

PAPEL DE LAS MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS EN LA REGULACIÓN DE LA GLUCÓLISIS Y SU IMPLICACIÓN EN ENFERMEDADES METABÓLICAS.

THE ROLE OF EPIGENETIC MODIFICATIONS IN THE REGULATION OF GLYCOLYSIS AND THEIR IMPLICATION IN METABOLIC DISEASES.

 Yanisette Mónica Calleja Martínez¹, <https://orcid.org/0009-0002-4581-2283>

 ¹Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba: yanisettemonicacallejamartinez@gmail.com

Recibido: 20/05/2024

Aprobado: 04/06/2024

Publicado: 09/06/2024

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional



RESUMEN

Las modificaciones epigenéticas son cruciales para la regulación de procesos celulares esenciales como el ciclo celular, crecimiento, diferenciación y expresión génica. Estas modificaciones, cuando se desarrollan incorrectamente, pueden desencadenar enfermedades metabólicas y otras condiciones de salud. El objetivo de esta investigación fue analizar las principales modificaciones epigenéticas y los mecanismos de regulación epigenéticos que influyen en la regulación de la glucólisis, así como su implicación en enfermedades metabólicas. Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura científica para identificar y analizar estudios relevantes sobre las modificaciones epigenéticas, los mecanismos de regulación epigenéticos, la regulación de la glucólisis y su relación con enfermedades metabólicas. Las modificaciones epigenéticas, particularmente la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, juegan un papel crucial en la regulación de la glucólisis y están implicadas en diversas enfermedades metabólicas. Factores ambientales que interactúan con estos mecanismos pueden provocar cambios fenotípicos significativos, influenciando el desarrollo y progresión de enfermedades como la obesidad, diabetes y síndrome metabólico. En conclusión, las modificaciones epigenéticas son fundamentales para el correcto funcionamiento de los procesos celulares y su regulación incorrecta puede llevar a enfermedades significativas. La comprensión de los mecanismos de regulación epigenética y su interacción con factores ambientales es esencial para desarrollar estrategias efectivas de intervención.

PALABRAS CLAVE: Desarrollo psicomotor, confinamiento, COVID-19, motricidad gruesa, coordinación viso-manual.

ABSTRACT

Epigenetic modifications are crucial for the regulation of essential cellular processes such as the cell cycle, growth, differentiation, and gene expression. These modifications, when developed incorrectly, can trigger metabolic diseases and other health conditions. The objective of this research was to analyze the main epigenetic modifications and epigenetic regulatory mechanisms that influence the regulation of glycolysis, as well as their implications in metabolic diseases. An exhaustive review of the scientific literature was conducted to identify and analyze relevant studies on epigenetic modifications, epigenetic regulatory mechanisms, glycolysis regulation, and their relationship with metabolic diseases. Epigenetic modifications, particularly DNA methylation and histone modifications, play a crucial role in the regulation of glycolysis and are implicated in various metabolic diseases. Environmental factors interacting with these mechanisms can cause significant phenotypic changes, influencing the development and progression of diseases such as obesity, diabetes, and metabolic syndrome. In conclusion, epigenetic modifications are fundamental to the proper functioning of cellular processes, and their incorrect regulation can lead to significant diseases. Understanding epigenetic regulatory mechanisms and their interaction with environmental factors is essential to developing effective intervention strategies.

KEY WORDS: Epigenetics, glycolysis, DNA methylation, metabolic diseases, environmental factors

INTRODUCCIÓN

La epigenética es considerada como una disciplina encargada de describir el mecanismo por el cual los organismos multicelulares desarrollan múltiples tejidos diferentes a partir de un único genoma. El cual es lográble mediante marcas moleculares detectables que son capaces de generar modificaciones que afectan la actividad transcripcional de los genes y una vez establecidas son relativamente estables en las siguientes generaciones.

La utilización del término en la actualidad se basa en mostrar cambios heredables en la estructura y organización del ADN que no involucran cambios en la secuencia y que modulan la expresión génica, los cuales implican cambios heredables en el fenotipo (García et al. 2012).

Este término fue definido en sus inicios por "Conrad Waddington en 1942 como la ciencia que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos y el mismo en el decursar del tiempo ha evolucionado hasta concebirlo como "cambios moleculares estables y hereditarios que ocurren en el ADN sin modificar la secuencia original y regulan la expresión de los genes", convirtiéndola en un importante eslabón entre genotipo y el fenotipo que permite interrelacionar al genoma el medio ambiente como determinante en las afecciones a la salud de los organismos (Crujeiras, 2023); (Bermúdez, 2020).

