

**FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS INFLUENCIADORES DO  
DESENVOLVIMENTO INFANTIL NOS PRIMEIROS 24 MESES DE VIDA  
PÓS-PARTO**

Ricardo Andrade Brandão<sup>1</sup>  
Fátima Teresa Lacerda Brito de Oliveira<sup>2</sup>

1- Mestrando da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Departamento de Cirurgia e Anatomia – Orientador: Luiza da Silva Lopes

2- Mestranda da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente – Orientador: Pérsio Roxo-Junior

**Resumo:**

*Objetivo:* o presente artigo propõe identificar os fatores genéticos envolvidos no crescimento e maturação neurológica, e os fatores ambientais como nutrição, sono e socialização para o desenvolvimento infantil durante a faixa etária determinada.

*Fonte dos dados:* foram selecionados artigos científicos relevantes publicados nos últimos 10 anos, disponíveis na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), utilizando os seguintes termos: genetic; early human development; childhood development; environment.

*Síntese dos dados:* avanços sobre o conhecimento a cerca do genoma humano e a importante contribuição do ambiente têm fornecido respostas importantes para entender o processo do crescimento e desenvolvimento infantil. Estudos sobre os mecanismos epigenéticos têm esclarecido questões relevantes a respeito das interações entre genética e ambiente que determinam o desenvolvimento humano. A ênfase nos componentes sociais que constituem a base do ambiente reforça a epigenética, ciência que destaca o papel vital dos fatores ambientais para a expressão dos genes.

*Conclusão:* fatores genéticos e ambientais influenciam de maneira categórica na constituição do ser humano em seu período inicial de vida. A prática pediátrica utiliza-se dos conhecimentos atuais para entender estes processos envolvidos no crescimento infantil a fim de oferecer boas práticas de saúde.

Palavras-chave: genética; ambiente; desenvolvimento infantil; epigenética.

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento humano consiste na maturação fisiológica e aquisição de habilidades provenientes da interação entre potencial genético e oportunidades ambientais<sup>1</sup>. Nos dois primeiros anos de vida ocorrem o maior progresso do desenvolvimento, e um desenvolvimento infantil adequado é importante para a proposta de uma sociedade com adultos produtivos e saudáveis.

Sabe-se há algum tempo que os fatores genéticos (FG), fatores ambientais (FA), e sua inter-relação, são alguns dos principais elementos que norteiam o desenvolvimento humano. É amplamente reconhecido que o ambiente no início da vida pode ter efeitos importantes sobre o crescimento e o desenvolvimento humano<sup>2</sup>.

A correlação da influência da alimentação materna durante a gravidez com o desenvolvimento da criança na primeira infância, ligada diretamente ao desenvolvimento pré-natal, permitiu a avaliação da combinação genética, epigenética e fatores ambientais. Há evidências de que o ambiente pode modificar fases precoces da vida, através de mecanismos epigenéticos<sup>3</sup>. A elucidação de tais processos epigenéticos pode permitir estratégias de intervenção precoce e proporcionar melhoria no desenvolvimento e crescimento<sup>2</sup>.

O conceito de epigenética baseia-se nas modificações do genoma que são herdadas pelas próximas gerações, mas que não alteram a sequência do DNA. Estas variações no genoma adquiridas durante a vida de um indivíduo podem frequentemente serem passadas aos seus descendentes<sup>4</sup>.

Diante este entendimento, a prática pediátrica utiliza-se destes conhecimentos para a elaboração de propostas e determinação de métodos interventivos a fim de alcançar o desenvolvimento esperado para tal faixa etária. Conhecer os fatores envolvidos e sua relação com o desenvolvimento humano é vital para uma apropriada prática dos profissionais de saúde.

A proposta deste artigo consiste em realizar uma revisão de literatura sobre os FG e FA nos 24 primeiros meses de vida pós-natal. O objetivo é identificar os FG envolvidos no crescimento e maturação neurológica, e os FA como nutrição, sono e socialização para o desenvolvimento infantil durante a faixa etária determinada. Para isso, foram selecionados artigos científicos relevantes publicados nos últimos 10 anos, disponíveis na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), utilizando os seguintes termos: genetic; early human development; childhood development; environment.

