento y se extienden hasta casi la tercera década de la vida.

Manuel Esteller, director del programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge, ofrece importantes pistas para entender mejor los cambios que tienen lugar para la formación de los circuitos del cerebro que nos permiten pensar y aprender. Y explicaría también los llamativos cambios conductuales que tienen lugar en la adolescencia.

Joseph R. Ecker, del Instituto Salk, en California,(2013) plantea que la región más evolucionada del cerebro, la corteza prefrontal, encargada de las funciones intelectuales, la conducta dirigida a objetivos y la adquisición de nuevos conocimientos, sufre modificaciones en el ADN de forma muy selectiva y dinámica desde el desarrollo fetal hasta el final de la adolescencia, periodo en

el que las conexiones, o sinapsis, entre las células nerviosas están aumentando rápidamente.

Estas modificaciones del ADN se denominan “epigenéticas” porque no cambian la información genética heredada de nuestros padres, pero sí determinan cómo se manifestará, por medio de marcas químicas que señalan qué genes se activarán y cuáles no.

Esteller dice: “La metilación normal [la que ocurre en el resto del organismo] sólo cambia con las enfermedades. Y esta nueva metilación específica de las neuronas ahora descubierta va cambiando a lo largo de la vida, desde la época fetal y el nacimiento hasta la adolescencia, y se va incrementando a medida que se adquieren experiencias y aprendizajes. Puede tener que ver con la parte más rebelde de los adolescentes, porque coincide con el momento en que están acabando de fijar los patrones de expresión génica. Unos aparecen y otros desaparecen, hay un poco de inestabilidad de la expresión génica. Y coincide con un proceso que ocurre también en la adolescencia, denominado poda neuronal, por el que unas neuronas permanecen y otras son eliminadas”.

Joseph Ecker colaborador con Manuel Esteller plantea que hay una segunda forma de metilación del ADN denominada "no-CG" que es casi exclusiva de las neuronas y se incrementa a medida que el cerebro madura, con un ritmo máximo hasta los dos años y otro pico en la adolescencia, convirtiéndose en la forma dominante de metilación del genoma de las neuronas. El trabajo, liderado por Joseph R. Ecker, del Instituto Salk, utilizó ratones y tejido cerebral humano de biobancos de Barcelona y Baltimore para comprobar que la corteza prefrontal sufre modificaciones epigenéticas (que señalan qué genes se activarán y cuáles no) en el ADN hasta el final de la adolescencia.

En esta segunda forma de metilación del ADN la C (citosina) no le sigue una G (guanina), y se trataría de una metilación "No CG". En el cerebro tiene lugar después de que las células se diferencian, y es muy activa durante la infancia y la adolescencia, justo coincidiendo con el periodo en el que el cerebro está madurando.

Esteller agrega: "esta modificación química que comparten las neuronas y las células madre puede tener que ver con la plasticidad, o capacidad de cambio. Ocurre en células que se pueden transformar en otras [células madre] o que pueden modificar su aspecto, como las neuronas (formación de sinapsis, espinas dendríticas). Es una marca química que provoca una actividad diferente del genoma, que en las células madre lleva a células diferenciadas y el sistema nervioso central, y en concreto en el córtex prefrontal, lleva a la aparición de nuevas sinapsis"

"Es interesante el hecho de que esto ocurra al final de la adolescencia, que es el momento de la vida en el que aparecen muchas enfermedades psiquiátricas: esquizofrenia, depresión, conducta suicida. Quizá puede tener que ver con estas alteraciones de la metilación inadecuada"

Estos últimos comentarios de los grandes científicos de la epigenética Esteller y Ecker, nos dejan un gran camino por descubrir para saber hasta donde todas estas reacciones bioquímicas a nivel molecular explican los cambios conductuales de los adolescentes y nos permitirán entenderlos mejor y darle consejos más convincentes a los adolescentes, a su familia y a sus profesores.

CONCLUSIONES

- La epigenética nos abre un nuevo campo de conocimiento del individuo.
- Es necesario cambiar el determinismo genético por una visión más integradora de la medicina.
- Nosotros somos responsables de nuestro futuro, del de nuestros hijos, nietos y bisnietos , además del de nuestros pacientes.
- La epigenética es fundamental para conocer mejor los cambios de conducta de los adolescentes

- Los factores epigenéticos son los que intervienen directamente en las modificaciones químicas del genoma
- Las orientaciones del médico sobre la dieta y la forma de vida inciden en el desarrollo de los adolescentes, y pueden ayudar al manejo familiar.
- La integración del genoma, el epigenoma, el sistema psiconeurominmuneendocrino (PNIE) y el ambiente nos permitirá ver al individuo de forma personalizada, científica, humana y social.

Bibliografia

1. Arce Bustabad, Inmunología Clínica y estrés. 2007 Editora de Ciencias Médicas, Cuba.
2. Borghol N, Suderman M, McArdle W, Racine A, Hallett M, Pembrey M, Hertzman C, Power C, Szyf M. Associations with early-life socio-economic position in adult DNA methylation Internal Journal Epidemiol. 2012 Feb;41(1):62-74. doi: 10.1093/ije/dyr147. Epub 2011 Oct 20.
3. Castes M. 1er.Congreso Panamericano de Psiconeuroinmunoendocrinología - Montevideo - Noviembre de 2008.
4. Celnikier Fabio www. epigenetica.org 2010
5. Ecker J. y colaboradores , investigadores del Instituto de Genomica Salk de California (EEUU) Primer mapa completo del epigenoma humano 2009. <http://www.plataformasinc.es/>
6. Esteller M., Ecker J, ¿Que necesita alguien para hacerse mayor? alt1040.com/2013/07/receta-hacerse-mayor -
7. Franklin TB, Mansuy IM. Epigenetic inheritance in mammals: evidence for the impact of adverse environmental effects. neurobiol dis. 2009 nov 27. [epub ahead of print]

8. Francis DD. Conceptualizing child health disparities: a role for developmental neurogenomics. *Pediatrics*. 2009 Nov;124 Suppl 3:S196-202.
9. Franks P, and Charlotte L..Epigenetics and obesity: the devil is in the details *BMC Med*. 2010; 8: 88.
10. Hackman DA, Betancourt LM, Brodsky NL, Kobrin L, Hurt H, Farah MJ. Selective impact of early parental responsiveness on adolescent stress reactivity. *PLoS One*. 2013;8(3):e58250. doi: 10.1371/journal.pone.0058250. Epub 2013 Mar 13.
11. Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics. Elsevier Inc. DOI:10.1016/B978-0-12-375709-8.00033-2
12. Janson P.C., O. Winqvist (2011): Epigenetics--the key to understand immune responses in health and disease. *Am J Reprod Immunol*, 66 Suppl 1:72-4.
13. Mathewsa Herbert L., and Janusekb Linda Witek.:Epigenetics and Psychoneuroimmunology: Mechanisms and Models *Brain Behav Immun*. 2011 January; 25(1): 25–39.
14. Roth CL, Sathyaranayana S. Mechanisms affecting neuroendocrine and epigenetic regulation of body weight and onset of puberty: potential implications in the child born small for gestational age (SGA).. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Jun;13(2):129-40. doi: 10.1007/s11154-012-9212-x
15. Suglia SH, Salrricks S. Hemmenway D,. Soft Drinks Consumption is associated with Behavior Problems in 5 years Old *The Journal of Pediatrics* www.jpeds.com 2013