En la actualidad, se ha evidenciado el importante rol que juegan las modificaciones epigenéticas en la regulación del glucólisis y su implicación en enfermedades metabólicas directamente relacionados con la alteración de los mecanismos epigenéticos y la modificación de la actividad de genes relacionados con el metabolismo, específicamente en la aparición de trastornos metabólicos como la obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico, entre otros de gran interés que sustentan el desarrollo de esta investigación formativa (Crujeiras, 2023).

Los antecedentes de las modificaciones epigenéticas en la regulación de la glucólisis y su implicación en enfermedades metabólicas se remontan a los primeros estudios sobre epigenética y su impacto en la salud. La epigenética ha demostrado ser un factor crucial en la regulación de procesos metabólicos clave, como la glucólisis, que es el proceso de conversión de glucosa en piruvato para generar energía en forma de ATP.

Estudios recientes han revelado que las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y las modi-

ficaciones de histonas, juegan un papel fundamental en la regulación de los genes involucrados en la glucólisis (García et al. 2012).

Por ejemplo, la hipermetilación de ciertos promotores génicos puede silenciar la expresión de enzimas clave en la vía de la glucólisis, lo que resulta en una disminución de la capacidad de las células para utilizar la glucosa como fuente de energía.

Esta disfunción en la regulación epigenética de la glucólisis ha sido asociada con diversas enfermedades metabólicas, incluyendo la obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico. En el caso de la obesidad, se ha observado que la hipermetilación de genes relacionados con la glucólisis puede contribuir al desarrollo de la resistencia a la insulina, un factor clave en la patogénesis de la obesidad y la diabetes tipo (Crujeiras, 2023).

Este trabajo se ha llevado a cabo con el objetivo de investigar y comprender a fondo el papel de las modificaciones epigenéticas en la regulación de la glucólisis y su impacto en enfermedades metabólicas. Dada la creciente prevalencia de enfermedades como la obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico, es crucial identificar los mecanismos moleculares subyacentes a estas afecciones.

La comprensión de cómo las modificaciones epigenéticas afectan la expresión génica relacionada con la glucólisis puede proporcionar información invaluable para el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y específicas, así como para la prevención de estas enfermedades metabólicas.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión sistemática exploratoria, iniciada en el mes de enero de 2024 donde se buscaron artículos científicos en las siguientes bases de datos: GOOGLE SCHOLAR, REDALYC, BVS, SCIELO, ELSECIER, DIALNET, PUBMED, SCOPUS y LATINDEX, con la palabra claves: epigenética, modificaciones epigenéticas, mecanismos regulatorios epigenéticos, regulación de la glucólisis, enfermedades metabólicas, obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico. Con la inclusión de estas palabras clave adicionales, fue posible identificar los artículos más relevantes para el tema de investigación, lo que contribuyó significativamente a alcanzar el objetivo de este estudio. El modelo de revisión utilizado como referencia para este trabajo se

encuentra en el estudio de Morete et al. (2015), donde se establecen los criterios mínimos para la selección de bases de datos y artículos de revisión.

Después de revisar los artículos, se seleccionaron 50 que abordaban el tema de estudio. Los manuscritos fueron discriminados según los criterios de inclusión: 1) año de publicación entre 2014 al 2024; 2) artículos con muestras significativas; 3) resultados relacionados al objetivo del estudio, y dentro de los criterios de exclusión: a) artículos que estén fuera de rango de tiempo establecido; b) conceptos que no estén con relación al estudio; c) artículos de revista de bajo impacto o calidad. Al final se establecieron 25 artículos que fueron clasificados de acuerdo con las variables (palabras clave) de estudio. Los documentos seleccionados fueron sometidos al análisis para extraer conceptos y resultados relevantes con el fin de recolectar información que permitan responder a la pregunta de investigación.

Para llevar a cabo la estrategia de búsqueda, se consideraron los aspectos más relevantes de estas, en correspondencia con los objetivos a lograr. Los términos de búsqueda utilizados incluyeron: epigenética, modificaciones epigenéticas, mecanismos regulatorios epigenéticos, glucólisis, enfermedades metabólicas, obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico.

Se realizó una búsqueda inicial con cada uno de estos términos y, posteriormente, una segunda búsqueda utilizando operadores booleanos, tales como: diabetes [OR] epigenéticas [AND] mecanismos regulatorios epigenéticos [AND] enfermedades metabólicas [AND] obesidad [OR] síndrome metabólico. En un primer momento, se priorizaron artículos originales, basándose en el título y el resumen; conforme se obtenían los resultados, se incluyeron revisiones del tema en la priorización.