## **CONTRIBUIÇÃO GENÉTICA AO CRESCIMENTO HUMANO E MATURAÇÃO NEUROLÓGICA**

A genética é um campo de estudo que teve sua base a partir dos achados de Gregor Mendel na década de 1860, quando percebeu a influência de determinadas características dominantes no desenvolvimento das gerações de variadas espécies de plantas. Em humanos, as influências no desenvolvimento das gerações também ocorrem, na concepção são associados 23 cromossomos do pai e da mãe totalizando os 46 cromossomos presentes nas células humanas. Há aproximadamente 21.000 genes presentes no ser humano normal e que constituem seu genoma<sup>5</sup>.

Os genes são reconhecidos também como materiais categóricos da hereditariedade, ou seja, eles possuem as informações que guiam o desenvolvimento do indivíduo, podendo ocasionar um desenvolvimento saudável ou patológico. Eles estão presentes em nossas células e dependem de uma enzima conhecida como RNA polimerase para ser lido, ação conhecida como *transcrição e transdução*<sup>6</sup>.

Os mecanismos epigenéticos incluem a metilação do DNA, modificação de histonas, remodelação da cromatina e regulação mediada por RNA não codificantes, incluindo microRNAs e RNAs não-codificantes longos, que poderiam interferir na transcrição ou não de um gene específico<sup>4</sup>.

Os avanços no conhecimento sobre o genoma humano possui o potencial de entendimento sobre o crescimento orgânico e a maturação neurológica do indivíduo durante os estágios iniciais de desenvolvimento humano, e fornecem informações importantes para a manutenção da saúde humana.

O processo de formação do cérebro humano se estende durante as 40 semanas de gestação e prossegue até o fim da primeira década de vida extra-uterina. O período de crescimento e diferenciação das estruturas neuronais permite uma complexidade de fenômenos neurogenômicos que vão determinar os neurofenótipos. São variáveis as causas genéticas ou ambientais intra-uterinas que podem interferir com os aspectos do desenvolvimento neurológico<sup>7</sup>. A criança com um neurofenótipo normal após entrar em contato com o mundo exterior passará a ter sua evolução neurológica adaptativa.

## **CRESCIMENTO ORGÂNICO**

O crescimento orgânico consiste no aumento do número e tamanho das células presente no corpo humano. Neste processo, ocorrem os fenômenos celulares conhecidos como hiperplasia, hipertrofia e agregação. Referem-se ao aumento do número de células por divisão celular, aumento do tamanho das

células devido ao aumento de suas funcionalidades com relação a proteínas e substratos, e por fim, à capacidade das células em se agrupar. Existe ainda um quarto fenômeno, a destruição celular, fator importante para o crescimento ocorrer de forma equilibrada<sup>8</sup>. Todos estes fatores estão ligados ao desenvolvimento ósseo, muscular e neurológico. São de extrema importância para a aquisição de habilidades que irão permitir a autonomia do indivíduo.

O crescimento e o desenvolvimento são características fundamentais da infância, que podem ser quantitativamente caracterizado como ganho em comprimento ou altura, perímetro cefálico, massa corporal.

O crescimento humano atinge um alto nível de progressão no primeiro ano de vida, diminuindo lentamente até alcançar um nível linear aos 4 anos de idade, voltando a acelerar no período da puberdade. O sistema endócrino atua de maneira vital na regulação e controle de funções orgânicas, principalmente no crescimento de tecidos, reprodução e metabolismo.

O eixo GH-sistema IGF possui direta influência no crescimento humano, conjuntamente com a herança genética. Os IGFs (IGF-1 e IGF-2) são peptídeos presentes na maioria dos órgãos e tecidos. Atuam sobre o metabolismo intermediário, proliferação, crescimento e diferenciação celular. Os genes responsáveis por codificar estes peptídeos estão situados nos cromossomos 11 (codifica IGF-2) e 12 (codifica IGF-1). O GH, produzido pela hipófise, é reconhecido como um dos principais estimuladores da produção de IGF-1 pós-natal, enquanto exerce discreta influência na produção de IGF-2 durante mesmo período<sup>9</sup>.

Ao longo de muitos anos mostrou-se que o desenvolvimento fetal prejudicado, indicado pelo baixo peso ao nascer, não está apenas associado a desfechos adversos na infância, mas também como redução da função cognitiva<sup>3</sup>.

Dificuldades ou atrasos no crescimento podem ser indicadores de deficiências genéticas ou de doenças relacionadas ao sistema endócrino. Nesta perspectiva, os exames físicos, diagnósticos diferenciais, e intervenções oportunas e essenciais são indicados para manutenção da saúde da criança.

Durante o desenvolvimento intrauterino, uma gama de estímulos, associados à alimentação durante a gravidez e na primeira infância podem interferir em uma programação metabólica e subsequentemente, podem modificar ou não o risco de condição de doença durante a infância e a vida adulta<sup>10</sup>.

A “Hipótese da exposição proteica precoce” consiste na exposição precoce de dieta rica em proteínas. Esta estimula um aumento da secreção de fatores de crescimento insulina-simile-1 (IGF-1) e insulina, com

consecutivamente aumento ganho de peso nos primeiros 2 anos de vida, o aumento da atividade de adipócitos e a longo prazo aumento do risco de obesidade e distúrbios associados<sup>11</sup>.

Efeitos nutricionais sobre a metilação do DNA por efeitos epigenéticos até agora tem sido estudados em modelos animais com foco no fornecimento de folato e nas restrições calóricas<sup>11</sup>.

O estresse psicológico materno tem sido conceituado como teratogênico por atuar como agente deletério perinatal. A literatura existente correlaciona um microambiente externo podendo interferir no desenvolvimento cerebral do feto por mecanismos ainda não tão bem estabelecidos<sup>12</sup>.

## **MATURAÇÃO NEUROLÓGICA**

O desenvolvimento encefálico inicial é principalmente guiado pelos componentes genéticos, que irão coordenar a formação do tubo neural, de subdivisões específicas e nas conexões e estabelecimento de circuitos neurais<sup>13</sup>. Primeiramente, os genes influenciam na anatomia do cérebro humano, principalmente em seu tamanho, posteriormente, atua na modulação das funções de regiões específicas<sup>14</sup>. Áreas responsáveis pelo movimento, aprendizado, memória, motivação, entre outros, são oriundas da formação de circuitos neurais em regiões subcorticais<sup>15</sup>.

O tubo neural é a estrutura embrionária que originam o eixo central do sistema nervoso, sua origem deriva de células pluripotentes durante a embriogênese. O complexo proteico que coordena a migração e a remodelação das células neuronais é coordenado por três proteínas (Pard3, Crumbs e Scribble) que interagem contribuindo para a morfologia neuroepitelial. A proteína Pard3 é a mais importante dentre elas, pois sua função influencia no controle de transcrição de divisões progenitoras neurais. Nos seres humanos, a microdeleção em Pard3 e mutações missense estão correlacionados a câncer intraepitelial<sup>16</sup>.

As adaptações do desenvolvimento cerebral estão relacionados também a nível pre-natal, pelo fornecimento de nutrientes placentários, que afeta não só o desenvolvimento corporal, mas também o desenvolvimento neurológico. A expressão genética com manifestações clínicas depende também da idade gestacional em que ocorreu a transdução de sinais e sinalização de citocinas<sup>3</sup>.

Em conjunto com os componentes genéticos, que irão determinar o desenvolvimento encefálico, o controle da expressão gênica é influenciado por mecanismos epigenéticos, como metilação e acetilação. Fatores como especificação do destino celular, neurogênese e mielinização são altamente regulados no nível epigenético<sup>13</sup>.