Con este proceso metodológico de revisión sistemática se logró el objetivo de establecer un marco analítico explicativo del papel de las modificaciones epigenéticas en la regulación de la glucólisis y su impacto en enfermedades metabólicas con base en los resultados contrastados mediante el análisis de marcos teóricos de los últimos 10 años.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para cumplir con el objetivo de esta investigación, se consideran los aspectos más significativos relacionados con las modificaciones epigenéticas, los mecanismos de regulación epigenéticos, la regulación de la glucólisis y

su implicación en enfermedades metabólicas.

Modificaciones epigenéticas y mecanismos de regulación epigenéticos

Las modificaciones epigenéticas son fundamentales para la regulación de procesos celulares críticos, como el ciclo celular, el crecimiento, la diferenciación, la expresión génica, la replicación y la recombinación del ADN. Cuando estas modificaciones se desarrollan de manera incorrecta, pueden desencadenar enfermedades relacionadas con estos procesos, convirtiéndose en el eje central de la regulación y mantenimiento del correcto funcionamiento de los mecanismos reguladores. Los mecanismos moleculares que median la relación entre factores ambientales y la expresión genética se consideran mecanismos epigenéticos (Crujeiras, 2023).

Los mecanismos de regulación epigenética se llevan a cabo principalmente a través de la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. La metilación del ADN, que es el mecanismo epigenético más abundante en el organismo humano, implica la adición de un grupo metilo al quinto carbono de la citosina, formando metilcitosina mediante la acción de las enzimas ADN metiltransferasas (DNMT).

Estas enzimas son las principales responsables de la metilación del genoma. Por otro lado, las modificaciones epigenéticas de las histonas, similares en su capacidad para recibir grupos metilo, provocan cambios en la condensación de la cromatina que afectan la regulación transcripcional y, a su vez, la expresión génica (Barreda, 2020).

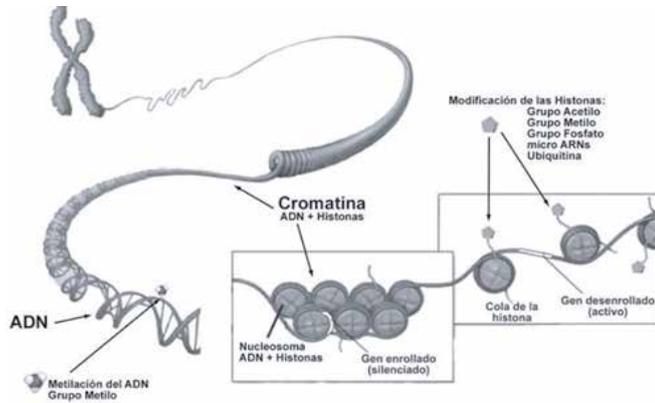
Además de la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, también se consideran otras modificaciones epigenéticas importantes, como las relacionadas con el ARN de interferencia. Este mecanismo ha llevado a una nueva concepción del proceso epigenético, basada en la adaptación estructural de las regiones cromosómicas que permite registrar, señalar o perpetuar estados de actividad alterados.

Todos estos procesos se basan en enzimas que actúan directamente sobre elementos esenciales y mecanismos determinados por factores relacionados con reguladores genéticos (Ceberio y Berardino, 2022).

La figura siguiente ilustra dos de los procesos más conocidos que regulan la expresión génica y afectan la trans-

cripción: la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas.

Figura 1.
Metilación del ADN y la modificación de las Histonas



Nota. Adaptada de Elementos de genética y epigenética, de Ferreres, 2022.

La regulación de la expresión génica, elemento de gran interés en este proceso en el que la información codificada en un gen se utiliza para dirigir el montaje de una molécula de proteína, a partir de la codificación del ADN por la información genética o sea por la transcripción, también utilizada en la síntesis de proteína o traducción, la cual es modificada mediante cambios químicos celulares que afectan estos dos procesos (Ferreres, 2022).

Sierra y Contreras (2016), consideran de vital importancia la función de la mitocondria como uno de los organelos celulares más importantes en el funcionamiento correcto de la célula, como parte de los mecanismos reguladores; en lo que ha relación entre la mitocondria y los mecanismos epigenéticos, se refiere, participando en la regulación del epigenoma como parte del metabolismo de un carbono, por el ATP- Adenosín Trifosfato que producen y la regulación del cambio de donante del grupo metilo y la "síntesis de nucleótidos por la acción de la enzima mitocondrial bifuncional", en la metilación del ADN.