## **NUTRIÇÃO, SONO E SOCIALIZAÇÃO COMO FATORES AMBIENTAIS PARA O DESENVOLVIMENTO INFANTIL**

O ambiente contribui de maneira importante no desenvolvimento humano, possui a capacidade de proporcionar o desenvolvimento de habilidades físicas, mentais e afetivas que serão de grande importância para a adaptação do ser humano aos estágios de maturação até à idade adulta<sup>17</sup>.

Associações entre baixo peso ao nascer e diabetes, risco aumentado de doença metabólica e pressão arterial, doença cardiovascular e mortalidade, e em avaliações epidemiológicas, permitiram a análise de que as condições que influenciam o início da vida podem influenciar padrões de crescimento, composição corporal e risco posterior de doenças crônicas<sup>10</sup>.

Alguns dos fatores ambientais, aqui destacados, que exercem grande contribuição para o desenvolvimento do indivíduo nos primeiros 24 meses de vida pós-natal, são: nutrição, sono e socialização.

### **Nutrição**

Os primeiros seis meses de vida consistem em um período rápido de desenvolvimento do bebê, conseqüentemente, neste período as necessidades nutricionais possuem maior importância com relação a qualquer outro período da vida. A OMS recomenda que no período dos 6 primeiros meses pós-natal a alimentação seja feita por aleitamento materno, e que o aleitamento acompanhe a dieta da criança até atingir os dois primeiros anos de vida<sup>18</sup>.

As altas demandas por nutrientes acompanhada do rápido crescimento são pertinentes aos dois primeiros anos de vida, podem influenciar e apresentar riscos ao desenvolvimento motor, cognitivo, social e emocional quando a alimentação é inadequada. Em casos que não é possível o aleitamento materno, o alimento substituto deve buscar satisfazer todas as necessidades dietéticas que garantam o crescimento e desenvolvimento adequados<sup>18, 19</sup>.

O ácido araquidônico, presente no leite materno, desempenha papel importante na estruturação e função dos tecidos, fatores imunológicos e desenvolvimento do encéfalo durante a infância<sup>20</sup>. Outros nutrientes foram associados ao desenvolvimento da criança, por exemplo, iodo, ferro, zinco, B12, DHA, ácido fólico e colina, e tem sido o foco de estudos observacionais e de intervenção<sup>21</sup>.

A alimentação, entre outros fatores, possui influência na microbiota intestinal, que irá refletir na facilitação do desenvolvimento normal e na

proteção ideal contra infecções nos primeiros meses de vida<sup>22, 23</sup>. Além de gerar proteção contra infecções, estudos demonstraram que o aleitamento materno é responsável por reduzir a dor em procedimentos invasivos contra o bebê, como a vacinação. Houve significativa redução nas respostas comportamentais, como duração e sinais de dor, durante e após a vacinação<sup>24</sup>.

A contaminação com metais pesados em exposição pré-natal tem sido associada com efeitos adversos sobre saúde e desenvolvimento infantil. A contaminação com cádmio, por exemplo, está relacionada com rearranjo epigenômicos. A hipermetilação foi acompanhada por uma regulação positiva da expressão de DNA metiltransferases DNMT1, DNMT3A, e DNMT3B, juntamente com um aumento no crescimento celular podendo interferir na regulação de níveis de glicocorticóides no tecido placentário<sup>25</sup>.

## Sono

Em relação ao sono, estudos tem demonstrado que o sono é tão importante quanto à alimentação. Em ratos, quando privados do sono REM, pesquisadores perceberam uma diminuição significativa na expectativa de vida, que diminuiu de 2 -3 anos para 5 semanas. Quando privados do sono total a expectativa de vida reduziu para 2 -3 semanas de vida. Estes achados sugerem que o sono apropriado atua de maneira fundamental e essencial para o crescimento e desenvolvimento do indivíduo saudável<sup>26</sup>.

O sono desempenha papel fundamental nas funções homeostáticas, principalmente no cérebro no crescimento físico<sup>9,27</sup>. Durante o primeiro ano de vida, a criança passa a maior parte do tempo dormindo. Normalmente, o sono durante a noite dura entre 10 a 12 horas, e durante o dia ocorrem dois cochilos<sup>27</sup>. O ciclo sono vigília é integrado por ritmos biológicos, as alterações na temperatura corporal e na produção de hormônios como melatonina e cortisol são fundamentais para rotinas comportamentais que reforçam o desenvolvimento na infância<sup>26</sup>.

Pesquisadores dividem os ciclos de sono em 5 etapas, sob duas definições, reconhecidas como NREM (*not rapid eye movement*) e REM (*rapid eye movement*). As primeiras 4 etapas fazem parte do sono NREM, período que ocorre maior potencial de descanso e restauração com baixa atividade cerebral. A última etapa, reconhecida como sono REM e caracterizada por movimentos rápidos dos olhos, tem papel importante na consolidação e integração de memórias, como também no desenvolvimento do sistema nervoso central, inclusive em estabelecer novas conexões e circuitos neurais durante o desenvolvimento<sup>26</sup>.

Problemas de sono são comuns e desencadeiam consequências comportamentais importantes, tais como mudança de temperamento, na afetividade, complicações no relacionamento interpessoal e consequências na interação com o ambiente. Os problemas de sono podem ser desencadeados por fatores internos, como pesadelo, fome, medo, entre outros. Complicações por fatores externos são provenientes de barulhos, iluminação, condições ambientais, entre outros<sup>31</sup>.

### **Socialização**

Os seres humanos, como outras espécies de animais, têm evolutivamente uma predisposição inata e biológica para fins de socialização. Ativamente e instintivamente as crianças buscam e mantêm a proximidade e os cuidados de seu cuidador. A interação precoce entre o cuidado-cuidador influencia o desenvolvimento cognitivo e socioemocional da criança<sup>29,33</sup>. Uma das primeiras fontes de experiências importantes no desenvolvimento infantil está na relação entre mãe e filho, e a influência exercida tem surtido efeitos na regulação do crescimento físico, promovendo maturação neural das estruturas cerebrais e envolvidas nas funções cognitivas<sup>15</sup>.

O cuidado parental é crucial para o estabelecimento de saúde mental para toda a vida. Experiências de um cuidado deficiente aumentam o risco de transtornos psicológicos, aumento da resposta ao stress do sistema endócrino e funcionamento neuronal anormal. A via molecular de associação ainda não está bem estabelecida, mas evidências sugerem que as experiências precoces de baixo cuidado materno alteram a metilação do DNA com consequências desfavoráveis para o comportamento na vida adulta<sup>30</sup>.

Os genes desempenham um papel importante na personalidade, no comportamento, e na socialização, não agindo de forma independente<sup>31</sup>. Evidências para tais fenômenos em seres humanos vêm principalmente a partir de estudos individuais e familiares que demonstraram influência genética, meio ambiente doméstico, disciplina dos pais, vitimização. Estudos com gêmeos demonstram a influência clara dos impactos ambientais no comportamento individual, em que ambiente doméstico poderia ser inteiramente associado com o temperamento da criança e capacidade cognitiva<sup>32</sup>.

No início da vida pós-parto ocorre uma intensa interação entre mãe e bebê, principalmente pelas questões de manutenção da vida. Esta relação tem profundo impacto no desenvolvimento psicológico e comportamental da criança. Redução nos níveis de cuidados maternos tem demonstrado um aumento no estresse, diminuição da capacidade cognitiva e redução de comportamentos relacionados à socialização<sup>33</sup>. Em estudos que acompanharam crianças criadas em situação de institucionalização, os papéis



das experiências iniciais revelaram comprometer o desenvolvimento do cérebro. Porém, quando inseridas em um ambiente estimulante, os efeitos causados podem ser reparados<sup>34</sup>.