Para Legüe (2022), los factores ambientales mediados epigenéticamente, también son considerados de vital importancia ya que considera múltiples factores que se relacionan con elementos ambientales pueden causar cambios fenotípicos por mecanismos no epigenéticos, como es el caso de los genotóxicos actúan directamente dañando el ADN, y otros tóxicos que interfieren con procesos enzimáticos. Siendo estos analizados por la autora por su repercusión en el neurodesarrollo donde se destaca la actuación de Los mecanismos epigenéticos en distintos puntos del eje cerebro – placenta.

La Vía Metabólica de la Glucólisis

La glucólisis tiene lugar en dos etapas fundamentales: una invertida que es compartida con el proceso de la gluconeogénesis (aunque esta última posee un ciclo completo adicional) y otra específica o propia de la glucólisis. En la primera (compartida), la glucosa (6 carbonos) es fosforilada hasta alcanzar la forma de glucosa-6-fosfato por la hexocinasa, utilizando ATP para donar el fósforo.

Este glucógeno-6-fosfato se intercambia por glucosa-6-fosfato a través del transporte por GLUT en el citosol y finalmente se fosforila hasta la forma de fructosa-6-fosfato por la fosfogluco isomerasa. En el hígado, la fructosa es importada de manera adicional a la glucosa, un segundo sustrato que también lleva 6 carbonos a la vía al dejar el glucógeno o en otros tejidos al ser absorbida a través de la dieta.

Llegado el momento, la fructosa-6-fosfato también pasará a la forma de fructosa-1,6-difosfato por la fosfofructoquinasa (PFK1), que es la enzima reguladora de la glucólisis, donde el fósforo que adquiere se suministra a través de fosfato en esta reacción irreversible, también usando una molécula de ATP (Grüning & Ralser, 2021).

La primera vía metabólica al interior de la célula fue descrita por Gustav Embden en 1922 y su estructura básica fue conocida durante varias décadas simplemente como "vía metabólica". Posteriormente, en 1953, fue renombrada por Jacques Monod como "glucólisis".

La glucólisis es uno de los procesos más importantes para el proceso metabólico de la energía, en el cual una molécula de glucosa es degradada en una serie de reacciones con el propósito de recuperar energía para la síntesis de adenosín trifosfato (ATP) y NADH. Estas reacciones se llevan a cabo en el citoplasma de diferentes tejidos como el hígado, células del sistema nervioso central, tejido muscular y adiposo, para suministrar energía necesaria a estos tejidos (Schlienger, 2023)

Implicación en Enfermedades Metabólicas

La implicación de la epigenética está presente en múltiples enfermedades, debido a que muchas enfermedades tienen origen genético, como es el caso del cáncer entre ellas el cáncer, como parte de múltiples mutaciones somáticas he genes específicos (Soca et al. 2026). Feinberg

et al (2016) también resaltan la evidencia de la participación de mecanismos epigenéticos en la carcinogénesis, considerando muy importante sus modificaciones en su producción.

Otros autores también reconocen la participación de mecanismos epigenéticos en otras enfermedades entre las que resaltan: la enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus, adrenoleucodistrofia (Tollefsbol, 2012); (Zoghbi y Beaidet, 2016) entre otras que, sin lugar, aunque no en su totalidad, guardan una estrecha relación con procesos metabólicos

La obesidad, al igual que la diabetes y el síndrome metabólico figuran entre los trastornos metabólicos de mayor relación con las modificaciones epigenéticas, las cuales están condicionadas por factores ambientales que interrumpen el correcto funcionamiento de la maquinaria epigenética, interaccionando con el perfil genético y provocando alteraciones de estos mecanismos directamente relacionados con la modificación de genes, también relacionada con el desarrollo y la progresión de la enfermedad del hígado graso (EMHG), donde la, Además, la epigenética también ocupa un lugar en su aparición y también asociado a la aparición de otras patologías también relacionadas (Hotta, 2028).

Evidencias relacionadas los cambios epigenéticos asociados a la obesidad y sus comorbilidades asociadas, nos aportan cada día una gran cantidad de nuevos conocimientos, relacionados con este proceso que a su vez nos permiten el desarrollo de mejores estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento; otros hallazgos describen la identificación de un metiloma que actúa específicamente en el desarrollo del cáncer de mama posmenopáusico (Crujeiras et al., 2017). Hallazgo similar lo constituyó el análisis del metiloma en seres humanos asociados con la obesidad (Crujeiras et al., 2017).