Recentemente foi demonstrado que o estresse precoce, induzido pela diminuição de cuidados maternos, pode diminuir a expectativa de vida em estudos experimentais com murinos, através do aumento dos níveis plasmáticos de uma proteína chamada amilóide- $\beta$  ( $A\beta$ ). Sendo o contrario também demonstrado, o aumento de cuidados maternos proporciona uma maior expectativa de vida. Nestes estudos, mostrou que a dieta materna durante o pré-natal pode influenciar na expressão e / ou atividade de vários componentes da unidade neurovascular com a função remover/diminuir a atividade da proteína solúvel amilóide- $\beta$  ( $A\beta$ ) no cérebro, sugerindo a saúde gestacional como um alvo importante para a prevenção de doenças neurodegenerativas<sup>7</sup>.

As relações parentais são alicerces para as próximas relações que serão estabelecidas, funcionam de forma essencial para a auto-estima e confiança, resultando na exploração do ambiente de maneira mais segura. Por outro lado, em casos de filhos de mães depressivas, nota-se um comportamento diferente na interação com o ambiente, comportamento este percebido em crianças com apenas dois meses de vida. Estas crianças revelaram um maior grau de resposta ao estresse, indicado por níveis mais elevados de frequência cardíaca e cortisol, comparado a bebês de mães não depressivas<sup>35</sup>.

## **CONCLUSÃO**

A ênfase nos componentes sociais que constituem a base do ambiente reforça a epigenética, ciência que destaca o papel vital dos fatores ambientais para a expressão de genes de DNA. O conhecimento a partir deste novo campo de pesquisa permitiu o estabelecimento, com um alto grau de probabilidade, da relação de causa e efeito entre a violência contra crianças e adolescentes e muitas das doenças que são identificados em adultos jovens.

Os genes são entendidos como referências para o desenvolvimento de características físicas, tais como cor dos olhos, altura e raciocínio matemático. O ambiente, por sua vez, engloba o desdobramento das aptidões, se uma qualidade vai se desenvolver ou não dependerá em como o ambiente beneficiou ou desfavoreceu tal fator.

Condições de vida, relações interpessoais, estado demográfico e socioeconômico da família; aprendizagem em ambientes de cuidados e escola; acesso à natureza; vizinhança segura e contexto sociopolítico são alguns dos

exemplos que representam os determinantes sociais mais importantes no desenvolvimento infantil.

## REFERÊNCIAS

- 1- Black MM, Pérez-Escamilla R, Rao SF. Integrating nutrition and child development interventions: scientific basis, evidence of impact, and implementation considerations. *Adv Nutr.* 2015;6(6):852-9.
- 2- Godfrey KM, Costello PM, Lillycrop KA. Development, Epigenetics and Metabolic Programming. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016;85:71-80.
- 3- Lin X, Lim IY, Wu Y, Teh AL, Chen L, Aris IM, et al. Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome. *BMC Med.* 2017;15(1):50.
- 4- Ripoli C. Engrampigenetics: Epigenetics of engram memory cells. *Behav Brain Res.* 2017;325(Pt B):297-302.
- 5- Fredrickson BL, Grewen KM, Coffey KA, Algoe SB, Firestine AM, Arevalo JM, et al. A functional genomic perspective on human well-being. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(33):13684-9.
- 6- Aschard H, Chen J, Cornelis MC, Chibnik LB, Karlson EW, Kraft P. Inclusion of gene-gene and gene-environment interactions unlikely to dramatically improve risk prediction for complex diseases. *Am J Hum Genet.* 2012;90(6):962-72.
- 7- Diament AJ. [The basis of neurologic development]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1978;36(4):285-302.
- 8- Machado FA. Crianças e adolescentes: fatores relacionados ao crescimento, desenvolvimento e maturação biológica; implicações para a prática de exercício físico. *Sa Bios-Rev. Saúde e Biol.* 2007; v. 2, n. 1, p. 1-3.
- 9- Martinelli CE, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. [Physiology of the GH-IGF axis]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(5):717-25.
- 10- Uauy R, Kain J, Corvalan C. How can the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis contribute to improving health in developing countries? *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6 Suppl):1759S-64S.
- 11- Koletzko B, Chourdakis M, Grote V, Hellmuth C, Prell C, Rzehak P, et al. Regulation of early human growth: impact on long-term health. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(2-3):101-9.
- 12- Dipietro JA. Maternal stress in pregnancy: considerations for fetal development. *J Adolesc Health.* 2012;51(2 Suppl):S3-8.
- 13- Berardi N, Sale A, Maffei L. Brain structural and functional development: genetics and experience. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57 Suppl 2:4-9.

- 14- Han S, Ma Y. A Culture-Behavior-Brain Loop Model of Human Development. *Trends Cogn Sci*. 2015;19(11):666-76.
- 15- Hibar DP, Stein JL, Renteria ME, Arias-Vasquez A, Desrivieres S, Jahanshad N, et al. Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature*. 2015;520(7546):224-9.
- 16- Chen X, An Y, Gao Y, Guo L, Rui L, Xie H, et al. Rare Deleterious PARD3 Variants in the aPKC-Binding Region are Implicated in the Pathogenesis of Human Cranial Neural Tube Defects Via Disrupting Apical Tight Junction Formation. *Hum Mutat*. 2017;38(4):378-89.
- 17- Gorter JW, Stewart D, Woodbury-Smith M. Youth in transition: care, health and development. *Child Care Health Dev*. 2011;37(6):757-63.
- 18- Christian P, Mullany LC, Hurley KM, Katz J, Black RE. Nutrition and maternal, neonatal, and child health. *Semin Perinatol*. 2015;39(5):361-72.
- 19- Ackerman DL, Craft KM, Townsend SD. Infant food applications of complex carbohydrates: Structure, synthesis, and function. *Carbohydr Res*. 2017;437:16-27.
- 20- Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N. The Essentiality of Arachidonic Acid in Infant Development. *Nutrients*. 2016;8(4):216.
- 21- Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev*. 2014;72(4):267-84.
- 22- Eggesbø M, Mandal S, Midtvedt T. Factors affecting infant gut microbiota and possible consequences for health. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:28062.
- 23- Wall R, Ross RP, Ryan CA, Hussey S, Murphy B, Fitzgerald GF, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr*. 2009;3:45-54.
- 24- Harrison D, Reszel J, Bueno M, Sampson M, Shah VS, Taddio A, et al. Breastfeeding for procedural pain in infants beyond the neonatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD011248.
- 25- Vilahur N, Vahter M, Broberg K. The Epigenetic Effects of Prenatal Cadmium Exposure. *Curr Environ Health Rep*. 2015;2(2):195-203.
- 26- Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(2):29-42.
- 27- Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev*. 2012;16(3):213-22.
- 28- Sadeh A, Mindell JA, Luedtke K, Wiegand B. Sleep and sleep ecology in the first 3 years: a web-based study. *J Sleep Res*. 2009;18(1):60-73.

- 29- Esposito G, Setoh P, Shinohara K, Bornstein MH. The development of attachment: Integrating genes, brain, behavior, and environment. *Behav Brain Res.* 2017;325(Pt B):87-9.
- 30- Unternaehrer E, Meyer AH, Burkhardt SC, Dempster E, Staehli S, Theill N, et al. Childhood maternal care is associated with DNA methylation of the genes for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) in peripheral blood cells in adult men and women. *Stress.* 2015;18(4):451-61.
- 31- Wootton RE, Davis OSP, Mottershaw AL, Wang RAH, Haworth CMA. Genetic and environmental correlations between subjective wellbeing and experience of life events in adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017.
- 32- McAdams TA, Gregory AM, Eley TC. Genes of experience: explaining the heritability of putative environmental variables through their association with behavioural and emotional traits. *Behav Genet.* 2013;43(4):314-28.
- 33- Champagne FA, Meaney MJ. Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. *Behav Neurosci.* 2007;121(6):1353-63.
- 34- Bick J, Nelson CA. Early experience and brain development. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2017;8(1-2).
- 35- Maggi S, Irwin LJ, Siddiqi A, Hertzman C. The social determinants of early child development: an overview. *J Paediatr Child Health.* 2010;46(11):627-35.