Otros autores, también destacan la asociación de La obesidad está con "el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), dislipidemia, cáncer, enfermedad cardiovascular y apnea obstructiva del sueño", haciendo énfasis en factores proinflamatorios intensificados en la obesidad y DMT2, transformando funciones esenciales a nivel celular y desencadenando además enfermedades cardiovasculares y al síndrome metabólico (Europa, et al. 2014).

Aunque ya mencionada, otra patología relacionada con este proceso lo constituye la diabetes mellitus (DM) , de

la cual ,además de la morbilidad que produce esta enfermedad se ha considerado importante incrementar la necesidad de relacionar la programación metabólica fetal y la epigenética de manera que permitan desarrollar políticas de salud prenatales y perinatales, y encontrar marcadores clínicos y bioquímicos, ya que se ha demostrado relación entre la epigenética y la programación metabólica fetal en el desarrollo diabetes en el adulto, ya que los mecanismos epigenéticos participan en el proceso de programación metabólica fetal desde el desarrollo intrauterino, en el cual están implicadas modificaciones químicas sobre el ADN y las proteínas (Hernández, 2023).

Estos elementos , por solo referenciar algunos de los más relevantes, demuestran el significativo papel de las modificaciones epigenéticas , los mecanismos regulación de la glucólisis y en el desarrollo Implicación en enfermedades metabólicas, que a su vez generan una demanda continua del estudio de la influencia de esta ciencia , no solo en el desarrollo de enfermedades , también en la determinación que ejercen los factores ambientales tanto en las patologías como el desarrollo de los procesos merolicos celulares y por ende en el ser humano (Cahuana-Berrocal, 2029).

Además de lo anterior, otro punto importante en el tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modificación de marcadores epigenéticos para regular la glucólisis es su relación e impacto: la r-sensitive kinase 1/2 (ERK1/2), disminuyendo la expresión del promotor a nivel de la cromatina del gen PFKFBP3. Se ha asociado en distintos perfiles metabólicos que existe una hipermetilación en un grupo del 10% al 25% de la población de pacientes diabéticos tipo 2 y, por tanto, ha sido relacionado con otras enfermedades además de la diabetes, como la obesidad.

Del mismo modo, en enfermedades relacionadas con la resistencia a la insulina (Síndrome Metabólico), como son la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial, asociadas a un perfil de metilación global anómalo. Además, como se ha venido desarrollando, los altos niveles de inducción de las isoformas producidas por la activación de la PFK-2 (PFKFB-3 es proporcional con la concentración de fructosa y produce un efecto osmótico incrementado) en condiciones de bajo ATP, producen un alto consumo de glucosa fosforilada, por lo que mantiene un catabolismo constante de glucosa.

Además, PFK-2 estará favoreciendo el uso de otras hexosas, por lo que perderá aún más utilización de glucosa a través del sistema de galactosa (Moreno-Ortiz et al.2021)

CONCLUSIONES

Las modificaciones epigenéticas desempeñan un papel esencial en la regulación de procesos celulares importantes. Cuando estas modificaciones se desarrollan de manera incorrecta, pueden llevar a alteraciones significativas que afectan el correcto funcionamiento de los mecanismos reguladores, convirtiéndose en un eje central de la regulación celular.

Los mecanismos de regulación epigenética, como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, juegan un papel crucial en el desarrollo de muchas enfermedades. Comprender estos mecanismos es vital, ya que permite intervenir en ellos mediante cambios en los hábitos de vida, la dieta o el uso de agentes terapéuticos. Esta capacidad de modificar mecanismos epigenéticos resalta la importancia de la investigación en esta área.

Los factores ambientales también tienen un papel fundamental en la regulación epigenética, ya que pueden provocar cambios fenotípicos a través de mecanismos epigenéticos y no epigenéticos. Estos factores, al interactuar con los mecanismos epigenéticos, pueden influir significativamente en la salud y la enfermedad. En particular, los cambios epigenéticos relacionados con la obesidad y sus comorbilidades, como la diabetes y el síndrome metabólico, aportarán conocimientos valiosos sobre los procesos fisiopatológicos de estas enfermedades. Este entendimiento es esencial para desarrollar estrategias más efectivas de prevención, diagnóstico y tratamiento, mejorando así la calidad de vida y la salud de las personas afectadas por estas condiciones.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Archila Hernández, E. D., Martínez Defrancisco, G., & Rojas Rojas, L. P. (2023). Programación metabólica fetal, epigenética y desarrollo de la diabetes en el adulto: una revisión narrativa de la literatura. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*, 6(1), 60-68. Disponible en: <https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/476>

Bermúdez, G. A. J., Serrano, G. N. B., Teruel, G. R., et al. (2020). Mecanismos básicos de la epigenética. *Correo Científico Mé-*

dico, 24(1).

Cahuana-Berrocal, J., Donado-Gámez, G., Barroso-Martínez, L., González-Redondo, N., Lizarazu-Diagramados, I., & Iglesias-Acosta, J. (2019). Epigenética y Enfermedades Crónicas no Transmisibles. *Archivos de Medicina*, 15(4:5). Disponible en: www.archivosdemedicina.com

Ceberio, M. R., & Berardino, B. G. (2022). Contexto, ser humano y epigenética. *Interdisciplinaria: Revista de Psicología y Ciencias Afines*, 40(1), 81-97.

Crujeiras, A. B. (2023). PAPEL DE LA EPIGENETICA.indd. *Nutrición Clínica en Medicina*, XVII, 167-182. Disponible en: www.nutricionclinicaenmedicina.com

Crujeiras, A. B., Díaz-Lagares, A., Stefansson, O. A., et al. (2017). La obesidad y la menopausia modifican el perfil epigenómico del cáncer de mama. *Cáncer relacionado con el sistema endocrino*, 24(7), 351-363. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28442560>

Crujeiras, A. B., Morcillo, S., Díaz-Lagares, A., Sandoval, J., Castellano-Castillo, D., Torres, E., et al. (2019). Identification of an episinature of human colorectal cancer associated with obesity by genome-wide DNA methylation analysis. *International Journal of Obesity*, 43, 176-188. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29717273/>

Europa, E., Su, F., & Cruz, M. (2014). Epigenética de la obesidad infantil. *Pediatrics*, 52(Supl 1), 588-593.

Feinberg, A., Koldobskiy, M., & Göndör, A. (2016). Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. *Nature Reviews Genetics*, 17(5), 284-299. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888057/>

Ferreres, A. R. (2022). Elementos de genética y epigenética. 1-24.

García Robles, R., Ayala Ramírez, P. A., & Perdomo Velásquez, S. P. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista de Ciencias de la Salud*, 10(1), 59-71. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732012000100006&lng=en

Grüning, N. M. & Ralser, M. (2021). Glycolysis: how a 300yr long research journey that started with the desire to improve alcoholic beverages kept revolutionizing biochemistry. *Current Opinion in Systems Biology*.

Hotta, K., Kitamoto, A., Kitamoto, T., Ogawa, Y., Honda, Y., Kesoku, T., et al. (2018). Identification of differentially methylated region (DMR) networks associated with progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*, 8. Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-024-03149-3>

Jouve de la Barreda, N. (2020). La epigenética. Sus mecanismos y significado en la regulación génica. *Cuadernos de Bioética*, 31(103), 405-419.

Legüe, M. (2022). Relevance of epigenetic mechanisms during normal neurodevelopment and consequences of their alterations.

Revista Médica Clínica Las Condes, 33(4), 347-357.

Miguel Soca, P., Argüelles González, I., & Peña González, M. (2016). Factores genéticos en la carcinogénesis mamaria. *Revista Finlay*, 6(4), 299-316. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/470>

Moreno-Ortiz, J. M., Jiménez-García, J., Gutiérrez-Angulo, M., Ayala-Madrigal, M. D. L. L., González-Mercado, A., González-Villaseñor, C. O., ... & Ramírez-Ramírez, R. (2021). Elevada frecuencia de metilación del promotor de MLH1 mediada por sexo y edad en tumores colorrectales de pacientes mexicanos. *Gaceta médica de México*, 157(6), 638-644. scielo.org.mx

Schlienger, J. L. (2023). Éponymie et métabolisme énergétique. *Médecine des Maladies Métaboliques*.

Sierra-Delgado, J. A., & Contreras-García, G. A. (2016). Mecanismos de regulación epigenética del ADN mitocondrial. *BAG, Journal of Basic and Applied Genetics*, 27(2), 7-14. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-62332016000300001&lng=es

Tollefsbol, T. (2012). Epigenetics Epigenetics of Human Disease. En *Epigenetics in Human Disease* (pp. 1-6). España: Academic Press. Elsevier Inc.

Zoghbi, H., & Beaudet, A. (2016). Epigenetics and Human Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(2), 019497. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743078/>